



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ  
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ  
ΣΠΟΥΔΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



***Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία***

***"Ανίχνευση περιφερικής νευροπάθειας σε διαβητικούς ασθενείς με τη χρήση  
απλών διαγνωστικών εργαλείων και τεχνικών"***

**ΣΩΤΗΡΟΥΛΑ ΑΛΑΜΙΔΟΥ**

Ειδικευόμενη Παθολογίας – Ενδοκρινολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

***«Διαγνωστική και Θεραπευτική Προσέγγιση του Διαβητικού Ποδιού»***

Λάρισα, 2024

**Επιβλέπων:**

Νικόλαος Παπάνας, Καθηγητής Παθολογίας-Σακχαρώδους Διαβήτη, Τμήμα Ιατρικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Αλεξανδρούπολης

**Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

1. Νικόλαος Παπάνας, Καθηγητής Παθολογίας-Σακχαρώδους Διαβήτη, Τμήμα Ιατρικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Αλεξανδρούπολης
2. Αλεξάνδρα Μπαργιώτα, Αν. Καθηγήτρια Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
3. Στυλιανός Τίγκας , Αναπληρωτής Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων.

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

*Detection of peripheral neuropathy in diabetic patients with the use of simple diagnostic tools and techniques*

## Περιεχόμενα

|                                                                                            |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Περίληψη.....                                                                              | 6         |
| Abstract .....                                                                             | 7         |
| Εισαγωγή.....                                                                              | 8         |
| <b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ.....</b>                                                | <b>9</b>  |
| 1.1 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ .....                                                                       | 9         |
| 1.2 ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....                                                                          | 10        |
| 1.3 ΟΞΕΙΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ .....                                                                 | 10        |
| 1.3.1 ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΚΕΤΟΞΕΩΣΗ (ΔΚΟ) .....                                                      | 10        |
| 1.3.2 ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΚΗ ΥΠΕΡΩΣΜΩΤΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ (ΥΥΚ) .....                                    | 11        |
| 1.3.3 ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ .....                                                                   | 11        |
| 1.4 ΧΡΟΝΙΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ .....                                                                | 12        |
| 1.4.1 ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ (ΔΑ).....                                            | 12        |
| 1.4.2 ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ (ΔΝ) .....                                                     | 12        |
| 1.4.3 ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ .....                                                          | 13        |
| 1.5 ΔΙΑΒΗΤΙΚΟ ΠΟΔΙ (ΔΠ).....                                                               | 13        |
| 1.5.1 ΟΡΙΣΜΟΣ – ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....                                                   | 13        |
| 1.5.2 ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΕΛΚΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΠΟΔΙΟΥ .....                                       | 14        |
| 1.5.3 ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΕΛΚΟΥΣ .....                                                   | 14        |
| <b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ .....</b>                                             | <b>15</b> |
| 2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....                                                                          | 15        |
| 2.2 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ .....                                                                   | 16        |
| 2.3 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ .....                                                                       | 19        |
| 2.4 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ .....                                                 | 22        |
| 2.4.1 ΛΗΨΗ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΟΥ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ.....                                                      | 22        |
| 2.4.2 ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ .....                                                                     | 22        |
| 2.4.3 ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ .....                                                            | 23        |
| <b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ - ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ.....</b> | <b>23</b> |
| 3.1 SEMMES-WEINSTEIN ΜΟΝΟΙΝΙΔΙΟ 10gr (Semmes-Weinstein 10-g Monofilament – SWMF) .....     | 23        |
| 3.2 ΠΑΛΑΙΣΘΗΣΙΑ .....                                                                      | 24        |
| 3.2.1 ΔΙΑΠΑΣΩΝ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ 128-Hz.....                                                      | 24        |
| 3.2.2 ΔΙΑΠΑΣΩΝ ΤΥΠΟΥ Rydel – Seiffer 128 Hz .....                                          | 24        |
| 3.2.3 ΗΛΕΚΤΡΙΚΟ ΔΙΑΠΑΣΩΝ .....                                                             | 25        |
| 3.2.3. ΒΙΟΘΕΣΙΟΜΕΤΡΟ Η΄ ΝΕΥΡΟΘΕΣΙΟΜΕΤΡΟ .....                                              | 25        |

|                                                                            |           |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>3.3 ΕΞΕΤΑΣΗ ΑΛΓΟΥΣ (Pinprick sensation) .....</b>                       | <b>25</b> |
| <b>3.4 ΑΝΤΙΑΛΗΨΗ ΘΕΡΜΟΥ – ΨΥΧΡΟΥ (Temperature sensation) .....</b>         | <b>26</b> |
| <b>3.5 ΕΛΑΦΡΑ ΑΦΗ ΜΕ ΤΟΛΥΠΙΟ ΑΠΟ ΒΑΜΒΑΚΙ (Light Touch Sensation) .....</b> | <b>26</b> |
| <b>3.6 ΙΔΙΟΔΕΚΤΙΚΗ ΑΙΣΘΗΣΗ (Position sense).....</b>                       | <b>26</b> |
| <b>3.7 ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΝΤΑΝΑΚΛΑΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΑΧΙΛΛΕΙΟΥ ΤΕΝΟΝΤΑ .....</b>             | <b>27</b> |
| <b>3.8 ΚΛΙΜΑΚΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΟΓΗΣΗΣ .....</b>                                    | <b>27</b> |
| <b>3.9 ΜΕΘΟΔΟΣ ΤΟΥ ΕΠΙΘΕΜΑΤΟΣ (Neuropad).....</b>                          | <b>28</b> |
| <b>3.10 ΜΕΘΟΔΟΣ VibraTip.....</b>                                          | <b>29</b> |
| <b>3.11 ΜΕΘΟΔΟΣ NC-stat DPNcheck .....</b>                                 | <b>29</b> |
| <b>3.12 ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ IPSWICH TOUCH TEST (IpTT) .....</b>                      | <b>30</b> |
| <b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΜΕΛΕΤΗ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΕΡΓΑΛΕΙΩΝ</b>           |           |
| <b>ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ .....</b>                                                  | <b>30</b> |
| <b>4.1 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....</b>                                                | <b>30</b> |
| <b>4.1.1 Βιβλιογραφική ανασκόπηση .....</b>                                | <b>30</b> |
| <b>4.1.2 Στρατηγική αναζήτησης .....</b>                                   | <b>31</b> |
| <b>4.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....</b>                                              | <b>31</b> |
| <b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ .....</b>                             | <b>38</b> |
| <b>Βιβλιογραφία.....</b>                                                   | <b>40</b> |

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θέλω να ευχαριστήσω από καρδιάς την οικογένεια μου και τους καθηγητές μου οι οποίοι με βοήθησαν και στάθηκαν δίπλα μου καθ' όλη τη διάρκεια του ακαδημαϊκού μου ταξιδιού. Είμαι ευγνώμων για την καθοδήγηση και την υποστήριξή του επιβλέποντα και καθηγητή μου κύριου Παπάνα Νικόλαου, η οποία ήταν ανεκτίμητη στη διαμόρφωση της εκπαιδευτικής μου εμπειρίας και στην προετοιμασία μου για αυτή την εργασία. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον διευθυντή μου κύριο Γιαννικόπουλο Γεώργιο, διευθυντή Παθολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Σύρου, για την υποστήριξή του.

## Περίληψη

Η παρούσα διπλωματική εργασία διερευνά την ανίχνευση της περιφερικής νευροπάθειας σε διαβητικούς ασθενείς με τη χρήση απλών διαγνωστικών εργαλείων και τεχνικών, με έμφαση στον ρόλο της στην πρόληψη των επιπλοκών του διαβητικού ποδιού. Αντιμετωπίζει ένα κρίσιμο κενό στη φροντίδα του διαβήτη αξιολογώντας τον επιπολασμό, τους παράγοντες κινδύνου και τις διαγνωστικές προσεγγίσεις που σχετίζονται με τη διαβητική περιφερική νευροπάθεια. Μέσω μιας ολοκληρωμένης βιβλιογραφικής ανασκόπησης και κριτικής ανάλυσης των σχετικών μελετών, η παρούσα διπλωματική στοχεύει στην ενημέρωση της κλινικής πρακτικής, στην καθοδήγηση προληπτικών παρεμβάσεων και στη συμβολή σε πρωτοβουλίες για τη δημόσια υγεία. Με τη διερεύνηση της σύνδεσης μεταξύ της έγκαιρης ανίχνευσης της νευροπάθειας και της πρόληψης του διαβητικού ποδιού, επιδιώκεται η βελτίωση των στρατηγικών υγειονομικής περίθαλψης και η μείωση της οικονομικής επιβάρυνσης από τις επιπλοκές που σχετίζονται με τον διαβήτη. Η σημασία της έγκειται στη δυνατότητά της να ενισχύσει την επιστημονική γνώση, να επηρεάσει τις πολιτικές υγείας και τελικά να βελτιώσει την ποιότητα ζωής των ατόμων με διαβήτη.

### Λέξεις- Κλειδιά:

1. Διαβητική περιφερική νευροπάθεια
2. Απλά διαγνωστικά εργαλεία
3. Επιπλοκές του διαβητικού ποδιού
4. Έγκαιρη ανίχνευση
5. Φροντίδα διαβήτη
6. Προληπτικές παρεμβάσεις

## **Abstract**

This thesis investigates the detection of peripheral neuropathy in diabetic patients using simple diagnostic tools and techniques, with emphasis on its role in the prevention of the complications of the diabetic foot. The present work addresses a critical gap in diabetes care by evaluating the prevalence, risk factors, and diagnostic approaches that are associated with diabetic peripheral neuropathy. Through a comprehensive literature review and the critical analysis of several relevant studies, this work has the aim to inform clinical practice, guide preventive interventions, and make a notable contribution to public health initiatives. By exploring the connection between early detection of neuropathy and diabetic foot prevention, the aim is to improve healthcare strategies and reduce the economic burden of complications that are related to diabetes. Its significance lies in its potential to enhance scientific knowledge, to influence health policies, and to ultimately improve the quality of life for individuals suffering of diabetes mellitus.

### **Key words:**

1. Diabetic Peripheral Neuropathy
2. Simple Diagnostic Tools
3. Diabetic Foot Complications
4. Early Detection
5. Diabetes Care
6. Preventive Interventions

## Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης, μια διάχυτη μεταβολική διαταραχή, αποτελεί σημαντική και κλιμακούμενη απειλή για την παγκόσμια δημόσια υγεία. Εν μέσω των πολύπλευρων επιπλοκών του, ένα από τα κρίσιμα προβλήματα είναι η διαβητική νευροπάθεια, συγκεκριμένα η περιφερική νευροπάθεια, η οποία συμβάλλει σημαντικά σε σοβαρές εκβάσεις όπως οι επιπλοκές του διαβητικού ποδιού. Η παρούσα ανασκόπηση προσπαθεί να διερευνήσει την ανίχνευση της περιφερικής νευροπάθειας σε διαβητικούς ασθενείς μέσω της χρήσης απλών διαγνωστικών εργαλείων και τεχνικών, με πρωταρχική εστίαση στον ρόλο της στην πρόληψη των επιπλοκών του διαβητικού ποδιού.

Το ερευνητικό πρόβλημα που βρίσκεται στον πυρήνα της παρούσας διπλωματικής εργασίας περιστρέφεται γύρω από την επιτακτική ανάγκη για τον έγκαιρο εντοπισμό της περιφερικής νευροπάθειας σε διαβητικά άτομα.

Για την αντιμετώπιση του ερευνητικού προβλήματος, υιοθετεί μια πολύπλευρη προσέγγιση που συνδυάζει μια βιβλιογραφική ανασκόπηση, μια σχολαστική εξέταση των διαγνωστικών εργαλείων και μια κριτική ανάλυση των υφιστάμενων ερευνητικών ευρημάτων.

Ο έγκαιρος εντοπισμός της νευροπάθειας μπορεί να συμβάλει στην πρόληψη πιο σοβαρών επιπλοκών, ιδίως προβλημάτων διαβητικού ποδιού, που μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) είναι μια μεταβολική νόσος με κύρια έκφραση της τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης. Χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών λόγω έλλειψης ινσουλίνης, διαταραχής στη δράση της ινσουλίνης ή συνδυασμό και των δύο.<sup>1</sup>

### 1.1 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Με τα σημερινά δεδομένα η ταξινόμηση γίνεται με βάση τις μέχρι σήμερα γνωστές αιτίες του διαβήτη και χωρίζεται σε 4 κατηγορίες:

#### Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 (ΣΔτ1)

Αποτελεί μια από τις πιο συχνές χρόνιες παιδικές ασθένειες αλλά μπορεί να κάνει την εμφάνισή της σε οποιαδήποτε ηλικία. Χαρακτηρίζεται από καταστροφή των β παγκρεατικών κυττάρων και συνήθως οδηγεί σε πλήρη ανεπάρκεια ινσουλίνης.<sup>2,3,4</sup>

**Αυτοάνοσος διαβήτης:** Προκαλείται από ανοσολογική καταστροφή των β παγκρεατικών κυττάρων και οδηγεί σε πλήρη ανεπάρκεια ινσουλίνης.

**Ιδιοπαθής διαβήτης:** Μια μειονότητα των ασθενών με ΣΔτ1 έχουν μόνιμη ινσουλινοπενία χωρίς καμία ένδειξη αυτοανοσίας.<sup>2</sup>

#### Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2)

Αντιπροσωπεύει το 90-95% των ατόμων με διαβήτη. Χαρακτηρίζεται από την συνύπαρξη διαταραχής στην έκκριση και δράση της ινσουλίνης.<sup>4</sup>

#### Διαβήτης κύησης

Οποιοδήποτε βαθμού διαταραχή στον μεταβολισμό της γλυκόζης που εμφανίζεται για πρώτη φορά στην κύηση. Αναπτύσσεται κατά το 2<sup>ο</sup> και 3<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης.<sup>5</sup>

## Άλλες ειδικές μορφές διαβήτη

Γενετικές διαταραχές των β-κυττάρων, γενετικές διαταραχές που επηρεάζουν την δράση της ινσουλίνης, ενδοκρινοπάθειες (σύνδρομο Cushing, μεγαλακρία, φαιοχρωμοκύττωμα κτλ.), λοιμώξεις από ιούς που μπορεί να σχετίζονται με καταστροφή των β κυττάρων (κυτταρομεγαλοϊός, αδενοϊοί, ιός Coxsackie B κτλ.), νόσοι εξωκρινούς παγκρέατος (οξεία ή χρόνια παγκρεατίτιδα, το τραύμα, η παγκρεατεκτομή, το παγκρεατικό καρκίνωμα, η κυστική ίνωση, η αιμοχρωμάτωση κτλ.), ΣΔ επαγόμενος από φάρμακα ή χημικές ουσίες (γλυκοκορτικοειδή, θειαζιδικά διουρητικά, αντιρετροϊκά φάρμακα κτλ.)<sup>4</sup>

## **1.2 ΔΙΑΓΝΩΣΗ**

Σύμφωνα με την ΑΔΕ οι δοκιμασίες και τα κριτήρια για την διάγνωση είναι:

1. Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη ( HbA1c)  $\geq 6,5\%$ .<sup>4,5</sup>
2. Γλυκόζη νηστείας (FPG – Fasting Plasma Glucose)  $\geq 126$  mg/dl. Η εξέταση γίνεται πρωί μετά από νηστεία τουλάχιστον 8 ωρών.<sup>1</sup>
3. Γλυκόζη πλάσματος 2 ωρών (OGTT – Oral glucose tolerance test)  $\geq 200$ mg/dl. Η εξέταση γίνεται μετά από ελεύθερη διατροφή τουλάχιστον 3 ημερών (που θα συμπεριλαμβάνονται το λιγότερο 150gr υδατανθράκων ημερησίως) με χορήγηση 75 gr άνυδρης γλυκόζης διαλυμένα σε 250-350 ml νερό και 2<sup>ο</sup> δείγμα γλυκόζης λαμβάνεται 2 ώρες αργότερα.<sup>1,6</sup>
4. Τυχαία μέτρηση γλυκόζης πλάσματος  $\geq 200$  mg/dl με συνοδό συμπτώματα υπεργλυκαιμίας (πολυουρία, πολυδιψία, πολυφαγία και απώλεια βάρους).<sup>4</sup>

## **1.3 ΟΞΕΙΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ**

### **1.3.1 ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΚΕΤΟΞΕΩΣΗ (ΔΚΟ)**

Πρόκειται για επείγουσα κατάσταση που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία (γλυκόζη στο αίμα  $>250$ mg/dl), μεταβολική οξέωση με χάσμα ανιόντων (ph  $<7.3$  & HC03  $< 18$ mEq/L) και κέτωση ( κετόνες στο αίμα  $> 3$ mmol/L και  $> 2+$  κετόνες στα ούρα). Ένα ποσοστό 25-40% των ασθενών με ΣΔτ1 είχαν ως πρώτη εκδήλωση της νόσου την ΔΚΟ.

Σε εγκατεστημένο ΣΔ, η ΔΚΟ μπορεί να εμφανιστεί μετά από κάποιο έντονο στρες (πχ λοίμωξη, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, χειρουργείο, παγκρεατίτιδα), κακή συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή, κατάχρηση αλκοόλ κτλ.<sup>7,8,9</sup>

### 1.3.2 ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΚΗ ΥΠΕΡΩΣΜΩΤΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ (ΥΥΚ)

Απειλητική για τη ζωή κατάσταση που εκδηλώνεται με υπεργλυκαιμία (επίπεδα γλυκόζης πλάσματος  $>600\text{mg/dl}$ ), υπερωσμωτικότητα ( $>320\text{mOsm/kg}$ ) και σοβαρή αφυδάτωση με λίγη ή καθόλου κέτωση. Είναι πιο συχνή στους ασθενείς με ΣΔτ2. Οι συχνότερες αιτίες πυροδότησης είναι η λοίμωξη, το έμφραγμα, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.<sup>9,10,11</sup>

### 1.3.3 ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

Είναι η πιο συχνή οξεία επιπλοκή του ΣΔ. Πιθανά αίτια είναι η υπέρβαση της δόσης της λαμβανόμενης ινσουλίνης ή των αντιδιαβητικών δισκίων, χορήγηση ινσουλίνης ενδομυϊκά, χορήγηση ινσουλίνης σε μύες που πρόκειται να ασκηθούν, καθυστέρηση ή παράβλεψη γεύματος, κατανάλωση αλκοόλ επί νηστείας, νεφρική ανεπάρκεια, άσκηση χωρίς να συνοδεύεται είτε από αυξημένη πρόσληψη υδατανθράκων είτε από μειωμένη δοσολογία ινσουλίνης.

Η υπογλυκαιμία μπορεί να τεκμηριωθεί με την τριάδα του Whipple:

1. συμπτώματα συμβατά με υπογλυκαιμία
2. χαμηλή συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος
3. υποχώρηση συμπτωματολογίας μετά την αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης.

Για άτομα με ΣΔ ως υπογλυκαιμία ορίζεται η τιμή γλυκόζης πλάσματος  $\leq 70\text{mg/dl}$  με ή χωρίς συνοδά συμπτώματα.

Συμπτώματα:

- A. Αδρενεργικά (λόγω διέγερσης του αυτόνομου νευρικού συστήματος): εφίδρωση, αίσθημα θερμότητας, αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, άγχος κτλ.
- B. Γλυκοπενικά (λόγω μειωμένης τροφοδοσίας εγκεφάλου με γλυκόζη): κεφαλαλγία, δυσαρθρία, σύγχυση, υπνηλία, διαταραχή συμπεριφοράς, κώμα κτλ.
- Γ. Μη ειδικά: πείνα, αδυναμία, θάμβος όρασης, διπλωπία<sup>12,13</sup>

## 1.4 ΧΡΟΝΙΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Χωρίζονται σε αγγειακές και μη αγγειακές και είναι παρόμοιες για τον ΣΔτ1 και ΣΔτ2. Οι μη αγγειακές επιπλοκές περιλαμβάνουν τις λοιμώξεις, δερματικές αλλοιώσεις, απώλεια ακοής, αυξημένο κίνδυνο άνοιας και μείωση γνωστικής λειτουργίας. Οι αγγειακές επιπλοκές διακρίνονται σε μακροαγγειακές που έχουν κοινά χαρακτηριστικά με τον γενικό πληθυσμό και μικροαγγειακές που είναι ειδικές για τον διαβήτη.<sup>14</sup>

Μακροαγγειακές - Αποτελούν τις πιο σημαντικές επιπλοκές του ΣΔ, καθώς ευθύνονται για το 75-80% των θανάτων διαβητικών ασθενών. Προσβάλλονται οι στεφανιαίες αρτηρίες, καρωτίδες, εγκεφαλικές αρτηρίες και αρτηρίες των κάτω άκρων. Κλινικά μπορεί να εκφραστούν ως στεφανιαία νόσος (ισχαιμία, έμφραγμα μυοκαρδίου), καρδιακή ανεπάρκεια, εγκεφαλοαγγειακή νόσος (θρομβοεμβολικό επεισόδιο) και περιφερική αγγειοπάθεια.<sup>15,16</sup>

Μικροαγγειακές - Περιλαμβάνονται η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑ), η διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝ) και η διαβητική νευροπάθεια.

### 1.4.1 ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ (ΔΑ)

Είναι η συχνότερη μικροαγγειακή επιπλοκή του διαβήτη, και η πιο συχνή αιτία απώλειας όρασης σε ενήλικες 20-74 ετών στον δυτικό κόσμο. Η σοβαρή απώλεια όρασης είναι κυρίως αποτέλεσμα της προοδευτικής διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, η οποία οδηγεί σε οίδημα της ωχράς κηλίδας και νεοαγγείωση. Η έγκαιρη ανίχνευση και παρέμβαση είναι σημαντικά για την αποφυγή της τύφλωσης. Συνιστάται η εξέταση του βυθού κατά τη διάγνωση σε ΣΔτ2 και στα 5 χρόνια μετά τη διάγνωση του ΣΔτ1 (άνω των 10 ετών).<sup>14,17,18</sup>

### 1.4.2 ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ (ΔΝ)

Η διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝ) αποτελεί την κύρια αιτία χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) και νεφρικής νόσου τελικού σταδίου. Η διάγνωση γίνεται όταν υπάρχει

εμμένουσα αυξημένη απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα ( $>30\text{mg/g}$ ), μείωση εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης ( $\text{eGFR} < 60\text{ml/min per } 1.73\text{ m}^2$ ) ή άλλα στοιχεία νεφρικής βλάβης.<sup>14,19</sup>

### **1.4.3 ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ**

Αποτελεί μια από τις πιο συχνές χρόνιες επιπλοκές του διαβήτη. Ο όρος διαβητική νευροπάθεια συμπεριλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα νευρολογικών διαταραχών, με τη διαβητική περιφερική νευροπάθεια (ΔΠΝ) να αποτελεί την πιο συχνή μορφή. Επηρεάζει το αισθητικό, κινητικό και αυτόνομο νευρικό σύστημα. Η διάγνωση τίθεται αφού γίνει αποκλεισμός άλλων αιτιών νευροπάθειας (πχ αλκοολισμός, νεφρική ανεπάρκεια, έλλειψη βιταμίνης B12, υποθυρεοειδισμός κτλ.). Οι πιο κοινοί τύποι νευροπάθειας είναι η συμμετρική περιφερική πολυνευροπάθεια και η αυτόνομη νευροπάθεια. Η συχνότητα αυξάνεται με την ηλικία και τη διάρκεια του διαβήτη. Τα συμπτώματα των ασθενών έχουν ποικίλο χαρακτήρα και ένταση. Η πλειονότητα όμως αυτών των ασθενών είναι ασυμπτωματικοί και η έγκαιρη διάγνωση είναι σημαντική για να αποφευχθούν περαιτέρω επιπλοκές όπως έλκος, λοίμωξη, ακρωτηριασμός.<sup>20-23</sup>

## **1.5 ΔΙΑΒΗΤΙΚΟ ΠΟΔΙ (ΔΠ)**

### **1.5.1 ΟΡΙΣΜΟΣ – ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Λοίμωξη, έλκος και/ή καταστροφή των εν τω βάθει ιστών κάτωθεν του σφυρού σε άτομα με διαβήτη. Σχετίζεται με νευρολογικές διαταραχές και/ή ποικίλου βαθμού περιφερική αγγειοπάθεια.<sup>24</sup>

Η ετήσια παγκόσμια επίπτωση διαβητικού έλκους κυμαίνεται μεταξύ 9,1-26,1 εκατομμυρίων. Περίπου 15-25% των διαβητικών ασθενών θα αναπτύξουν διαβητικό έλκος κάποια στιγμή στη ζωή τους. Τα έλκη μπορούν να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά πιο συχνά εμφανίζονται σε ασθενείς 45 ετών και άνω. Ο διαβήτης σήμερα αποτελεί την κύρια αιτία μη τραυματικών ακρωτηριασμών στις ΗΠΑ. Σύμφωνα με την IWGDF (International Working Group Diabetes Foot) κάθε 20 δευτερόλεπτα, ένα κάτω

άκρο ακρωτηριάζεται ανά την υφήλιο λόγω των επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη.<sup>21,25</sup>

### **1.5.2 ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΕΛΚΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΠΟΔΙΟΥ**

Η ανάπτυξη διαβητικού έλκους είναι πολυπαραγοντική. Οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου είναι η περιφερική νευροπάθεια, η περιφερική αγγειοπάθεια και τα επακόλουθα τραύματα του ποδιού. Η περιφερική αισθητική νευροπάθεια προκαλεί απώλεια αισθητικότητας ( μειωμένη αντίληψη πόνου, θερμοκρασίας και ιδιοδεκτικής αίσθησης). Η περιφερική κινητική νευροπάθεια προκαλεί απώλεια μεσόστεων μυών (ατροφία μυών με αποτέλεσμα αλλαγή εμβιομηχανικής ποδός, αλλαγή κατανομής πιέσεων και συνεπώς παραμορφώσεις ποδός). Η περιφερική αυτόνομη νευροπάθεια προκαλεί αγγειοδιαστολή και μείωση της εφίδρωσης με αποτέλεσμα την απώλεια ακεραιότητας του δέρματος (ξηροδερμία, δημιουργία τυλώδους ιστού), παρέχοντας σημείο ευάλωτο σε μικροβιακή λοίμωξη. Δομικές διαταραχές όπως η ανύψωση της ποδικής καμάρας, η πλατυποδία, η γαμψοδακτυλία, ο βλαισός μέγας δάκτυλος, η αρθροπάθεια Charcot κτλ. διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη δημιουργία διαβητικού έλκους λόγω της παθολογικής κατανομής πιέσεων.<sup>24</sup>

### **1.5.3 ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΕΛΚΟΥΣ**

Ανάλογα με την βλάβη διακρίνεται σε 3 κατηγορίες:

1. ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟ
2. ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ
3. ΝΕΥΡΟΙΣΧΑΙΜΙΚΟ<sup>23</sup>

| ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟ ΕΛΚΟΣ (Εικ1)                                                                                                  | ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΕΛΚΟΣ (Εικ2)                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            |        |
| Ανώδυνο                                                                                                                     | Επώδυνο                                                                                  |
| παρουσία σφύξεων                                                                                                            | απουσία σφύξεων                                                                          |
| περιβάλλεται από κάλο, στρογγυλό ή ωοειδές σχήμα, ομαλά χείλη                                                               | δεν περιβάλλεται από κάλο, ανώμαλο σχήμα, ανώμαλα χείλη                                  |
| Εντόπιση:<br>θέσεις αυξημένης πίεσης (πχ κεφαλές μεταταρσίων, κορυφές δακτύλων, πελματιαία επιφάνεια μεγάλου δακτύλου κτλ.) | Εντόπιση:<br>οπουδήποτε στον άκρο πόδα (συχνά στο έξω χείλος, στα δάκτυλα ή τις πτέρνες) |
| Επιπλοκή:<br>λοίμωξη, οστεομυελίτιδα                                                                                        | Επιπλοκή:<br>γάγγραινα                                                                   |

(πίνακας 1, Εικ 1 και 2 : από προσωπικό αρχείο, ασθενείς Γ.Ν. ΣΥΡΟΥ)

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

### 2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ΔΠΝ είναι η πιο συχνή μορφή διαβητικής νευροπάθειας και η πιο συχνή νευροπάθεια στις ανεπτυγμένες χώρες . Εμφανίζεται περίπου στο 50% των ατόμων με μακροχρόνιο ΣΔτ1 και 2. Η διάγνωση της τίθεται αφού αποκλειστούν άλλες πιθανές αιτίες νευροπάθειας. Περιλαμβάνει εκδηλώσεις από το σωματικό και/ή το αυτόνομο περιφερικό νευρικό σύστημα. Τα τελευταία χρόνια έχουν προταθεί διάφορες ταξινομήσεις. Ορισμένες από τις προτεινόμενες βασίζονται στην αιτιολογία, σε παθολογικά ή τοπογραφικά χαρακτηριστικά, ενώ η ταξινόμηση με βάση την κλινική εκδήλωση της νόσου είναι η πιο χρήσιμη στην κλινική πράξη.<sup>26-28</sup> Οι πιο κοινοί τύποι

νευροπάθειας είναι η συμμετρική περιφερική πολυνευροπάθεια και η αυτόνομη νευροπάθεια. Η ανάπτυξη της σχετίζεται κυρίως με τον γλυκαιμικό έλεγχο και τη διάρκεια του διαβήτη. Πρόσθετοι παράγοντες κινδύνου είναι η αρτηριακή υπέρταση, η παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα και το αλκοόλ. Στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών η ΔΠΝ είναι χωρίς συμπτωματολογία και η διάγνωση γίνεται με κλινική εξέταση. Έμφαση πρέπει να δίνεται στους ασθενείς που έχουν συμπτωματολογία (20-40% των περιπτώσεων). Τα συμπτώματα έχουν ποικίλο χαρακτήρα και ένταση. Η ΔΠΝ έχει ως αποτέλεσμα σημαντική νοσηρότητα, συμπεριλαμβανομένων υποτροπιάζουσων λοιμώξεων κάτω άκρων, ελκών και ακρωτηριασμών. Για την πρόληψη και την έγκαιρη αντιμετώπιση της ΔΠΝ των ατόμων με ΣΔτ2 απαιτείται πολυπαραγοντική προσέγγιση. Στη μελέτη DCCT σε άτομα με ΣΔτ1, η εντατική θεραπεία με ινσουλίνη μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης ΔΠΝ κατά 60%. Μάλιστα παρατηρήθηκε συνεχής ευεργετική δράση μετά την εντατική θεραπεία με ινσουλίνη στους συμμετέχοντες στη μελέτη μετά από 5 χρόνια παρακολούθησης.<sup>29-33</sup> Επίσης σε μια συστηματική ανασκόπηση εδείχθη ότι ο αυστηρός έλεγχος γλυκόζης στο ΣΔτ1 μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ΔΠΝ. Ωστόσο, ενώ ο αυστηρός έλεγχος γλυκόζης φαίνεται ότι μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης ΔΠΝ στο ΣΔτ2, το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Σε άτομα με ΣΔτ2, η θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης σχετίζεται με βελτίωση της ήπιας ΔΠΝ. Επίσης σε ΣΔτ2 και πρόωμη ΔΠΝ, διαπιστώθηκε ότι η μείωση της LDL και τριγλυκεριδίων με τη χορήγηση ροσουβαστατίνης βελτίωσε τη νευρική αγωγιμότητα. Τα προγράμματα αερόβιας άσκησης, άσκησης με αντιστάσεις, ασκήσεων ευλυγισίας και ισορροπίας είναι σημαντικά για την αναστροφή των πρώιμων αλλαγών και την πρόληψη της εξέλιξης.<sup>34-37</sup>

Σύμφωνα με την ΑΔΕ οι ασθενείς με ΣΔτ2 πρέπει να ελέγχονται για νευροπάθεια κατά τη διάγνωση της νόσου, ενώ ασθενείς με ΣΔτ1, 5 χρόνια μετά. Στη συνέχεια κρίνεται απαραίτητος ο έλεγχος σε ετήσια βάση τουλάχιστον.<sup>30</sup>

## 2.2 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Πολλοί μηχανισμοί πιστεύεται ότι εμπλέκονται στην παθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας. Σε μοριακό επίπεδο, οι κυριότεροι μηχανισμοί που πυροδοτούνται από τα αυξημένα επίπεδα τιμών σακχάρου και έχουν ως αποτέλεσμα την ιστική βλάβη είναι:

### **1. Αυξημένη διακίνηση της γλυκόζης μέσω της οδού των πολυολών**

Η οδός περιλαμβάνει δύο ενζυματικές αντιδράσεις. Η πρώτη αντίδραση είναι η μετατροπή της γλυκόζης σε σορβιτόλη. Στη δεύτερη, η σορβιτόλη οξειδώνεται σε φρουκτόζη. Όταν αυξηθεί η συγκέντρωση γλυκόζης, αυξάνει και ο μεταβολισμός μέσω της οδού των πολυολών. Αυτή η ενεργοποίηση της οδού των πολυολών μπορεί να προκαλέσει κυτταρικές βλάβες με πολλούς μηχανισμούς όπως:

- Ωσμωτική λύση των κυττάρων λόγω της ενδοκυττάριας συσσώρευσης σορβιτόλης.
- Η αναστολή της δράσης της αντλίας Na-K-ATPάσης.
- Ο αυξημένος λόγος NADH/NAD στο κυτταρόπλασμα.
- Η ελάττωση του NADPH στο κυτταρόπλασμα.

### **2. Αυξημένη παραγωγή προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (advanced glycation end-products, AGEs)**

Ο σχηματισμός των AGEs είναι αποτέλεσμα της γλυκοζυλίωσης των πρωτεϊνών του πλάσματος και των ιστών. Η αύξηση των AGEs προκαλεί βλάβες στα κύτταρα μέσω 3 μηχανισμών:

- Η δυσλειτουργία των γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών.
- Διατάραξη των αλληλεπιδράσεων των γλυκοζυλιωμένων συστατικών με τα λοιπά συστατικά της διάμεσης εξωκυττάριας ουσίας αλλά και τους υποδοχείς κυτταρικής επιφάνειας.
- Οι γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες του πλάσματος συνδέονται με AGE-υποδοχείς με αποτέλεσμα την παραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου στο μιτοχόνδριο και μη φυσιολογική έκφραση αρκετών γονιδίων.

### **3. Ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC)**

Λόγω της υψηλής συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα γίνεται σύνθεση της διακυλογλυκεροόλης (DAG) που προκαλεί ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC). Η συνεχής ενεργοποίηση της PKC προκαλεί βλάβες στους ιστούς:

- Αύξηση της αγγειοσυσπαστικής ουσίας ενδοθηλίνης-1 και ελάττωση μονοξειδίου του αζώτου (NO) με αποτέλεσμα να προκαλούνται διαταραχές της αιματικής ροής των αγγείων.
- Αύξηση δραστηριότητας του παράγοντα PAI-1, TGF- $\beta$  που οδηγούν σε αυξημένη αγγειογένεση, αύξηση διαπερατότητας των αγγείων με συνοδό τριχοειδική και αγγειακή απόφραξη.

#### 4. Αυξημένος μεταβολισμός της γλυκόζης στην οδό των εξοζαμινών

Η γλυκόζη μετατρέπεται σε 6-φωσφορική φρουκτόζη, που ακολούθως αντιδρά με γλουταμίνη. Η ενεργοποίηση αυτής της οδού προκαλεί παθολογική έκφραση ορισμένων γονιδίων και δυσλειτουργία κάποιων πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην παθογένεια για τις επιπλοκές του διαβήτη.

#### 5. Οξειδωτική καταπόνηση των κυττάρων

Οι τέσσερις πιο πάνω μηχανισμοί είναι αποτέλεσμα της οξειδωτικής καταπόνησης των κυττάρων. Οι αυξημένες τιμές σακχάρου ενδοκυτταρικά προκαλούν την μεγάλη παραγωγή αντιδραστικών ριζών οξυγόνου (reactive oxygen species - ROS) στα μιτοχόνδρια. Τα αυξημένα επίπεδα αντιδραστικών ριζών οξυγόνου οδηγούν σε διάσπαση το DNA των κυττάρων και ενεργοποίηση του PARP-1 (πολυμεράσης πολυ-ADP-ριβόζης), ενός ενζύμου που βρίσκεται στον πυρήνα των κυττάρων και υπό φυσιολογικές συνθήκες έχει ως λειτουργία την αποκατάσταση βλαβών στο DNA. Η ενεργοποίηση της PARP-1 προκαλεί μείωση της δραστηριότητας του γλυκολυτικού ενζύμου της γλυκεραλδεϋδης-3 φωσφορικής δεϋδρογονάσης που με τη σειρά της ενεργοποιεί τους 4 πιο πάνω μηχανισμούς.<sup>38</sup> Με λιγότερα λειτουργικά μιτοχόνδρια, οι μικρές και μεγάλες νευρικές ίνες χάνουν την λειτουργική τους ικανότητα και εκφυλίζονται, με τους πιο απομακρυσμένους άξονες να είναι πιο ευάλωτοι ( πχ στα κάτω άκρα). Οι μικρές ίνες είναι ιδιαίτερα ευάλωτες σε αυτήν την απώλεια ενέργειας, αντίθετα με τις μεγάλες ίνες που λόγω των κυττάρων Schwann συνεχίζουν να έχουν παροχή καυσίμων, μιτοχόνδρια και προστασία από τοξικές ουσίες. Αυτό εξηγεί γιατί οι μικρές ίνες είναι οι πρώτες που υφίστανται βλάβη και γιατί ο πόνος και οι δυσαισθησίες είναι συχνά τα πρώτα συμπτώματα της ΔΠΝ.<sup>20</sup>

Στην παθογένεια της ΔΠΝ συμβάλλει και η βλάβη στα μικρά αγγεία των νεύρων που μπορεί να προκαλέσει μειωμένη νευρική αιμάτωση και κατ' επέκταση ισχαιμία στο νευρικό ιστό. Πάχυνση της βασικής μεμβράνης, εκφύλιση των περικυττάρων, υπερπλασία ενδοθηλιακών κυττάρων είναι κάποιες από τις δομικές αλλαγές που παρατηρούνται. Οι αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις επίσης συμβάλλουν στη μείωση της ενδονευρικής αιμάτωσης.<sup>39</sup>

## 2.3 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

### Συμμετρική περιφερική πολυνευροπάθεια

Με ποσοστό περίπου 75% αποτελεί την πιο συχνή διαβητική νευροπάθεια. Ξεκινάει από τα περιφερικότερα τμήματα των άκρων και προχωρά αργά κεντρομόλα. Πρώτα προσβάλλεται ο άκρος πόδας και όταν τα συμπτώματα φτάσουν μέχρι το επίπεδο των γονάτων γίνεται έναρξη συμπτωμάτων και στα άνω άκρα (γάντι – κάλτσα).<sup>28</sup>

Η συμμετρική περιφερική πολυνευροπάθεια εκδηλώνεται με παραισθησίες (αιμωδίες, μυρμηγκιάσματα, αίσθημα βελονιών και νυγμών), δυσαισθησίες (καυσalgίες ή αίσθηση τρυπήματος που να έχει χαρακτήρα θερμού ή ψυχρού), υπεραλγησία (αυξημένη απάντηση σε κάποιο επώδυνο ερέθισμα), αλλοδυνία (άλγος σε ερέθισμα που φυσιολογικά δεν είναι επώδυνο, όπως για παράδειγμα άλγος που προκαλείται από επαφή με κάλτσες ή κλινοσκέπασμα). Σπανιότερα ο πόνος έχει χαρακτήρα νευραλγίας (άλγη που περιγράφονται σαν κτύπημα από ηλεκτρικό ρεύμα). Η επιδείνωση κατά τις νυχτερινές ώρες είναι χαρακτηριστικό των συμπτωμάτων. Μπορεί να προκαλέσει επίσης αρνητικά συμπτώματα με επιλεκτική απώλεια αίσθησης της θερμοκρασίας και του πόνου.<sup>26,40</sup>

### Νευροπάθεια Αυτονόμου Νευρικού Συστήματος

Μπορεί να παρατηρηθεί σε οποιοδήποτε στάδιο του διαβήτη. Συνήθως αναπτύσσεται σε ασθενείς που έχουν την νόσο για περισσότερο από 20 χρόνια.<sup>28</sup> Η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού αφορά το συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό σύστημα.

Η καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα κακοήθους αρρυθμίας και αιφνίδιου θανάτου. Στο ΗΚΓ μπορεί να παρατηρηθεί

παράταση του διαστήματος QT. Τα κλινικά ευρήματα περιλαμβάνουν ταχυκαρδία ηρεμίας (>100 bpm/min), εύκολη κόπωση και μειωμένη ικανότητα για άσκηση, ζάλη ή συγκοπή, ορθοστατική υπόταση, βραδυκαρδία κτλ.<sup>14,41</sup>

Η γαστρεντερική αυτόνομη νευροπάθεια μπορεί να προκαλέσει πάρεση οπουδήποτε στο γαστρεντερικό σύστημα. Τα πιο συχνά συμπτώματα είναι η γαστροπάρεση (≈40% των ασθενών με μακροχρόνιο διαβήτη), η δυσφαγία, η διάρροια και η δυσκοιλιότητα. Η γαστρική κατακράτηση που προκαλείται μπορεί να προκαλέσει πρώιμο αίσθημα κορεσμού, επιγαστραλγία, ναυτία, έμετο, απώλεια όρεξης. Η δυσλειτουργία του παχέος εντέρου μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή διάρροια ή/και δυσκοιλιότητα.

Η νευροπάθεια του ουροποιογεννητικού συστήματος μπορεί να προκαλέσει στυτική δυσλειτουργία στο 35-90% των ανδρών με διαβήτη, καθώς και κολπική ξηρότητα, δυσπαρέυνια και μειωμένη σεξουαλική επιθυμία. Διαταραχές στην ουροδόχο κύστη είναι συχνότερες σε ασθενείς με ΣΔτ1 σε σχέση με ΣΔτ2 και έχουν ως αποτέλεσμα την επίσχεση ούρων, υπόλειμμα ούρων στην κύστη, υπερπλήρωση της κύστης και λοιμώξεις ουροποιητικού.

Τέλος, η υπεριδρωσία των άνω άκρων και η ανιδρωσία των κάτω άκρων είναι αποτέλεσμα της δυσλειτουργίας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η ατροφία που προκαλείται στους ιδρωτοποιούς αδένες έχει ως αποτέλεσμα ανιδρωσία, ξηρό δέρμα, σχισμές, κάλους και κατ' επέκταση αυξημένη πιθανότητα για εμφάνιση έλκους στα κάτω άκρα.<sup>14,28</sup>

### Οξεία αισθητική νευροπάθεια

Σπάνια μορφή νευροπάθειας που αποτελείται από δύο υποτύπους.

A. Επαγόμενη από τη θεραπεία νευροπάθεια: Μπορεί να αναπτυχθεί εντός μερικών ημερών ή εβδομάδων μετά από ταχεία ρύθμιση της γλυκαιμίας. Εμφανίζεται με επώδυνα συμπτώματα, υπεραλγησία ή αλλοδυνία και συμπτώματα από δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού. Είναι αυτοπεριοριζόμενη κατάσταση και υποχωρεί μετά από 6-12 μήνες.<sup>28,41</sup>

B. Διαβητική νευροπαθητική καχεξία: Αμφοτερόπλευρη, επώδυνη νευροπάθεια που συνήθως αφορά τα κάτω άκρα και τον κορμό χαμηλά, με μεγάλη απώλεια βάρους έως και 60%. Το άλγος είναι καυστικό με κυρίαρχη συμμετοχή των κάτω άκρων και αλλοδυνία. Εμφανίζεται ανεξάρτητα από τη διάρκεια του διαβήτη ή του τύπου του

διαβήτη. Παρατηρείται συνήθως σε άνδρες μέσης ηλικίας, με πρόσφατη διάγνωση ΣΔτ2.<sup>28,42</sup>

### Μονονευροπάθειες

Περιλαμβάνουν τις κρανιακές νευροπάθειες, από τις οποίες το οφθαλμοκινητικό νεύρο προσβάλλεται συχνότερα. Περιφερικά, οι νευροπάθειες από πίεση εμφανίζονται τόσο στα άνω όσο και στα κάτω άκρα και οφείλονται σε συμπίεση ενός ήδη κατεστραμμένου νεύρου σε ανατομικά περιορισμένους χώρους.

Οι διαβητικές ριζονευροπάθειες εντοπίζονται στους μύες του θώρακα και της κοιλιάς, μιμούμενες ενδοκοιλιακή ή ενδοθωρακική παθολογία.<sup>43</sup>

A. Κρανιακή νευροπάθεια: Η πιο συνηθισμένη μορφή διαβητικής μονονευροπάθειας. Μπορεί να προσβληθεί οποιοδήποτε κρανιακό νεύρο, συχνότερα όμως προσβάλλονται το κοινό κινητικό, τροχλιακό, απαγωγό και το προσωπικό νεύρο.<sup>41</sup>

B. Νευροπάθεια από πίεση: τα περιφερικά νεύρα είναι πιο επιρρεπή σε βλάβες από εξωτερική πίεση στους διαβητικούς ασθενείς. Το σύνδρομο του καρπιαίου σωλήνα (μονονευροπάθεια του μέσου νεύρου) είναι η πιο συχνή μορφή. Οι ασθενείς παρουσιάζονται με αιμωδίες, άλγος ή παραισθησίες στην περιοχή που νευρώνεται από το μέσο νεύρο ενώ η κινητική αδυναμία είναι ασυνήθιστη. Το επόμενο συχνότερο προσβεβλημένο περιφερικό νεύρο είναι το ωλένιο νεύρο και ακολουθούν το κερκιδικό και περνιαίο νεύρο.<sup>28,43</sup>

### Διαβητική Ριζοπάθεια

Οι τρεις τύποι ριζοπάθειας είναι η οσφυοιερά, η θωρακική και η αυχενική και εκδηλώνεται με μονόπλευρη και ασύμμετρη συμπτωματολογία, με αιφνίδιο έντονο, καυστικό άλγος αρχικά και αργότερα ακολουθούν η αδυναμία και η ατροφία.

Η διαβητική οσφυοιερά πολυριζοπάθεια, γνωστή και ως διαβητική μυατροφία, είναι ο πιο συχνός τύπος.<sup>28</sup>

## **2.4 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ**

Η ΑΔΕ συστήνει την αξιολόγηση της ΔΠΝ όλων των τύπου 2 διαβητικών κατά τη διάγνωση και όλων των τύπου 1 διαβητικών 5 χρόνια μετά τη διάγνωση και στη συνέχεια τουλάχιστον ετησίως. Επίσης συστήνει να αξιολογούνται και ασθενείς με προδιαβήτη που έχουν συμπτώματα νευροπάθειας.<sup>20</sup>

### **2.4.1 ΛΗΨΗ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΟΥ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ**

Πρέπει να στοχεύει στην παρουσία διαφόρων παραγόντων κινδύνου και στον εντοπισμό τυπικών συμπτωμάτων με ΔΠΝ.<sup>44</sup> Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται είναι ο κακός γλυκαιμικός έλεγχος, η μεγάλη διάρκεια του διαβήτη, η αρτηριακή υπέρταση, η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο κτλ.<sup>20</sup> Τα συμπτώματα συνήθως εκδηλώνονται με νευροπαθητικό πόνο που εμφανίζεται με τη μορφή καυσalgίας, νυγμών ή διαξιφιστικού άλγους. Μπορεί να συνοδεύεται από δυσαισθησίες (υπεραλγησία) ή/και αλλοδυνία. Επιδεινώνονται κατά τις βραδινές ώρες και κυρίως εντοπίζονται στα κάτω άκρα.<sup>40</sup>

### **2.4.2 ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ**

Το νευροπαθητικό πόδι σχετίζεται με διάφορες δομικές διαταραχές του άκρου πόδα. Η ατροφία των μικρών μεσοστέων μυών που προκαλείται από τη κινητική νευροπάθεια εκφράζεται κλινικά με υψηλή ποδική καμάρα, προπέτεια των κεφαλών των μεταταρσίων, γαμψοδακτυλία και σφυροδακτυλία που οδηγούν σε τοπική αύξηση των πιέσεων στα πέλματα κατά τη βάδιση. Χαρακτηριστικές παραμορφώσεις αποτελούν επίσης ο βλαισός μέγας δάκτυλος (hallux Valgus), η κυρτοδακτυλία (curly toe), τα δάκτυλα σαν πλήκτρα πιάνου (mallet toe) κτλ. Έμφαση πρέπει να δίνεται σε τυχόν προηγούμενους τραυματισμούς του άκρου πόδα (ακρωτηριασμός, ορθοπεδικές επεμβάσεις) και ουλές που θέτουν τον ασθενή σε κίνδυνο για νέα εξέλκωση. Επίσης η κατάσταση του δέρματος (χρώμα, θερμοκρασία, ξηρότητα, ρωγμές κτλ.), η κατάσταση των ονύχων, των τριχών και των αγγείων βοηθάει στο να διακριθεί το νευροπαθητικό από το ισχαιμικό πόδι.<sup>23</sup>

### 2.4.3 ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Για την αξιολόγηση της λειτουργίας των μικρών και μεγάλων ινών υπάρχουν αρκετές κλινικές δοκιμασίες που απαιτούν μόνο απλά διαγνωστικά εργαλεία όπως για παράδειγμα το μονοϊνίδιο 10gr (monofilament, Semmes Weinstein), το διαπασών 128 Hz, η καρφίδα μίας χρήσης (αμβλεία ή αιχμηρή), τολύπιο από βαμβάκι, ράβδο με μεταλλική και πλαστική άκρη, διαδερμικό αυτοκόλλητο επίθεμα neuropad κτλ. Συνιστάται ο συνδυασμός δύο τουλάχιστον δοκιμασιών, με τουλάχιστον μία που στοχεύει στις μικρές ίνες και μία που στοχεύει στις μεγάλες ίνες, για τον έλεγχο και τη διάγνωση της ΔΠΝ. Διάφορες κλινικές κλίμακες που συνδυάζουν συμπτώματα και κλινικά σημεία έχουν επικυρωθεί για τον έλεγχο και τη διάγνωση της ΔΠΝ (Δείκτης Νευρολογικής Ανικανότητας - Neuropathy Disability Score, Δείκτης συμπτωμάτων νευροπάθειας – Neuropathy Symptom Score κτλ.).<sup>20,23</sup>

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ - ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ

### 3.1 SEMMES-WEINSTEIN MONOINIDIO 10gr (Semmes-Weinstein 10-g Monofilament – SWMF)

Το μονοϊνίδιο 10gr αποτελεί μη επεμβατικό, εύχρηστο και χαμηλού κόστους εργαλείο που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση απώλειας της προστατευτικής αισθητικότητας. Μέσω αυτού ελέγχεται η λειτουργικότητα των μεγάλων νευρικών ινών. Αποτελείται από ράβδο και νήμα το οποίο συνδέεται σε αυτή με γωνιά 90 μοιρών. Για την αξιολόγηση της νευροπάθειας, το SWMF έχει σταθερή διάμετρο και είναι βαθμονομημένο ώστε να λυγίζει όταν εφαρμόζεται δύναμη 10 g. Το SWMF προωθείται κάθετα προς την επιφάνεια του δέρματος, αγγίζοντας χωρίς κρούση, ενώ ασκείται πίεση έως ότου το μονοϊνίδιο λυγίσει ελαφρά. Αρχικά εφαρμόζεται στο εσωτερικό του καρπού ή στον αγκώνα ή στο μέτωπο, ώστε ο ασθενής να γνωρίζει τι να περιμένει και έπειτα σε όλα τα προκαθορισμένα σημεία δοκιμής, του αριστερού και δεξιού ποδιού. Σύμφωνα με την International Working Group On The Diabetic Foot – IWGDF, συνιστάται η εξέταση τριών σημείων (1η, 5η κεφαλή μεταταρσίου και πελματιαία επιφάνεια του μέγα δαχτύλου) σε κάθε πόδι. Η συνολική διάρκεια της εξέτασης δε θα πρέπει να ξεπερνά τα 2 δευτερόλεπτα και στη συνέχεια αναμένουμε την

ανατροφοδότηση του ασθενούς. Η εφαρμογή επαναλαμβάνεται δύο φορές στο ίδιο σημείο, αλλά εναλλάσσοντας την με τουλάχιστον μία "εικονική" εφαρμογή στην οποία δεν εφαρμόζεται νήμα (συνολικά τρεις ερωτήσεις ανά περιοχή). Η προστατευτική αίσθηση είναι παρούσα σε κάθε σημείο αν ο ασθενής απαντήσει σωστά σε δύο από τις τρεις εφαρμογές.<sup>45-49</sup>

## **3.2 ΠΑΛΛΙΣΘΗΣΙΑ**

### **3.2.1 ΔΙΑΠΑΣΩΝ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ 128-Hz.**

Εύκολη και χαμηλού κόστους κλινική εξέταση για την ποιοτική διάγνωση της νευροπάθειας.<sup>46</sup> Το διαπασών είναι μικρή, φορητή συσκευή που κατασκευάζεται συνήθως από αλουμίνιο. Αποτελείται από το στέλεχος (λαβή) και δύο σκέλη που σχηματίζουν το γράμμα Υ. Δονείται σε καθορισμένη συχνότητα μετά από πλήξη των σκελών στο έξω χείλος του χεριού και χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της παλλαισθησίας.<sup>23,50</sup> Για την διενέργεια της εξέτασης, ο κλινικός ιατρός κρατώντας το διαπασών από το στέλεχος, χτυπάει τα σκέλη στο έξω χείλος του χεριού του τόσο δυνατά ώστε η δόνηση που θα προκληθεί να διαρκέσει περίπου 40 δευτερόλεπτα.<sup>51</sup> Το στέλεχος του διαπασών τοποθετείται κάθετα, με σταθερή πίεση στη ράχη της τελευταίας φάλαγγας του μεγάλου δακτύλου ακριβώς κάτω από τον όνυχα (ή σε κάποιο άλλο δάκτυλο αν τυχόν έχει ακρωτηριαστεί αυτό) για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα.<sup>23,49</sup> Ο ασθενής καλείται να αναφέρει την αντίληψη του σχετικά με την έναρξη και το χρόνο λήξης της δόνησης. Η εξέταση επαναλαμβάνεται και στα δύο πόδια από δύο φορές και θα πρέπει να υπάρχει και μία «εικονική» εφαρμογή κατά την οποία δεν θα δονείται το διαπασών. Μη φυσιολογική απόκριση θεωρείται όταν ο ασθενής χάνει την αίσθηση της δόνησης, αλλά ο εξεταστής εξακολουθεί να την αντιλαμβάνεται. Φυσιολογική αίσθηση θεωρείται ότι υπάρχει όταν ο ασθενής απαντάει σωστά σε τουλάχιστον δύο από τις τρεις εφαρμογές. Το τεστ θεωρείται αρνητικό εάν δύο από τις τρεις απαντήσεις είναι λανθασμένες.<sup>49,52</sup>

### **3.2.2 ΔΙΑΠΑΣΩΝ ΤΥΠΟΥ Rydel – Seiffer 128 Hz**

Διαβαθμισμένο διαπασών που χρησιμοποιείται για την ποσοτική αξιολόγηση της παλλαισθησίας. Φέρει ένα μαύρο τρίγωνο στο ένα σκέλος και ένα λευκό τρίγωνο στο

δεύτερο σκέλος, καθώς και κλίμακα οπτικής διαβάθμισης από 0 έως 8. Αφού τεθεί σε κίνηση, τα σκέλη ταλαντώνονται και δημιουργείται μία ψευδαίσθηση δύο τριγώνων στο κάθε σκέλος. Με την σταδιακή εξουθένωση της ταλάντωσης, η τομή μεταξύ αυτών των δύο εικονικών τριγώνων κινείται προς τα πάνω στην κλίμακα. Όταν ο ασθενής δεν αντιλαμβάνεται πλέον την δόνηση, η θέση της τομής στην κλίμακα αποτελεί την αίσθηση δόνησης του ασθενούς.<sup>53</sup>

### **3.2.3 ΗΛΕΚΤΡΙΚΟ ΔΙΑΠΑΣΩΝ**

Δονείται στην ίδια συχνότητα με το κλασσικό διαπασών των 128HZ και έχει επίσης τον ίδιο ρυθμό εξασθένησης της δόνησης. Τοποθετείται στο σημείο εξέτασης και ο εξεταστής πατώντας ένα πλήκτρο, προκαλεί ταυτόχρονα τη δόνηση και την έναρξη μέτρησης της εξέτασης. Ο εξεταζόμενος με ένα ‘ναι’ ή ‘όχι’ δηλώνει αν αντιλαμβάνεται την δόνηση. Όσοι αντιλαμβάνονται τη δόνηση, καλούνται να δηλώσουν πότε αυτή εξαφανίζεται, λέγοντας ‘τώρα’. Σε αυτό το σημείο η συσκευή σταματά και ο χρόνος καταγράφεται.<sup>54</sup>

### **3.2.3. ΒΙΟΘΕΣΙΟΜΕΤΡΟ Η’ ΝΕΥΡΟΘΕΣΙΟΜΕΤΡΟ**

Χρησιμοποιείται για τον ποσοτικό έλεγχο της παλλαισθησίας. Το ερέθισμα της δόνησης παρέχεται μέσω ενός πλαστικού κυλίνδρου και η συχνότητα αυξομειώνεται χειροκίνητα από τον εξεταστή.<sup>23</sup> Το εξεταζόμενο άτομο τίθεται σε ύπτια θέση με γυμνά κάτω άκρα και παραμένει καθ’ όλη τη διάρκεια της εξέτασης με κλειστούς οφθαλμούς. Η τοποθέτηση της κεφαλής του πλαστικού κυλίνδρου γίνεται στην κορυφή του μεγάλου δαχτύλου του άκρου πόδα. Η ένταση της δόνησης αυξάνεται από το μηδέν, μέχρι ο ασθενής να αισθανθεί το ερέθισμα. Πραγματοποιείται 3 φορές σε κάθε πόδι και καταγράφεται ο μέσος όρος. Αποτελέσματα με μετρήσεις > 25 Volts θεωρούνται παθολογικά, αν και μελέτες έχουν δείξει ότι το φυσιολογικό εύρος τιμών ποικίλει και σχετίζεται με την ηλικία.<sup>52,55-57</sup>

### **3.3 ΕΞΕΤΑΣΗ ΑΛΓΟΥΣ (Pinprick sensation)**

Για την εξέταση απαιτείται καρφίδα μίας χρήσεως. Ο εξεταστής εφαρμόζει κάθετη πίεση με την καρφίδα, μέχρις ότου συμπιεστεί το δέρμα. Ξεκινώντας από την ραχιαία επιφάνεια του μέγα δακτύλου, προχωράει προς το γόνατο αμφοτερόπλευρα. Ο ασθενής καθ' όλη τη διάρκεια της εξέτασης παραμένει με κλειστά μάτια και καλείται να απαντήσει στο εάν το ερέθισμα είναι επώδυνο κι όχι εάν απλά το αισθάνεται. Η αδυναμία αντίληψης του τσιμπήματος της καρφίδας θεωρείται μη φυσιολογική δοκιμασία. Η δοκιμασία αρχικά γίνεται σε κεντρικότερη περιοχή ( πχ στέρνο) για την κατανόηση του ερεθίσματος από τον εξεταζόμενο.<sup>58-61</sup>

### **3.4 ΑΝΤΙΑΛΗΨΗ ΘΕΡΜΟΥ – ΨΥΧΡΟΥ (Temperature sensation)**

Πραγματοποιείται με ράβδο που η μια άκρη είναι μεταλλική (εξέταση ψυχρού) και η άλλη πλαστική (εξέταση θερμού). Η εξέταση γίνεται στη ραχιαία επιφάνεια των κάτω άκρων εναλλάξ και ο ασθενής με κλειστά τα μάτια, καλείται να περιγράψει το ερέθισμα.<sup>23,52,62</sup>

### **3.5 ΕΛΑΦΡΑ ΑΦΗ ΜΕ ΤΟΛΥΠΙΟ ΑΠΟ ΒΑΜΒΑΚΙ (Light Touch Sensation)**

Ο εξεταζόμενος με κλειστά μάτια καλείται να πει “ναι” όταν αισθανθεί το άγγιγμα, και αν αίσθηση είναι διαφορετική (ελαφρύτερη ή εντονότερη) από την μία πλευρά στην άλλη.<sup>52</sup> Για την εξέταση χρησιμοποιείται συνήθως τολύπιο από βαμβάκι και εξετάζονται διαφορετικά δερμοτόμια του άκρου πόδα.<sup>61</sup> Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της IWGDT, εξετάζονται οι άκρες του 1ου, 3ου και 5ου δακτύλου του άκρου πόδα και απώλεια της προστατευτικής αίσθησης θεωρείται πιθανή όταν η ελαφρά αφή δεν γίνεται αισθητή σε  $\geq 2$  σημεία.<sup>49</sup>

### **3.6 ΙΔΙΟΔΕΚΤΙΚΗ ΑΙΣΘΗΣΗ (Position sense)**

Θα πρέπει να αρχίζει από τις άνω αρθρώσεις κάθε άκρου. Η εξέταση ξεκινάει με την αξιολόγηση της μεσοφαλαγγικής άρθρωσης του μεγάλου δακτύλου. Ο εξεταστής κρατώντας την άνω φάλαγγα του δακτύλου από τα πλάγια (αποφεύγοντας την επαφή με το πέταλο του νυχιού) το κουνάει πάνω ή κάτω. Ο ασθενής καλείται να προσδιορίσει με κλειστά τα μάτια αν το δάχτυλο βρίσκεται σε έκταση ή κάμψη. Εάν ο ασθενής δεν μπορεί να προσδιορίσει σωστά την κατεύθυνση της κίνησης, η αξιολόγηση συνεχίζεται

διαδοχικά στις πιο εγγύς αρθρώσεις (π.χ. μεταταρσοφαλαγγική άρθρωση του μεγάλου δακτύλου → άρθρωση αστραγάλου → άρθρωση γόνατος).<sup>23,52,62</sup>

### **3.7 ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΝΤΑΝΑΚΛΑΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΑΧΙΛΛΕΙΟΥ ΤΕΝΟΝΤΑ**

Τα αχίλλεια αντανakλαστικά είναι τα πρώτα που εμπλέκονται (ελαττωμένα ή κατηργημένα) στη ΔΠΝ. Η δοκιμασία μπορεί να γίνει με τον ασθενή γονατιστό σε καρέκλα, έτσι ώστε οι αστράγαλοί του να κρέμονται ελεύθεροι από την άκρη του καθίσματος. Εάν σε κάποιον ασθενή δεν είναι δυνατό να εκλυθούν τα αντανakλαστικά, τότε χρησιμοποιούνται χειρισμοί ενεργοποίησης. Για τα κάτω άκρα ζητείται από τον ασθενή να πιάσει τα δάκτυλα του ενός χεριού με το άλλο και να τραβήξει προς την αντίθετη κατεύθυνση τη στιγμή της πλήξης με το εξεταστικό σφυρί (χειρισμός Jendrassik). Η έκλυση των αντανakλαστικών μόνο με χειρισμούς ενεργοποίησης είναι ένδειξη ότι τα αντανakλαστικά είναι ελαττωμένα.<sup>52,60,63</sup>

### **3.8 ΚΛΙΜΑΚΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΟΓΗΣΗΣ**

#### **1. ΔΕΙΚΤΗΣ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ (ΔΣΝ)**

Ο ασθενής καλείται να απαντήσει σε 5 ερωτήσεις που αφορούν την ύπαρξη συμπτωμάτων (καυσαλγίες ή κράμπες), την ανατομική θέση των συμπτωμάτων (άκρο πόδα ή κνήμες ή σε άλλη θέση), το χρόνο κατά τον οποίο είναι πιο έντονα τα συμπτώματα (νύχτα ή μέρα ή εξίσου τη μέρα και τη νύχτα), το αν ανακουφίζονται με κάποιο τρόπο (βάδιση ή καθιστή θέση) και τέλος αν προκαλούν διαταραχές ύπνου (ναι ή όχι). Κάθε απάντηση παίρνει 0 ή 1 ή 2 βαθμούς. Ανάλογα με το άθροισμα των απαντήσεων προκύπτει ο ΔΣΝ, όπου μέγιστη βαθμολογία αποτελεί το 9. Παθολογικός δείκτης θεωρείται για τιμές  $\geq 3/9$ .<sup>23,64</sup>

#### **2. ΔΕΙΚΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΙΚΑΝΟΤΗΤΑΣ (ΔΝΑ)**

Ο ασθενής ελέγχεται αμφοτερόπλευρα για 4 κλινικά σημεία (παλλαισθησία, θερμοκρασία, πόνο και αχίλλεια αντανakλαστικά) και έτσι γίνεται μια ποσοτικοποίηση της κλινικής νευρολογικής εξέτασης των κάτω άκρων. Κάθε κλινική δοκιμασία παίρνει

0 ή 1 ή 2 βαθμούς. Ανάλογα με το άθροισμα των δοκιμασιών προκύπτει ο δείκτης νευρολογικής ανικανότητας, όπου μέγιστη βαθμολογία αποτελεί το 10 (5 βαθμοί από αριστερό και 5 βαθμοί από δεξιό πόδι). Παθολογικός δείκτης θεωρείται για τιμές  $\geq 3/10$ .

Η διάγνωση της ΔΠΝ τίθεται όταν<sup>23,64-66</sup>:

- $\Delta NA \geq 6$  με ή χωρίς συμπτώματα ή
- $\Delta NA \geq 3$  και  $\Delta \Sigma N \geq 5$

Τα ανωτέρω στοιχεία συνοψίζονται στον πίνακα 2.

| ΔΕΙΚΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΙΚΑΝΟΤΗΤΑΣ<br>(ΔΝΑ)                                                                                                                                       |                         |                         | ΔΕΙΚΤΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ<br>(ΔΣΝ)                                                                                      |                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                  | (ΔΕ) ΠΟΔΙ               | (ΑΡ) ΠΟΔΙ               | ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ                                                                                                                    | ΚΡΑΜΠΕΣ=1<br>ΚΑΥΣΑΛΓΙΕΣ=2              |
| ΠΑΛΛΑΙΣΘΗΣΙΑ                                                                                                                                                                     | Φ=0<br>Π=1              | Φ=0<br>Π=1              | ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΘΕΣΗ                                                                                                                | ΚΝΗΜΕΣ=1<br>ΑΚΡΟ ΠΟΔΑ=2<br>ΑΛΛΗ ΘΕΣΗ=0 |
| ΠΟΝΟΣ                                                                                                                                                                            | Φ=0<br>Π=1              | Φ=0<br>Π=1              | ΧΡΟΝΟΣ                                                                                                                        | ΗΜΕΡΑ&ΝΥΧΤΑ=1<br>ΝΥΧΤΑ=2<br>ΗΜΕΡΑ=0    |
| ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ                                                                                                                                                                      | Φ=0<br>Π=1              | Φ=0<br>Π=1              | ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΗ                                                                                                                    | ΚΑΘΙΣΤΗ ΘΕΣΗ=1<br>ΒΑΔΙΣΗ=2             |
| ΑΧΙΛΛΕΙΑ<br>ΑΝΤΑΝΑΚΛΑΣΤΙΚΑ                                                                                                                                                       | Φ=0<br>ΕΠΙΤΑΣΗ=1<br>Π=2 | Φ=0<br>ΕΠΙΤΑΣΗ=1<br>Π=2 | ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ<br>ΥΠΝΟΥ                                                                                                           | ΝΑΙ=1<br>ΟΧΙ=0                         |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• &lt; 3 ΧΩΡΙΣ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ</li><li>• 3-5 ΗΠΙΑ ΒΑΡΥΤΗΤΑ</li><li>• 6-8 ΜΕΤΡΙΑ ΒΑΡΥΤΗΤΑ</li><li>• 9-10 ΣΟΒΑΡΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ</li></ul> |                         |                         | <ul style="list-style-type: none"><li>• &lt; 3 ΑΠΟΥΣΙΑ</li><li>• 3-4 ΗΠΙΑ</li><li>• 5-6 ΜΕΤΡΙΑ</li><li>• 7-9 ΣΟΒΑΡΗ</li></ul> |                                        |
| ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΔΠΝ = ΔΝΑ≥6 με ή χωρίς συμπτώματα<br>ή<br>ΔΝΑ≥3 και ΔΣΝ ≥5                                                                                                              |                         |                         |                                                                                                                               |                                        |

(πίνακας 2: τροποποιημένο από Τσαπόγας Π., Το Διαβητικό Πόδι, Ιατρικές εκδόσεις Γιάννη Β. Παρισιάνου, 2018)

### 3.9 ΜΕΘΟΔΟΣ ΤΟΥ ΕΠΙΘΕΜΑΤΟΣ (Neuropad)

Πρόκειται για μια απλή και εύκολη στην εκτέλεση δοκιμασία. Η μειωμένη εφίδρωση των ποδιών αποτελεί κλινικό σημάδι της δυσλειτουργίας του άπω συμπαθητικού (sudomotor), η οποία με τη σειρά της αποτελεί κλινική εκδήλωση της διαβητικής αυτόνομης νευροπάθειας. Αφορά αυτοκόλλητα επιθέματα που περιέχουν άνυδρους κρυστάλλους κοβαλτίου που αλλάζουν χρώμα, όταν εφαρμόζονται στο δέρμα του ποδιού. Τα επιθέματα εφαρμόζονται στην πελματιαία επιφάνεια του κάθε ποδιού, μεταξύ της κεφαλής του 1ου και 2ου μεταταρσίου. Η περιοχή πρέπει να είναι στεγνή και ελεύθερη από κάλους ή υπερκερατώσεις.<sup>67-68</sup> Σε διάφορες δοκιμές διαπιστώθηκε,

ότι τα 10 λεπτά αποτελούν επαρκές χρονικό διάστημα για τη διάκριση της φυσιολογικής από τη μη φυσιολογική εφίδρωση. Σε περίπτωση απώλειας εφίδρωσης, το επίθεμα παραμένει ως έχει (κυανό), ενώ σε περίπτωση μειωμένης έκκρισης γίνεται κυανοροδαλό και επί φυσιολογικής κατάστασης γίνεται ροζ. Ο χρόνος μέχρι την ολοκλήρωση της αλλαγής χρώματος της δοκιμασίας φαίνεται να σχετίζεται με τη σοβαρότητα της διαταραχής της νευρικής αγωγιμότητας.<sup>65-66</sup>

### **3.10 ΜΕΘΟΔΟΣ VibraTip**

Το VibraTip αποτελεί μια νέα, μικρή σε μέγεθος, φορητή συσκευή η οποία χρησιμοποιείται για την διάγνωση της ΔΠΝ μέσω αξιολόγησης αντίληψης των δονήσεων. Έχει σχεδιαστεί για να ξεπεράσει εμπόδια άλλων συσκευών, όπως το διαπασών 128 Hz και νευροθεσιόμετρο, παρέχοντας σταθερό ερέθισμα 128 Hz.<sup>69-70</sup> Ο εξεταστής τοποθετεί την συσκευή περίπου για 1 δευτερόλεπτο, δύο φορές, στην τελική φάλαγγα του μεγάλου δακτύλου ενεργοποιώντας την με τυχαία σειρά. Ο εξεταζόμενος καλείται να προσδιορίσει σε ποια από τις δύο φορές αντιλήφθηκε την δόνηση.

### **3.11 ΜΕΘΟΔΟΣ NC-stat DPNcheck**

Η συσκευή NC – stat είναι μια εύχρηστη, φορητή, μη επεμβατική συσκευή που σκοπό έχει την αυτοματοποιημένη νευροφυσιολογική μελέτη του γαστροκνήμιου νεύρου. Συγκεκριμένα προορίζεται για την μελέτη δυο παραμέτρων, της ταχύτητας αγωγιμότητας του γαστροκνήμιου νεύρου σε μέτρα ανά δευτερόλεπτο και το εύρος αισθητικού δυναμικού. Η συσκευή αποτελείται από οθόνη LCD, αισθητήρες διέγερσης μιας χρήσης, ηλεκτρόδια που ανευρίσκονται σε απόσταση 9.22 εκατοστών από τους αισθητήρες διέγερσης καθώς και θερμομέτρο για την ανίχνευση θερμοκρασίας δέρματος (η δοκιμασία αποτρέπεται σε θερμοκρασία δέρματος < 23°C). Για την εξέταση, ο ασθενής πρέπει να βρίσκεται σε ύπτια θέση και ακολούθως γίνεται τοποθέτηση της συσκευής στην περιοχή του γαστροκνήμιου νεύρου. Η διάρκεια εξέτασης κάθε ποδιού κυμαίνονται στα 15-30 δευτερόλεπτα και μπορεί να διενεργηθεί από μη ειδικό μετά από εκπαίδευση 30-60 λεπτών. Ωστόσο οι διάφορες ανατομικές παραλλαγές στην πορεία του νεύρου, τοπικοί παράγοντες (οίδημα, λιπώδης ιστός),

κακή προετοιμασία του δέρματος και λανθασμένη τοποθέτηση της συσκευής μπορεί να προκαλέσουν λανθασμένα αποτελέσματα. Σύμφωνα με μελέτες που έγιναν, η συσκευή αποτελεί μια αξιόπιστη μέθοδο για την διάγνωση της ΔΠΝ. <sup>71-73</sup>

### **3.12 ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ IPSWICH TOUCH TEST (IpTT)**

Πρόκειται για μια νέα, απλή και αποτελεσματική δοκιμασία για τον έλεγχο της επιπολής αισθητικότητας. Για την εξέταση, το μόνο που απαιτείται είναι ο δείκτης χεριού του εξεταστή. Κατά τη διάρκεια της, ο ασθενής κλείνει τα μάτια, ενώ ο γιατρός ακουμπά ελαφρά το δάχτυλό του στη ραχιαία επιφάνεια του πρώτου, τρίτου και πέμπτου δακτύλου των ποδιών του ασθενούς για 1 έως 2 δευτερόλεπτα. Η δοκιμασία θεωρείται παθολογική, όταν ο ασθενής δεν μπορεί να αντιληφθεί τουλάχιστον δύο από τα έξι ερεθίσματα. Μπορεί να εκτελεστεί από γιατρούς, νοσηλευτές, ακόμη και από οικογενειακούς φροντιστές μετά από εκπαίδευση. <sup>74</sup>

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΜΕΛΕΤΗ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΕΡΓΑΛΕΙΩΝ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ**

### **4.1 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

#### **4.1.1 Βιβλιογραφική ανασκόπηση**

Στο παρόν κεφάλαιο περιγράφεται η μεθοδολογική προσέγγιση που χρησιμοποιήθηκε για τη διεξαγωγή της βιβλιογραφικής ανασκόπησης σχετικά με την ανίχνευση της ΔΠΝ.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διεξαγωγή μιας ολοκληρωμένης βιβλιογραφικής ανασκόπησης σχετικά με την ανίχνευση της ΔΠΝ, εστιάζοντας στη χρήση απλών διαγνωστικών εργαλείων και τεχνικών. Συνθέτοντας και αξιολογώντας τις διαθέσιμες πληροφορίες, η μελέτη στοχεύει να συμβάλει στη συλλογική κατανόηση του ρόλου της έγκαιρης ανίχνευσης στην πρόληψη των επιπλοκών του διαβητικού ποδιού.

#### 4.1.2 Στρατηγική αναζήτησης

Πραγματοποιήθηκε εκτενής αναζήτηση σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων των PubMed, Scopus και Web of Science.

Χρησιμοποιήθηκαν λέξεις-κλειδιά όπως "diabetic neuropathy" (διαβητική νευροπάθεια, "diabetic foot" (διαβητικό πόδι), "detection methods," (μέθοδοι ανίχνευσης) και παραλλαγές.

Κριτήρια επιλογής:

- Σχετικές μελέτες, άρθρα με κριτές και επιστημονικές ανασκοπήσεις ελήφθησαν υπόψη για συμπερίληψη, η συγγραφή τους να εκτείνεται από το 2012 μέχρι το 2023.
- Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν μη αγγλικές δημοσιεύσεις, μελέτες χωρίς διαγνωστική εστίαση ή με ανεπαρκή μεθοδολογική σαφήνεια, μελέτες/άρθρα που έχουν χρονολογία πριν το έτος 2012.

Με τα κριτήρια επιλογής εντοπίστηκαν 247 μελέτες, ενώ μετά την εφαρμογή των φίλτρων (αγγλική γλώσσα, χρονολογία) και την περίληψη ή τίτλο μελέτης έμειναν οι 40. Από αυτές οι 21 ήταν επαναλαμβανόμενες. Οι 19 μελέτες εκλέχθηκαν ως προς την καταλληλότητα τους από το πλήρες κείμενό τους και αποκλείστηκαν οι 6. Εν τέλει, ο αριθμός μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση ήταν 13.

#### 4.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η πρώτη μελέτη (Richard J-L et al., 2012) συγκρίνει το μονοϊνίδιο 10 γρ (SWF) με τον ουδό αντίληψης ηλεκτρικών δονήσεων (VPT) σε διαβητικούς ασθενείς με σκοπό να αξιολογηθεί η συμφωνία μεταξύ αυτών των δύο μεθόδων. Ο VPT εκτιμήθηκε με νευροθεσιόμετρο και θεωρήθηκε παθολογικό εάν  $VPT \geq 25$  V. Η δοκιμασία με μονοϊνίδιο διενεργήθηκε σύμφωνα με τις οδηγίες της IWGDF, σε 3 σημεία, και θεωρήθηκε παθολογική εάν ο ασθενής δεν μπορούσε να αισθανθεί  $\geq 2$  εφαρμογές σε ένα μόνο σημείο. Συνολικά εκτιμήθηκαν 400 ασθενείς, από τους οποίους το 95% με ΣΔτ2 και μέση διάρκεια νόσησης τα 13 χρόνια. Οι 33 παρουσίαζαν ενεργό έλκος το οποίο παρουσίασε περιοδικές εξάρσεις σε 13 από αυτούς, ενώ άλλοι 16 ασθενείς είχαν ιστορικό με έλκος. Με το νευροθεσιόμετρο ανευρέθηκαν 139 ασθενείς σε κίνδυνο για δημιουργία έλκους, ενώ μόλις 99 με το μονοϊνίδιο. Και οι δύο δοκιμασίες ήταν φυσιολογικές σε 240 ασθενείς (60%) και μη φυσιολογικές σε 78 (19,5%). 21 ασθενείς

(5,3%) θεωρήθηκαν ότι διατρέχουν κίνδυνο για έλκος άκρου πόδα με την δοκιμασία του μονοϊνιδίου 10 γρ, ενώ 61 ασθενείς με το νευροθεσιόμετρο. Λαμβάνοντας υπόψιν και τις δύο δοκιμασίες, συνολικά 160 ασθενείς (40%) φάνηκαν να διατρέχουν κίνδυνο για έλκος, από τις οποίες 38,1% με την VPT μόνο, 13,1% με την SWF μόνο και 48,8% με τις δύο δοκιμασίες. Σε 49 ασθενείς με ενεργό έλκος ή ιστορικό έλκους, 32 (63,3%) είχαν μειωμένη περιφερική ευαισθησία με τη χρήση SWF και 36 (73,5%) με τη χρήση VPT, ενώ 27 ασθενείς είχαν μειωμένη αισθητικότητα και με τις δύο δοκιμασίες. 5 ασθενείς είχαν μόνο μια μη φυσιολογική δοκιμασία SWF και 9 μόνο μια VPT >25 V. Ως εκ τούτου, 41 ασθενείς με ιστορικό έλκους στο πόδι (84%) είχαν διαταραχή της περιφερικής αίσθησης με τη χρήση SWF και/ή VPT. Το κύριο αποτέλεσμα αυτής της μελέτης είναι η έλλειψη συμφωνίας μεταξύ των SWF και VPT για τον εντοπισμό διαβητικών ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο έλκους. Χρησιμοποιώντας την VPT ως προγνωστικό παράγοντα για έλκος, ο αριθμός των ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο είναι πολύ υψηλότερος από αυτόν που εντοπίζεται με το μονοϊνίδιο 10γρ.<sup>75</sup>

Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Wang F. et al., (2017) αξιολόγησε τη διαγνωστική ακρίβεια του μονοϊνιδίου 10 γρ για την ανίχνευση της ΔΠΝ. Μέσω μιας ολοκληρωμένης αναζήτησης σε βάσεις δεδομένων, οι ερευνητές εντόπισαν 19 συγκριτικές δοκιμές που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Μεταξύ αυτών, οκτώ μελέτες με σύνολο 1377 συμμετέχοντες, οι οποίες χρησιμοποίησαν μελέτες νευρικής αγωγιμότητας ως πρότυπο αναφοράς, επιλέχθηκαν για τη μετα-ανάλυση. Τα ευρήματα αποκάλυψαν ότι η συγκεντρωτική ευαισθησία των δοκιμασιών με το μονοϊνίδιο για την ανίχνευση της ΔΠΝ ήταν 0,53, με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (confidence interval – CI) που κυμαινόταν από 0,32 έως 0,74. Η συγκεντρωτική ειδικότητα ήταν 0,88 (95% CI 0,78 έως 0,94). Ο υπολογισμένος λόγος θετικής πιθανοφάνειας (pooled positive likelihood ratio) ήταν 4,56 (95% CI 2,93 έως 7,10), ενώ ο αρνητικός λόγος αρνητικής πιθανοφάνειας (pooled negative likelihood ratio) ήταν 0,53 (95% CI 0,35 έως 0,81). Συμπερασματικά, η μελέτη έδειξε ότι οι δοκιμασίες με μονοϊνίδιο 10 γρ επέδειξαν περιορισμένη ευαισθησία στον έλεγχο για ΔΠΝ. Η κλινική χρήση της στην αξιολόγηση της ΔΠΝ δεν μπορεί να συνιστάται ανεπιφύλακτα με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία και αυτό με τη σειρά του υποδηλώνει ότι μπορεί να απαιτούνται εναλλακτικές ή συμπληρωματικές διαγνωστικές προσεγγίσεις για την ακριβέστερη ανίχνευση της ΔΠΝ.<sup>76</sup>

Μια άλλη πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των McIlhhatton A. et al. (2021), είχε ως στόχο να προσδιορίσει την αξιοπιστία των μεθόδων εξέτασης για τη διάγνωση της ΔΠΝ όπως αυτή συνιστάται από τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες των INTERNATIONAL DIABETES FOUNDATION (IDF), IWGDE, ΑΔΕ. Οι 17 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν διερεύνησαν την αξιοπιστία του μονοϊνιδίου 10γρ, του διαπασών 128Hz, του ουδού αντίληψης ηλεκτρικών δονήσεων, της ελαφράς αφής/δοκιμασία IpTT, της αντίληψης θερμού-ψυχρού, εξέτασης οξέος άλγους (pinprick sensation), εξέτασης του αχίλλειου αντανάκλαστικού και της ιδιοδεκτικής αίσθησης σε συνολικά 1248 ασθενείς. 9 από τις μελέτες αξιολόγησαν την αξιοπιστία των μεθόδων μεταξύ διαφορετικών εξεταστών, 6 από τις μελέτες αξιολόγησαν την αξιοπιστία της επαναληψιμότητας της μεθόδου από τον ίδιο εξεταστή και οι 2 μελέτες αξιολόγησαν και τις 2 μεθόδους. Η αξιοπιστία του μονοϊνιδίου 10 γρ (4 σημείων) κρίθηκε μέσω μιας μελέτης με αποτέλεσμα μέτρια αξιοπιστία μεταξύ των εξεταστών και ελάχιστη έως μέτρια αξιοπιστία επαναληψιμότητας του ίδιου εξεταστή. Η αξιοπιστία για το διαπασών 128Hz εκτιμήθηκε μέσω 8 μελετών με αποτέλεσμα η αξιοπιστία μεταξύ εξεταστών να είναι από μηδενική έως ισχυρή και η αξιοπιστία επαναληψιμότητας του ίδιου εξεταστή, όπως αυτή εκτιμήθηκε από 2 μελέτες, ανέδειξε αδύναμη έως μέτρια συμφωνία. Η αξιοπιστία του βιοθεσιόμετρο μέσω δύο μελετών ανέδειξε ασθενή έως μέτρια αξιοπιστία και καλή αξιοπιστία μεταξύ διαφορετικών εξεταστών, αντίστοιχα. Σύμφωνα με 5 μελέτες το βιοθεσιόμετρο παρουσίασε ασθενή έως μέτρια συμφωνία (σε 2 μελέτες), υψηλή συμφωνία (σε 2 μελέτες) και πολύ ισχυρή συμφωνία (σε μία μελέτη) για την επαναληψιμότητα της από τον ίδιο εξεταστή. Το νευροθεσιόμετρο σύμφωνα με 2 μελέτες ανέδειξε ασθενή έως μέτρια αξιοπιστία όσον αφορά την αξιοπιστία της μεταξύ διαφορετικών εξεταστών. Η αξιοπιστία της επαναληψιμότητας του νευροθεσιόμετρο ως προς την επαναληψιμότητα της από τον ίδιο εξεταστή ανέδειξε ασθενή έως μέτρια συμφωνία σε 1 μελέτη και εξαιρετική συμφωνία σε 2 μελέτες. Τρεις μελέτες αξιολόγησαν την αξιοπιστία μεταξύ των κριτών για την εξέταση οξέος άλγους (pinprick) αναφέροντας ελάχιστη έως αδύναμη αξιοπιστία. Η αξιοπιστία επαναληψιμότητας από τον ίδιο εξεταστή δεν αναφέρθηκε. Τέσσερις μελέτες αξιολόγησαν την αξιοπιστία των αχίλλειων αντανάκλαστικών μεταξύ των κριτών και ανέφεραν ασθενή έως μέτρια αξιοπιστία, ενώ η αξιολόγηση της επαναληψιμότητας από τον ίδιο εξεταστή αναφέρθηκε αδύναμη έως μέτρια σύμφωνα με μια μελέτη. Μια μελέτη αξιολόγησε την αξιοπιστία της ιδιοδεκτικής αίσθησης

μεταξύ των εξεταστών και ανέφερε ελάχιστη αξιοπιστία, ενώ η επαναληψιμότητα της από τον ίδιο εξεταστή δεν εξετάστηκε. Η μελέτη δεν εντόπισε καμία έρευνα σχετικά με την αξιοπιστία της δοκιμασίας ελαφριάς αφής/IpTT, του μονοϊνίδιου 10 γρ (3 σημείων) ή της αντίληψης της θερμοκρασίας όπως αυτές δόθηκαν από τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Τα ευρήματα δείχνουν να ποικίλλουν όταν οι μέθοδοι εκτελούνται σε άτομα με διαβήτη. Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα των μελετών υποδεικνύουν ότι ο VPT, η εξέταση των αχίλλειων αντανακλαστικών και η δοκιμασία 4 σημείων μονοϊνίδιου 10 γρ επιδεικνύουν αποδεκτή αξιοπιστία, ενώ η αξιοπιστία των δοκιμών pinprick και διαπασών 128 Hz είναι αμφισβητήσιμες. Επιπλέον, η εξέταση της ιδιοδεκτικότητας μπορεί να είναι ανεπαρκής. Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζουν την κλινική χρήση αυτών των αναγνωρισμένων δοκιμασιών για τον έλεγχο και τη συνεχή παρακολούθηση της ΔΠΝ, ως συνιστάται από τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες.<sup>77</sup>

Στην επόμενη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση (Tsapas A. et al., 2014), σκοπός ήταν η ανάδειξη της διαγνωστικής ακρίβειας του αυτοκόλλητου επιθέματος Neuropad ως δοκιμασία διαλογής για τον έλεγχο της ΔΠΝ. Εξετάστηκαν 18 μελέτες με 3470 διαβητικούς ασθενείς εκ των οποίων 15% με ΣΔτ1 και 85% με ΣΔτ2. Ως πρότυπο αναφοράς χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα ΔΝΑ σε 10 μελέτες (συνολικά 2602 συμμετέχοντες), η κλίμακα ΔΣΝ σε 5 μελέτες (συνολικά 558 συμμετέχοντες), η δοκιμασία διαλογής νευροπάθειας του Μίσιγκαν (Michigan Neuropathy Screening Instrument – MNSI) σε 2 μελέτες (συνολικά 294 συμμετέχοντες) και 2 μελέτες χρησιμοποιούσαν ένα συνδυασμό σημείων και συμπτωμάτων (190 συμμετέχοντες). Σύμφωνα με την κύρια ανάλυση της μελέτης, η μέση ευαισθησία ήταν 86% και η μέση ειδικότητα 65%. Ο λόγος θετικής πιθανοφάνειας ήταν 2.44 και ο λόγος αρνητικής πιθανοφάνειας 0.22. Η πολύ ψηλή ευαισθησία και η σχεδόν μηδενική αρνητική πιθανοφάνεια επιβεβαιώνουν την μεγάλη αξία του επιθέματος ως δοκιμασία διαλογής κυρίως για τον αποκλεισμό της ΔΠΝ. Η ειδικότητα είναι σχετικά χαμηλή, επομένως κάθε ασθενής με θετική δοκιμασία, θα πρέπει να παραπέμπεται για περαιτέρω διερεύνηση για να τεθεί σίγουρη διάγνωση.<sup>78</sup>

Οι μελέτες των Justin A. Lee et al. (2014) και Chatzikosma G. et al. (2014) είχαν ως σκοπό την σύγκριση της συσκευής NC-stat με την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη και την κλίμακα Δείκτη Νευρολογικής Ανικανότητας (ΔΝΑ) με ουδό  $\geq 3$ , αντίστοιχα. Στην

πρώτη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 44 ασθενείς (16 ΣΔτ1 ΚΑΙ 28 ΣΔτ2) , ενώ στην δεύτερη 114 ασθενείς με ΣΔτ2. Από την πρώτη μελέτη η συσκευή NC-stat παρουσίασε εξαιρετική αξιοπιστία και ακρίβεια για τη διάγνωση της ΔΠΝ, με ευαισθησία στο 95% και ειδικότητα στο 71%. Επίσης διαπιστώθηκε άριστη επαναληψιμότητα της μεθόδου από τον ίδιο εξεταστή, καθώς και άριστη συμφωνία αποτελεσμάτων από διαφορετικούς εξεταστές. Τα ευρήματά υποδηλώνουν ότι θα μπορούσε να παρέχει έγκυρες μετρήσεις νευρικής αγωγιμότητας που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για επιβεβαίωση της ΔΠΝ. Από την δεύτερη μελέτη η συσκευή NC-stat παρουσίασε 90.5% ευαισθησία, 86.1% ειδικότητα, 79% θετική προγνωστική αξία και 93.9% αρνητική προγνωστική αξία. Η μελέτη παρέχει αποδείξεις για τη διαγνωστική ακρίβεια του NC-stat, ιδίως όσον αφορά τον αποκλεισμό της ΔΠΝ. <sup>72-73</sup>

Η μελέτη των Sharma S. et al. (2015) διερεύνησε την χρησιμότητα της συσκευής NS-stat στη σταδιοποίηση της ΔΠΝ συγκρίνοντάς την με την κλίμακα ΔΝΑ. Επίσης συγκρίθηκε με την τεχνική LDI (Laser Doppler Imager) flare, μια επικυρωμένη μέθοδο για την έγκαιρη αξιολόγηση της δυσλειτουργίας των μικρών νευρικών ινών. Μελετήθηκαν συνολικά 242 άτομα, εκ των οποίων 162 με διαβήτη και 80 υγιή. Αξιολογήθηκε η ευαισθησία και η ειδικότητα της συσκευής για τον προσδιορισμό δύο παραμέτρων αγωγιμότητας (εύρος δυναμικού και ταχύτητα αγωγιμότητας) σε κάθε μια από τα τις ομάδες και διαπιστώθηκε σταθερά υψηλή ευαισθησία και εξειδίκευση σε όλα τα κλινικά στάδια της ΔΠΝ. Επίσης, βρέθηκε σημαντική συσχέτιση της τόσο με την τεχνική όσο και με την κλίμακα ΔΝΑ. Έτσι, η συσκευή NC-stat φαίνεται να είναι ένα εξαιρετικό συμπληρωματικό διαγνωστικό εργαλείο για τη διάγνωση της ΔΠΝ και είναι σαφές ότι η συσκευή NC-stat είναι μια πολύ υποσχόμενη συσκευή, τόσο στον έλεγχο όσο και στην παρακολούθηση της ΔΠΝ. Συνεπώς, το NC-stat θα μπορούσε να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο, ιδίως στο πλαίσιο της πρωτοβάθμιας περίθαλψης, ως εργαλείο διαλογής για της ΔΠΝ. <sup>79</sup>

Μια βιβλιογραφική ανασκόπηση των Hu A. et al (2020) είχε ως σκοπό την αξιολόγηση της ευαισθησίας και της ειδικότητας της δοκιμασίας IpTT για τον έλεγχο της απώλειας της προστατευτικής αίσθησης σε διαβητικούς ασθενείς. Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 5 μελέτες , με σύνολο 1280 διαβητικών ασθενών. Σε σύγκριση με το μονοϊνίδιο 10 g, η ευαισθησία της δοκιμασίας IpTT κυμαίνεται από 51 έως 83,3% και η ειδικότητα κυμαίνεται από 96,4 έως 98%. Σε σύγκριση με τον ουδό αντίληψης ηλεκτρικών

δονήσεων  $\geq 25$  η ευαισθησία IpTT κυμαίνεται από 76 έως 100 % και η ειδικότητα από 90 έως 96,6 %. Κατά συνέπεια, τα τρέχοντα στοιχεία δείχνουν ότι η δοκιμασία IpTT έχει υψηλή ειδικότητα και θετικό αποτέλεσμα στην κλινική εξέταση για αποκλεισμό της παρουσίας απώλειας προστατευτικής αισθητικότητας σε διαβητικούς ασθενείς. Συμπερασματικά η δοκιμασία IpTT αποτελεί χρήσιμη κλινική εξέταση που πρέπει να περιλαμβάνεται στην κλινική εξέταση διαβητικών ποδιών, ιδίως στην απουσία άλλων αισθητηριακών εργαλείων.<sup>80</sup>

Σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Zhao N. et al (2020) σκοπός ήταν η αξιολόγηση της δοκιμασίας IpTT σε σχέση με άλλες παραδοσιακές μεθόδους για τον εντοπισμό της ΔΠΝ. Στις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν, οι ερευνητές χρησιμοποίησαν μια ποικιλία διαφορετικών μεθόδων δοκιμής ως πρότυπο για την παρατήρηση της ευαισθησίας και της ειδικότητας, όπως η δοκιμασία με μονοϊνίδιο 10g, ο ουδός αντίληψης ηλεκτρικών δονήσεων  $\geq 25$ , η κλίμακα ΔΝΑ, το διαπασών 128 Hz και τα αχίλλεια αντανakλαστικά. Γενικά, όταν χρησιμοποιήθηκαν ως πρότυπο αναφοράς η δοκιμασία με μονοϊνίδιο 10g και ο ουδός αντίληψης ηλεκτρικών δονήσεων  $\geq 25$ , η ευαισθησία και η ειδικότητα της IpTT ήταν σχετικά υψηλές. Συγκεκριμένα, 5 μελέτες που χρησιμοποίησαν το μονοϊνίδιο 10g ως πρότυπο αναφοράς, η ευαισθησία κυμαινόταν από 51,0% έως 83,3%, και η ειδικότητα από 68,0% έως 98,0%. Για τις 3 μελέτες που χρησιμοποίησαν τον ουδό αντίληψης ηλεκτρικών δονήσεων ως πρότυπο αναφοράς, η ευαισθησία κυμάνθηκε από 76,0% έως 100,0% και η ειδικότητα από 90,0% έως 96,6%. Χρησιμοποιώντας την κλίμακα ΔΝΑ ως πρότυπο αναφοράς, η ευαισθησία της δοκιμασίας IpTT ήταν 0,53 και η ειδικότητα 0,97. Σε σύγκριση με το τσίμπημα με βελόνα (pinprick sensation), η ευαισθησία και η ειδικότητα της IPTT ήταν 0,8 και 0,88, αντίστοιχα. Σε σύγκριση με το 128 Hz η ευαισθησία και η ειδικότητα της IPTT ήταν μόνο 0,4 και 0,27, αντίστοιχα και σε σύγκριση με το αχίλλειο αντανakλαστικό, η IPTT είχε ευαισθησία 0,2 και ειδικότητα 0,2. Οι συγγραφείς επίσης επισημάνουν, πως σύμφωνα με μελέτες, ακόμη και οι συνήθεις κλινικές εξετάσεις ποδιών είναι συχνά δύσκολο να εφαρμοστούν ειδικά σε πολυάσχολα ιδρύματα πρωτοβάθμιας περίθαλψης. Επιπλέον, η έλλειψη εφαρμογής των τυποποιημένων αυτών εξετάσεων για την ΔΠΝ από τους επαγγελματίες υγείας αποτελεί ανησυχία μεταξύ αυτών, καθώς μπορεί να οφείλεται σε έλλειψη υλικών και ανθρώπινων πόρων στην πρωτοβάθμια περίθαλψη. Αυτό είναι ανησυχητικό στοιχείο, διότι ο εντοπισμός της νευροπάθειας των ποδιών και των ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο για έλκος έχει

αποδειχθεί ότι μπορεί να αποτρέψει τη συχνότητα εμφάνισης ελκών στα πόδια. Εν κατακλείδι, η IPTT παρουσιάζει υψηλό βαθμό συμφωνίας με τα ευρέως χρησιμοποιούμενα εργαλεία διαλογής για την ΔΠΝ και μπορεί να χρησιμοποιηθεί κλινικά σε απομακρυσμένες περιοχές, σε πρωτοβάθμια ιατρική περίθαλψη και από τους ίδιους τους ασθενείς ως αυτοέλεγχος.<sup>81</sup>

Στη μελέτη των Bracewell N. et al. (2012) σκοπός ήταν να αξιολογηθεί η συσκευή Vibratip ως προς την αξιοπιστία επαναληψιμότητας από τον ίδιο εξεταστή και η ικανότητα της για την ανίχνευση ή τον αποκλεισμό της ΔΠΝ σε σχέση με άλλες παραδοσιακές μεθόδους. 141 μεικτοί ασθενείς με διαβήτη εξετάσθηκαν με το νευροθεσιόμετρο με ουδό  $\geq 25$  V, το μονοϊνίδιο 10gr, το διαπασών 128Hz, VibraTip και το NeuroTip. Το αποτέλεσμα της μελέτης θέτει το μονοϊνίδιο 10gr να υπερτερεί ως προς το διαπασών 128Hz και το NeuroTip, αλλά δεν διέφερε από το VibraTip. Η μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα πως το VibraTip είναι μια συσκευή συγκρίσιμη με το μονοϊνίδιο των 10 g και επομένως θα μπορούσε να θεωρηθεί χρήσιμο εργαλείο για τον έλεγχο της περιφερικής αισθητικής νευροπάθειας στον διαβήτη.<sup>82</sup>

Μια μελέτη των Bowling F.L. et al (2012) σύγκρινε την δοκιμασία VibraTip και την δοκιμασία Ipswich (IpTT), με την κλίμακα ΔΝΑ με ουδό  $\geq 6$  και με το νευροθεσιόμετρο με ουδό  $\geq 25$  V. Μελετήθηκαν 83 διαβητικοί ασθενείς και διαπιστώθηκε άριστη συμφωνία μεταξύ και των 4 δοκιμασιών. Συμπερασματικά, το VibraTip και το IpTT αποτελούν δύο απλές, αποτελεσματικές, εύκολες στη διδασκαλία, αξιόπιστες δοκιμασίες και μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε οποιοδήποτε περιβάλλον για τον εντοπισμό ποδιού που βρίσκεται σε υψηλό κίνδυνο.<sup>70</sup>

Μια μελέτη των Hisham N. et al (2014) αξιολόγησε την διαγνωστική ακρίβεια του VibraTip συγκρίνοντάς το με το διαπασών. Από τους 100 διαβητικούς ασθενείς οι 50 είχαν περιφερική νευροπάθεια και οι άλλοι 50 δεν είχαν, όπως αυτή εκτιμήθηκε με το νευροθεσιόμετρο. Στη συνέχεια και οι δύο ομάδες εκτιμήθηκαν τόσο με το VibraTip όσο και με το διαπασών. Αυτή η μελέτη επιβεβαιώνει ότι το VibraTip είναι συγκρίσιμο με το νευροθεσιόμετρο και ανώτερο από το διαπασών στην ανίχνευση της ΔΠΝ και θα μπορούσε να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο διαλογής στην κλινική πρακτική.<sup>69</sup>

Σε μια μελέτη 100 ατόμων με ΣΔ, των Papanas N. et al (2019), συγκρίθηκε η συσκευή VibraTip με την κλινική εξέταση του ΔΝΑ ( $NDS \geq 3$  και  $\geq 6$ ) με δύο διαφορετικά πρωτόκολλα (1ο στην τελική φάλαγγα του μεγάλου δακτύλου και 2ο στην τελική φάλαγγα του μεγάλου δακτύλου και τις κεφαλές του 1ου και 3ου μεταταρσίου). Διαπιστώθηκε πως το VibraTip είχε υψηλή διαγνωστική αξία και στα δύο πρωτόκολλα, ιδίως σε σύγκριση με την εξέταση του ΔΝΑ με ουδό  $\geq 6$ , αφού ανέδειξε άριστη αρνητική προγνωστική αξία 100% και στα δύο πρωτόκολλα. Επίσης η εξέταση περισσότερων σημείων δεν αύξησαν ιδιαίτερα τη διαγνωστική αξία.<sup>83</sup>

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ**

Ο διαβήτης είναι μια πολυσυστηματική, χρόνια ασθένεια που απαιτεί συνεχή ιατρική φροντίδα με πολυπαραγοντικές στρατηγικές για την επίτευξη του γλυκαιμικού ελέγχου. Η κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, η συνεχής εκπαίδευση και υποστήριξη των ασθενών για την αυτοδιαχείριση του διαβήτη είναι ζωτικής σημασίας για την πρόληψη των οξέων επιπλοκών και τη μείωση του κινδύνου μακροχρόνιων επιπλοκών.

Οι μελέτες που εξετάστηκαν, παρουσίασαν και συνέκριναν ποικίλα διαγνωστικά εργαλεία.

Η μελέτη των Richard J.L et al. 2012 αναδεικνύει την ασυμφωνία μεταξύ των μεθόδων του μονοϊνιδίου 10gr και του νευροθεσιόμετρου ως προς τον εντοπισμό των διαβητικών που διατρέχουν κίνδυνο έλκους. Από πρακτικής άποψης, το μονοϊνίδιο πλεονεκτεί έναντι του νευροθεσιόμετρου, καθώς είναι πιο γρήγορο, εύχρηστο και φθηνό. Από την άλλη, το μονοϊνίδιο δεν ποσοτικοποιεί το βαθμό σοβαρότητας της νευροπάθειας. Ανεξάρτητα από τα υπέρ και τα κατά των δύο δοκιμών, η έλλειψη μιας διαγνωστικής μεθόδου αναφοράς αποτελεί πρόβλημα. Από τη μελέτη, δεν μπορεί να προσδιοριστεί μεταξύ των δύο δοκιμασιών η ακριβέστερη για την πρόβλεψη του διαβητικού ποδιού.

Η μετα-ανάλυση των Wang et al. (2017) σχετικά με το μονοϊνίδιο αποκάλυψε περιορισμένη ευαισθησία, εγείροντας ερωτήματα σχετικά με την καταλληλότητα του για την ανίχνευση της ΔΠΝ.

Το μονοϊνίδιο έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στην κλινική πρακτική για τη διαλογή της ΔΠΝ. Σύμφωνα όμως με τις προηγούμενες δύο μελέτες, η αξιολόγηση της ΔΠΝ δεν μπορεί να συνιστάται ανεπιφύλακτα από το μονοϊνίδιο. Το γεγονός αυτό παραπέμπει στην ανάγκη για νέες ισχυρές συγκριτικές μελέτες για τον εντοπισμό των πιο αξιόπιστων εργαλείων για την κλινική εξέταση ρουτίνας.

Παρόλα αυτά, μια άλλη μελέτη του 2020 σύμφωνα με τα συγκεντρωτικά της αποτελέσματα ανέδειξε την εξέταση VPT, αχίλλειων αντανάκλαστικών και μονοϊνιδίου με αποδεκτή αξιοπιστία, ενώ την δοκιμασία οξέος άλγους και διαπασών 128 Hz αμφισβητήσιμες. Η εξέταση ιδιοδεκτικότητας τέθηκε ως ανεπαρκής.

Πολλές από τις μελέτες, παρουσιάζουν τις νέες διαγνωστικές μεθόδους που έχουν αναπτυχθεί με σκοπό την ανίχνευση της ΔΠΝ.

Η φορητή συσκευή NC-stat, σύμφωνα με τις μελέτες των Justin A.Lee et al, των Chatzikosma G. et al και των Sharma S. et al, θα μπορούσε να παρέχει αξιόπιστες πληροφορίες ως προς την διάγνωση ή τον αποκλεισμό της ΔΠΝ. Επίσης, θα μπορούσε να διαδραματίσει εξαιρετικό ρόλο ως εργαλείο διαλογής.

Η δοκιμασία IpTT αποτελεί καινοτομία ως προς την διάγνωση της ΔΠΝ, λόγω της απλότητας της. Μελέτες ανέδειξαν την υψηλή ειδικότητα και το θετικό αποτέλεσμα της ως προς τον αποκλεισμό παρουσίας απώλειας προστατευτικής αισθητικότητας. Επίσης συγκρινόμενη με άλλες παραδοσιακές μεθόδους για τον εντοπισμό ΔΠΝ, ανέδειξε υψηλό βαθμό συμφωνίας.

Η συσκευή VibraTip είναι πολλά υποσχόμενη. Μέχρι στιγμής οι μελέτες αναδεικνύουν την αξιοπιστία της ως προς τον εντοπισμό ποδιού σε κίνδυνο, και την συγκρισιμότητα της προς άλλες παραδοσιακές μεθόδους.

Τέλος, από τις νεότερες μεθόδους, το αυτοκόλλητο επίθεμα neuropad φαίνεται να είναι το πιο χρήσιμο και το πιο διαδεδομένο. Από αρκετές μελέτες έχει επιβεβαιωθεί η μεγάλη αξία του ως προς την διάγνωση της ΔΠΝ.

Συμπερασματικά, η ΔΠΝ είναι μια κοινή επιπλοκή του ΣΔ, επηρεάζοντας έως και το 50% των διαβητικών ασθενών. Μπορεί να προκαλέσει σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα, και αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση επιπλοκών όπως το διαβητικό πόδι που εν συνεχεία μπορεί να οδηγήσει σε ακρωτηριασμό. Στην καθημερινή πρακτική, υπάρχει ανάγκη για χρήση απλών διαγνωστικών εργαλείων και

τεχνικών, που θα δίνουν αξιόπιστα αποτελέσματα για τη νευρολογική εξέταση μιας και η έγκαιρη ανίχνευση συμπτωμάτων και σημείων διαβητικής νευροπάθειας δύναται να οδηγήσει σε παρεμβάσεις για την πρόληψη περαιτέρω επιπλοκών. Η αύξηση της ευαισθητοποίησης και της γνώσης μεταξύ των επαγγελματιών υγείας σχετικά με τη διάγνωση και τη διαχείριση των επιπλοκών του διαβητικού ποδιού είναι ζωτικής σημασίας.

## **Βιβλιογραφία**

- 1) Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία (ΕΔΕ). Ορισμός, Ταξινόμηση και διάγνωση ΣΔ. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τον Σακχαρώδη Διαβήτη. 2022; 1-10.
- 2) Lucier J, Weinstock RS. Type 1 Diabetes. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023: <https://www.statpearls.com/>
- 3) Los E, Wilt AS. Type 1 Diabetes in Children. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023: <https://www.statpearls.com/>
- 4) American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care 2022; 45: S17–S38.
- 5) Quintanilla Rodriguez BS, Mahdy H. Gestational Diabetes. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023: <https://www.statpearls.com/>
- 6) Eyth E, Basit H, Swift CJ. Glucose Tolerance Test. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023: <https://www.statpearls.com/>
- 7) Modi A, Agrawal A, Morgan F. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Review. Curr Diabetes Rev. 2017; 13(3): 315-321.
- 8) Calimag APP, Chlebek S, Lerma EV, et al. Diabetic ketoacidosis. Dis Mon. 2023; 69(3): 101418.

- 9) Petrie JR, Boyle JG. Davidson's Principle and Practice of Medicine 24th edition, Elsevier, 2023. Diabetes Mellitus, 719-727.
- 10) Adeyinka A, Kondamudi NP. Hyperosmolar Hyperglycemic Syndrome. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023: <https://www.statpearls.com/>
- 11) Stoner GD. Hyperosmolar Hyperglycemic State. Am Fam Physician. 2017;96(11):729-736.
- 12) Mathew P, Thoppil D. Hypoglycemia. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023: <https://www.statpearls.com/>
- 13) Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία (ΕΔΕ). Υπογλυκαιμία στον Σακχαρώδη Διαβήτη. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τον Σακχαρώδη Διαβήτη. 2022; 81-88.
- 14) Powers AC, Stafford JM, Rickels M.R. Harrison's Principles of Internal Medicine, 21st edition, Mc Graw Hill Publication. 2022; 3120-3128.
- 15) Μελιδώνης Α., Το Διαβητικό Πόδι, 1η έκδοση, Ιατρικές εκδόσεις Γιάννη Β. Παρισιάνου. 2018; 201-213.
- 16) Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1·9 million people. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3(2):105-113.
- 17) Shukla UV, Tripathy K. Diabetic Retinopathy. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023: <https://www.statpearls.com/>
- 18) Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία (ΕΔΕ). Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τον Σακχαρώδη Διαβήτη. 2022; 153-155.
- 19) American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45:S175-S184. Erratum in: Diabetes Care. 2022;45(3):758. Erratum in: Diabetes Care. 2022;45(9):2182-2184.
- 20) Pop-Busui R, Ang L, Boulton AJM, et al. Diagnosis and Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. Arlington (VA): American Diabetes Association; 2022.
- 21) Βογιατζόγλου Δημήτρης Ε. Το Διαβητικό Πόδι, 1η έκδοση, Ιατρικές εκδόσεις Γιάννη Β. Παρισιάνου. 2018; 77-144.
- 22) Tentolouris N. Atlas of the Diabetic foot, Second edition, Wiley-Blackwell A John Wiley & Son Publication. 2010; P1-10.

- 23) Τσαπόγας Π. Το Διαβητικό Πόδι, 1η έκδοση, Ιατρικές εκδόσεις Γιάννη Β. Παρισιάνου.2018; 185-200.
- 24) Alexiadou K, Doupis J. Management of diabetic foot ulcers. Diabetes Ther. 2012;3(1):4. Epub 2012.
- 25) Sacco I, Paton J, Raspovic A et al. International Working Group on the Diabetic Foot, Introduction to the work of IWGDF Guidelines.
- 26) Τεντολούρης Ν. Το Διαβητικό Πόδι, 1η έκδοση, Ιατρικές εκδόσεις Γιάννη Β. Παρισιάνου.2018;176-200.
- 27) Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. Consensus statement. Diabetes. 1988;37(7):1000-4.
- 28) Yavuz DG. Diabetic Neuropathy, Elsevier, 2022;1-9.
- 29) Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, et al. Diabetic neuropathy. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):41.
- 30) American Diabetic Association; Retinopathy, Neuropathy and foot care. Diabetes care 2022;188-192.
- 31) Burgess J, Frank B, Marshall A, et al. Early Detection of Diabetic Peripheral Neuropathy: A Focus on Small Nerve Fibres. Diagnostics (Basel). 2021;11(2):165.
- 32) Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329(14):977-86.
- 33) Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. Ann. Neurol. 1995;38,869-880.
- 34) Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2012;6(6):CD007543.
- 35) Ruggenenti P, Lauria G, Iliev IP, et al. DEMAND Study Investigators. Effects of manidipine and delapril in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the delapril and manidipine for nephroprotection in diabetes (DEMAND) randomized clinical trial. Hypertension. 2011;58(5):776-83.

- 36) Cameron N, Cotter M, Inkster M, et al. Looking to the future: diabetic neuropathy and effects of rosuvastatin on neurovascular function in diabetes models. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;61 Suppl 1:S35-9.
- 37) Holmes CJ, Hastings MK. The Application of Exercise Training for Diabetic Peripheral Neuropathy. *J Clin Med* 2021;10(21):5042.
- 38) Μπαργιώτα Α. Εντατική εκπαίδευση στην ενδοκρινολογία: 12ος κύκλος – Σακχαρώδης Διαβήτης, Παθογένεση των μικροαγγειακών επιπλοκών.2009; 393-402.
- 39) Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, et al. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2001;44(11):1973-88
- 40) Μανές Χ. Το Διαβητικό Πόδι, 1η έκδοση, Ιατρικές εκδόσεις Γιάννη Β. Παρισιάνου. 2018;168-175.
- 41) Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία (ΕΔΕ). Διαβητική Νευροπάθεια. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τον Σακχαρώδη Διαβήτη 2022;181-190.
- 42) Jerry M, Chelikam N, Elias Mathew P, et al. A Case Report of a Rare Debilitating Complication of Diabetes: Neuropathic Cachexia. *Cureus*. 2022;14(9):e28845.
- 43) Bell DSH. Diabetic Mononeuropathies and Diabetic Amyotrophy. *Diabetes Ther*. 2022;13(10):1715-1722.
- 44) Feldman EL.2023. Screening of diabetic polyneuropathy, 2023: <https://www.uptodate.com>
- 45) Dube S, Hulke SM, Wakode SL, et al. Effectiveness of Semmes Weinstein 10 gm monofilament in diabetic peripheral neuropathy taking nerve conduction and autonomic function study as reference tests. *J Family Med Prim Care*. 2022;11(10):6204-6208.
- 46) Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 2005;293(2):217-28.
- 47) Costa T, Coelho L, Silva MF. Automatic Segmentation of Monofilament Testing Sites in Plantar Images for Diabetic Foot Management. *Bioengineering (Basel)*. 2022;9(3):86.
- 48) Booth J, Young MJ. Differences in the performance of commercially available 10-g monofilaments. *Diabetes Care*;23(7):984-8.

- 49) Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, et al. IWGDF Editorial Board. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36 Suppl 1:e3266.
- 50) Tietze KJ, *Clinical Skills for Pharmacists*, 3rd edition, Elsevier, 2012; 43-85.
- 51) Brown JJ, Pribesh SL, Baskette KG, et al. A Comparison of Screening Tools for the Early Detection of Peripheral Neuropathy in Adults with and without Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2017;2017:1467213.
- 52) Makrilakis K. *Atlas of Diabetic Foot*, 2nd edition, John Wiley & sons Ltd publication. 2010; 11-20.
- 53) Panosyan FB, Mountain JM, Reilly MM, et al. Rydel-Seiffer fork revisited: Beyond a simple case of black and white. *Neurology.* 2016;87(7):738-40.
- 54) O'Brien T, Karem J. Relative sensory sparing in the diabetic foot implied through vibration testing. *Diabet Foot Ankle.* 2013;4
- 55) Nolte S, van Londen M, Elting JWJ, et al. Vibration threshold in non-diabetic subjects. *PLoS One.* 2020;15(10):e0237733.
- 56) Raymond B, Steriovski J, Gillyard K, et al. Choosing a vibratory test to pair with semmes weinstein monofilament testing for evaluating lower extremity sensation in patients with diabetes: a comparison of three vibratory methodologies. *J Diabetes Sci Technol* 2020;14(1):8-15.
- 57) Bloom S, Till S, Sönksen P, et al. Use of a biothesiometer to measure individual vibration thresholds and their variation in 519 non-diabetic subjects. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288(6433):1793-5.
- 58) Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 1998;15(6):508-14.
- 59) Baraz S, Zarea K, Shahbazian HB, et al. Comparison of the accuracy of monofilament testing at various points of feet in peripheral diabetic neuropathy screening. *J Diabetes Metab Disord* 2014;13(1):19.
- 60) Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care* 2008;31(8):1679-85
- 61) Davenport R, Manji H. *Macleod's clinical examination*, 14th edition, Edinburgh: Elsevier/Churchill Livingstone. 2018;143

- 62) Bigley GK. Sensation. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990. Chapter 67.
- 63) Simon RP, Aminoff MJ, Greenberg DA, eds. Neurologic History & Examination. In: Clinical Neurology, 10e. McGraw Hill. 2017.
- 64) Young MJ, Boulton AJM, Macleod AF, et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993;36:150-154.
- 65) Kamenov ZA, Petrova JJ, Christov VG. Diagnosis of diabetic neuropathy using simple somatic and a new autonomic (neuropad) tests in the clinical practice. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010;118(4):226-33.
- 66) Papanas N, Giassakis G, Papatheodorou K, et al. Sensitivity and specificity of a new indicator test (Neuropad) for the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients: a comparison with clinical examination and nerve conduction study. *J Diabetes Complications* 2007; 21(6):353-8.
- 67) Liatis S, Marinou K, Tentolouris N, et al. Usefulness of a new indicator test for the diagnosis of peripheral and autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med* 2007;24(12):1375-80.
- 68) Ziegler D, Papanas N, Roden M; GDC Study Group. Neuropad: evaluation of three cut-off points of sudomotor dysfunction for early detection of polyneuropathy in recently diagnosed diabetes. *Diabet Med* 2011;28(11):1412-5.
- 69) Nizar H, Munro N, Nightingale P, et al. Diagnostic accuracy of the VibraTip in detection of diabetic peripheral neuropathy. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2014;14:26-29.
- 70) Bowling FL, Abbott CA, Harris WE, et al. A pocket-sized disposable device for testing the integrity of sensation in the outpatient setting. *Diabetic Medicine* 2012;29:1550-1552.
- 71) Pafili K, Maltezos E, Papanas N. NC-stat for the diagnosis of diabetic polyneuropathy. *Expert Rev Med Devices* 2017;14(4):251-254.
- 72) Lee JA, Halpern EM, Lovblom LE. et al. Reliability and validity of a point-of-care sural nerve conduction device for identification of diabetic neuropathy. *Plos One* 2014;9:e86515.

- 73) Chatzikosma G, Pafili K, Demetriou M, et al. Evaluation of sural nerve automated nerve conduction study in the diagnosis of peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Sci* 2016;12(2):390-3.
- 74) Rayman G, Vas PR, Baker N, et al. The Ipswich Touch Test: a simple and novel method to identify inpatients with diabetes at risk of foot ulceration. *Diabetes Care* 2011;34(7):1517-8.
- 75) Richard JL, Reilhes L, Buvry S, et al. Screening patients at risk for diabetic foot ulceration: a comparison between measurement of vibration perception threshold and 10-g monofilament test. *Int Wound J* 2014;11(2):147-51.
- 76) Wang F, Zhang J, Yu J, et al. Diagnostic accuracy of monofilament tests for detecting diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Res* 2017;2017:8787261.
- 77) McIllhatton A, Lanting S, Lambkin D, et al. Reliability of recommended non-invasive chairside screening tests for diabetes-related peripheral neuropathy: a systematic review with meta-analyses. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021;9(2):e002528.
- 78) Tsapas A, Liakos A, Paschos P, et al. A simple plaster for screening for diabetic neuropathy: a diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2014;63:584-592.
- 79) Sharma S, Vas PR, Rayman G. Assessment of diabetic neuropathy using a point-of-care nerve conduction device shows significant associations with the LDIFLARE method and clinical neuropathy scoring. *J Diabetes Sci Technol* 2015;9(1):123-31.
- 80) Hu A, Koh B, Teo MR. A review of the current evidence on the sensitivity and specificity of the Ipswich touch test for the screening of loss of protective sensation in patients with diabetes mellitus. *Diabetol Int* 2020;12(2):145-150.
- 81) Zhao N, Xu J, Zhou Q, et al. Application of the Ipswich Touch Test for diabetic peripheral neuropathy screening: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021;11(10):e046966.
- 82) Bracewell N, Game F, Jeffcoate W, et al. Clinical evaluation of a new device in the assessment of peripheral sensory neuropathy in diabetes. *Diabet Med* 2012;29(12):1553-5.

- 83)** Papanas N, Pafili K, Demetriou M, et al. The Diagnostic Utility of VibraTip for Distal Symmetrical Polyneuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther* 2020;11(1):341-346.