

**ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ
ΙΔΡΥΜΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»**

Τίτλος

**Εκτίμηση της περιφερικής πολυνευροπάθειας σε άτομα με
σακχαρώδη διαβήτη**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Μπατάνης Γεώργιος, Ιατρός-Ειδικός Παθολόγος,

Μεταπτυχιακός φοιτητής

Επιβλέπων: Καζάκος Κυριάκος

Αναπληρωτής Καθηγητής Τμήματος Νοσηλευτικής

Αλεξάνδρειου Τεχνολογικού Εκπαιδευτικού Ιδρύματος Θεσσαλονίκης

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2014

**ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ
ΙΔΡΥΜΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ**

ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»

Τίτλος

**Εκτίμηση της περιφερικής πολυνευροπάθειας σε άτομα με
σακχαρώδη διαβήτη**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Μπατάνης Γεώργιος, Ιατρός-Ειδικός Παθολόγος,

Μεταπτυχιακός φοιτητής

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Καζάκος Κυριάκος, Αναπληρωτής Καθηγητής Τμήματος Νοσηλευτικής
Αλεξάνδρειου Τεχνολογικού Εκπαιδευτικού Ιδρύματος Θεσσαλονίκης

ΜΕΛΟΣ: Τσακλής Παναγιώτης, Καθηγητής Τμήματος Φυσιοθεραπείας Αλεξάνδρειου
Τεχνολογικού Εκπαιδευτικού Ιδρύματος Θεσσαλονίκης

ΜΕΛΟΣ: Τσαλογλίδου Αρετή, Καθηγήτρια Εφαρμογών Τμήματος Νοσηλευτικής
Αλεξάνδρειου Τεχνολογικού Εκπαιδευτικού Ιδρύματος Θεσσαλονίκης

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2014

copyright ©2014, Μπατάνης Γεώργιος

ALL RIGHTS RESERVED

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»

Εγκρίθηκε την.....

ΒΑΘΜΟΣ: ΑΡΙΣΤΗ:.....

ΠΟΛΥ ΚΑΛΗ:.....

ΚΑΛΗ:.....

ΑΠΟΔΕΚΤΗ:.....

Εξεταστική επιτροπή:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΑ

ΥΠΟΓΡΑΦΕΣ

.....

.....

.....

Στους γονείς μου, τους ακριβούς μου δασκάλους.

Στην Όλγα, την πολύτιμη σύντροφο της ζωής μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Κατάλογος πινάκων.....	V
Κατάλογος γραφημάτων.....	VII
Συντομογραφίες και σύμβολα.....	VIII
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	1
ABSTRACT.....	2
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	4
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	6
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ - ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ.....	8
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ.....	8
1.1. Ορισμός.....	8
1.2. Επιδημιολογία.....	8
1.3. Παράγοντες κινδύνου.....	10
1.4. Παθολογική Ανατομική.....	13
1.4.1. Βιοψία νεύρου.....	13
1.4.2. Βιοψία δέρματος.....	14
1.5. Παθογένεια	15
1.5.1. Μεταβολικοί παράγοντες (Οδός πολυολών).....	15
1.5.2. Μεταβολικοί παράγοντες (Οδός εξοζαμίνης).....	16
1.5.3. Μεταβολικοί παράγοντες (Οδός πρωτεϊνικής κινάσης C-PKC).....	16
1.5.4. Μεταβολικοί παράγοντες (Οδός τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης-AGEs).....	17
1.5.5. Μεταβολικοί παράγοντες (Οδός πολυμεράσης της πολυ(ADP-ριβόζης)-PARP)....	17
1.5.6. Μεταβολικοί παράγοντες (Νευροτροφικοί παράγοντες).....	18
1.5.7. Μεταβολικοί παράγοντες (Υπογλυκαιμία).....	18

1.5.8. Αγγειακοί παράγοντες.....	18
1.5.9. Γενετικοί παράγοντες.....	19
1.5.10. Σύνοψη παθογένειας.....	20
1.5.11. Παθογένεια νευροπαθητικού πόνου.....	21
1.6. Κλινική εικόνα.....	22
1.6.1. Συμπτωματολογία.....	23
1.6.2. Σημειολογία.....	27
1.7. Όργανα κλινικού ελέγχου της διαβητικής περιφερικής πολυνευροπάθειας.....	32
1.7.1. Μονοϊνίδιο Semmes-Weinstein των 10g (Monofilament).....	32
1.7.2. Διαπασών 128Hz.....	35
1.8. Εργαστηριακός έλεγχος	37
1.8.1. Μελέτη της παλλαισθησίας με βιοθεσιόμετρο	38
1.8.2. Μελέτη του ουδού αντίληψης διαφοράς θερμοκρασίας και του ουδού αντίληψης θερμού-πόνου	38
1.8.3. Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη.....	39
1.8.4. Βιοψία νεύρου.....	42
1.8.5. Βιοψία δέρματος.....	43
1.8.6. Μελέτη των νεύρων του κερατοειδούς χιτώνα του οφθαλμού.....	43
1.8.7. In-vivo μελέτη του γαστροκνημιαίου νεύρου.....	43
1.8.8. Αντανακλαστικό νεύρου-άξονα.....	44
1.8.9. Laser Doppler ροομετρία.....	44
1.8.10. Προκλητά δυναμικά συσχετιζόμενα με την αντίληψη του πόνου.....	44
1.8.11. Δερματική συμπαθητική αντίδραση (Sympathetic skin response-SSR).....	45
1.8.12. Ποσοτική εκτίμηση αντανακλαστικού ιδρωτοκινητικού άξονα (Quantitative sudomotor axon reflex-QSART).....	45

1.9. Διάγνωση-παρακολούθηση.....	45
1.10. Διαφορική διάγνωση.....	48
1.11. Πρόληψη-θεραπεία.....	49
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΚΛΙΝΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗΣ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ.....	52
2.1. United Kingdom Screening Test (UK).....	52
2.1.1. Neuropathy Symptom Score (NSS).....	52
2.1.2. Neuropathy Disability Score (NDS).....	54
2.2. Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI).....	56
2.2.1. Ερωτηματολόγιο κατά MNSI.....	58
2.2.2. Κλινική εξέταση κατά MNSI.....	59
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ NC-stat DPNCheck ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗΣ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ.....	63
3.1. Γενικές πληροφορίες για τη συσκευή NC-stat DPNCheck.....	63
3.2. Σύγκριση της συσκευής NC-stat DPNCheck με τις κλασικές μεθόδους ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης.....	70
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	73
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΣΚΟΠΟΣ.....	73
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	75

2.1. Δείγμα.....	75
2.2. Εργαλεία συγκέντρωσης δεδομένων.....	75
2.2.1. Όργανα.....	76
2.2.2. Ερωτηματολόγια συγκέντρωσης δεδομένων.....	78
2.2.3. Διαδικασία συλλογής δεδομένων.....	78
2.2.4. Μέθοδοι ανάλυσης στατιστικών δεδομένων.....	87
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	90
3.1. Περιγραφική Στατιστική.....	90
3.2. Επαγωγική Στατιστική.....	91
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	100
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ.....	103
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	105
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ.....	115
Α. ΕΓΓΡΑΦΗ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΥ.....	115
Β. ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ ΠΟΙΟΤΙΚΩΝ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ.....	116
Γ. ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ ΠΟΣΟΤΙΚΩΝ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ.....	118
Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ UK ΚΑΙ MNSI.....	125
Ε. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΥΣΚΕΥΗΣ NC-stat DPNCheck.....	125

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Συσχέτιση NC-stat και UK-NSS.....	91
Πίνακας 2. Αποτελέσματα συσχέτισης NC-stat και UK-NSS.....	92
Πίνακας 3. Συσχέτιση NC-stat και UK-NDS.....	92
Πίνακας 4. Αποτελέσματα συσχέτισης NC-stat και UK-NDS.....	92
Πίνακας 5. Συσχέτιση NC-stat και UK-TOTAL.....	92
Πίνακας 6. Αποτελέσματα συσχέτισης NC-stat και UK-TOTAL.....	93
Πίνακας 7. Συσχέτιση NC-stat και MNSI-TOTAL.....	93
Πίνακας 8. Αποτελέσματα συσχέτισης NC-stat και MNSI-TOTAL.....	93
Πίνακας 9. Συσχέτιση NC-stat και φύλου.....	94
Πίνακας 10. Αποτελέσματα συσχέτισης NC-stat και φύλου	94
Πίνακας 11. Συσχέτιση NC-stat και καπνίσματος τσιγάρων.....	94
Πίνακας 12. Αποτελέσματα συσχέτισης NC-stat και καπνίσματος τσιγάρων.....	94
Πίνακας 13. Συσχέτιση NC-stat και αρτηριακής υπέρτασης.....	95
Πίνακας 14. Αποτελέσματα συσχέτισης NC-stat και αρτηριακής υπέρτασης.....	95
Πίνακας 15. Συσχέτιση NC-stat και υπόλοιπων παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη ΔΠΠ.....	95
Πίνακας 16. Συσχέτιση NC-stat και υπόλοιπων παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη ΔΠΠ.....	95
Πίνακας 17. Συσχέτιση NC-stat και υπόλοιπων παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη ΔΠΠ.....	96
Πίνακας 18. Συσχέτιση UK-NSS και UK-NDS.....	96
Πίνακας 19. Αποτελέσματα συσχέτισης UK-NSS και UK-NDS.....	96

Πίνακας 20. Συσχέτιση UK-NSS και UK-TOTAL.....	97
Πίνακας 21. Αποτελέσματα συσχέτισης UK-NSS και UK-TOTAL.....	97
Πίνακας 22. Συσχέτιση UK-NDS και UK-TOTAL.....	97
Πίνακας 23. Αποτελέσματα συσχέτισης UK-NDS και UK-TOTAL.....	97
Πίνακας 24. Έλεγχος αξιοπιστίας UK-NSS με UK-NDS.....	98
Πίνακας 25. Έλεγχος αξιοπιστίας UK-NSS με UK-TOTAL.....	98
Πίνακας 26. Έλεγχος αξιοπιστίας UK-NDS με UK-TOTAL.....	98
Πίνακας 27. Χαρακτηριστικά πρωτοκόλλου MNSI.....	100
Πίνακας 28. Χαρακτηριστικά πρωτοκόλλου UK.....	101

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

Γράφημα 1. Κατανομή φύλου.....	116
Γράφημα 2. Κατανομή τύπου ΣΔ.....	116
Γράφημα 3. Κατανομή καπνιστικών συνηθειών.....	117
Γράφημα 4. Κατανομή αρτηριακής υπέρτασης.....	117
Γράφημα 5. Κατανομή ηλικίας.....	118
Γράφημα 6. Κατανομή διάρκειας ΣΔ.....	118
Γράφημα 7. Κατανομή ύψους.....	119
Γράφημα 8. Κατανομή βάρους.....	119
Γράφημα 9. Κατανομή BMI.....	120
Γράφημα 10. Κατανομή ΣΑΠ.....	120
Γράφημα 11. Κατανομή ΔΑΠ.....	121
Γράφημα 12. Κατανομή HbA1c.....	121
Γράφημα 13. Κατανομή CREA.....	122
Γράφημα 14. Κατανομή aMDRD.....	122
Γράφημα 15. Κατανομή CHOL.....	123
Γράφημα 16. Κατανομή TG.....	123
Γράφημα 17. Κατανομή HDL.....	124
Γράφημα 18. Κατανομή LDL.....	124

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΛΑ

AGEs: Advanced glycation end products, Τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης

aMDRD: Modification of Diet in Renal Disease, Πρωτόκολλο υπολογισμού της νεφρικής λειτουργίας

AUP: Amputation/ulcer/neuropathic pain, Ακρωτηριασμός/έλκος/νευροπαθητικός πόνος

BMI: Body Mass Index, Δείκτης μάζας σώματος

CHOL: Ολική χοληστερόλη ορού

CREA: Κρεατινίνη ορού

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

DSP: Distal symmetrical polyneuropathy, Συμμετρική περιφερική πολυνευροπάθεια

EDIC: Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications

eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate, Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης

ET-1: Endothelin-1, Ενδοθηλίνη-1

HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

HDL: High-density lipoprotein, Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας ορού

IENF: Intraepidermal nerve fibers, Ενδοεπιδερμικές νευρικές ίνες

IL: Interleukin, Ιντερλευκίνη

LDL: Low-density lipoprotein, Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας ορού

MDNS: Michigan Diabetic Neuropathy Score

MNSI: Michigan Neuropathy Screening Instrument

NAD⁺: Nicotinamide adenine dinucleotide, Νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο/οξειδωμένη μορφή

NADH: Nicotinamide adenine dinucleotide, Νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο/ανηγμένη μορφή

NADPH: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, Φωσφορικό νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο/ανηγμένη μορφή

NDS: Neurologic (ή Neuropathy) Disability Score

NFκB: Nuclear factor κB, Πυρηνικός παράγοντας κB

NO: Nitric oxide, Μονοξείδιο του αζώτου

NSS: Neurologic (ή Neuropathy) Symptom Score

PAI-1: Plasminogen activator inhibitor, Αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου

PKC: Protein kinase C, Πρωτεϊνική κινάση C

ROS: Reactive oxygen species, Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου

SNAP: Sural nerve amplitude potential, Ύψος δυναμικών γαστροκνημιαίου νεύρου

SNCV: Sural nerve conduction velocity, Ταχύτητα αγωγής γαστροκνημιαίου νεύρου

TG: Τριγλυκερίδια ορού

TGF: Transforming growth factor, Μεταμορφωτικός αυξητικός παράγοντας

TNFα: Tumor necrosis factor, Παράγοντας νέκρωσης των όγκων

UK: United Kingdom Screening Test

UK-NDS: United Kingdom Neuropathy Disability Score

UK-NSS: United Kingdom Neuropathy Symptom Score

VEGF: Vascular endothelial growth factor, Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

ΔΑΠ: Διαστολική αρτηριακή πίεση

ΔΠΠ: Διαβητική περιφερική πολυνευροπάθεια

ΣΑΠ: Συστολική αρτηριακή πίεση

ΣΔ: Σακχαρώδης διαβήτης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διαβητική περιφερική πολυνευροπάθεια (ΔΠΠ) αποτελεί συχνή επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ). Μπορεί να διαδράμει ασυμπτωματικά αλλά μπορεί και να προκαλέσει νευροπαθητικό πόνο, πτώσεις, κατάγματα, διαταραχές των κάτω άκρων όπως παραμορφώσεις, έλκη, λοιμώξεις, αλλά και ακρωτηριασμούς των κάτω άκρων και/ή θάνατο. Η έγκαιρη διάγνωση της ΔΠΠ σε επίπεδο πρωτοβάθμιας περίθαλψης κρίνεται επιτακτική γιατί η κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση μειώνει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητά της περιορίζοντας το υψηλό κοινωνικοοικονομικό κόστος της. Δεν έχει προς το παρόν καθιερωθεί ένα κοινά αποδεκτό κλινικό πρωτόκολλο διάγνωσης και σταδιοποίησης της ΔΠΠ από το σύνολο των πρωτοκόλλων που έχουν προταθεί, ενώ μέθοδος αναφοράς της διάγνωσης και της σταδιοποίησης της ΔΠΠ είναι η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη. Σε 47 άτομα με ΣΔ τύπου 1 και τύπου 2 συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα δύο γνωστών κλινικών πρωτοκόλλων ελέγχου της ΔΠΠ, του United Kingdom Screening Test (UK) και του Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) με τα αποτελέσματα της ηλεκτρονικής συσκευής NC-stat DPNCheck η οποία έχει αξιολογηθεί ως αξιόπιστη εναλλακτική μέθοδος των κλασικών μεθόδων ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης και στην παρούσα έρευνα θεωρήθηκε το «χρυσό πρότυπο» της διάγνωσης και της σταδιοποίησης της ΔΠΠ. Επίσης μελετήθηκε το κατά πόσο προβλέπουν το αποτέλεσμα της μέτρησης με τη συσκευή NC-stat DPNCheck τα αποτελέσματα ορισμένων παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη ΔΠΠ. Τέλος μελετήθηκε το κατά πόσο συσχετίζονται τα αποτελέσματα των δύο επιμέρους σκελών του κλινικού πρωτοκόλλου UK (σκέλος συμπτωματολογίας και σκέλος σημειολογίας) τόσο μεταξύ τους όσο και με το τελικό αποτέλεσμά του. Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των αποτελεσμάτων των πρωτοκόλλων UK και MNSI και των αποτελεσμάτων της μέτρησης με τη συσκευή NC-stat DPNCheck. Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος τσιγάρων και του ιστορικού αρτηριακής υπέρτασης (παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΔΠΠ) και των αποτελεσμάτων της μέτρησης με τη συσκευή NC-stat DPNCheck. Τέλος διαπιστώθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των δύο επιμέρους σκελών του πρωτοκόλλου UK και του τελικού αποτελέσματός του.

Λέξεις-κλειδιά: Διαβητική περιφερική πολυνευροπάθεια, Συσκευή NC-stat DPNCheck, United Kingdom Screening Test, Michigan Neuropathy Screening Instrument, Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη διαβητικής περιφερικής πολυνευροπάθειας

ABSTRACT

Diabetic peripheral polyneuropathy (DPP) represents a common complication of diabetes. It can run asymptotically but it can also be associated with a wide range of clinical manifestations such as neuropathic pain, falls, fractures, leg deformities, leg ulcers, leg infections, leg amputations and even death. Therefore, early diagnosis and staging of DPP in primary health care is crucial because appropriate therapeutic interventions can reduce the related morbidity and mortality and improve the consequent socioeconomic burden. Many clinical protocols concerning DPP's diagnosis and staging have been proposed during the past years but no one has been widely accepted and established at the moment, whereas nerve conduction studies provide the most objective and reliable diagnostic approach. In this study, we compared two widely known DPP screening clinical protocols – the United Kingdom Screening Test (UK) and the Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) - to the NC-stat DPNCheck for the assessment of a group of 47 outpatients with type 1 or 2 diabetes. The NC-stat DPNCheck is an electronic device which has been validated as a reliable alternative method of the classic nerve conduction studies and we considered it as the gold standard in the diagnosis and staging of DPP. Furthermore in the present study we examined if some DPP risk factors can predict the outcome of the examination with the NC-stat DPNCheck electronic device. Last but not least the two main parts of the UK protocol (evaluation of symptoms and signs of DPP respectively) were compared to each other as well as to the protocol's final result in order to assess the degree of their interdependence. According to our results both the UK and the MNSI protocols predict the outcome of the examination with the aforementioned

electronic device in a statistically significant manner. Among the risk factors for developing DPP, only smoking and arterial hypertension history were correlated to the outcome of the examination with the NC-stat DPNCheck electronic device in a statistically significant way. Finally a strong correlation among both the two main parts of the UK protocol and its final result was observed.

Key words: Diabetic peripheral polyneuropathy, NC-stat DPNCheck, United Kingdom Screening Test, Michigan Neuropathy Screening Instrument, Risk factors for developing diabetic peripheral polyneuropathy

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η ΔΠΠ αποτελεί συχνή μικροαγγειακή επιπλοκή του ΣΔ και σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχει ήδη κατά τη χρονική στιγμή της διάγνωσής του. Περιλαμβάνει ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων τόσο από το σωματικό όσο και από το αυτόνομο σκέλος του περιφερικού νευρικού συστήματος αλλά μπορεί να είναι και ασυμπτωματική.

Η ΔΠΠ έχει σοβαρές επιπτώσεις κοινωνικές και οικονομικές. Επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής του ατόμου με ΣΔ περιορίζοντας συχνά τις καθημερινές του δραστηριότητες. Μπορεί να συνοδεύεται από νευροπαθητικό πόνο, πτώσεις, κατάγματα, παραμορφώσεις, έλκη και λοιμώξεις των άκρων ποδών. Η δραματικότερη όμως συνέπειά της είναι οι ακρωτηριασμοί των κάτω άκρων. Αποτελεί το συχνότερο αίτιο μη τραυματικών ακρωτηριασμών παγκοσμίως και μάλιστα αναφέρθηκε ότι ανά 30 δευτερόλεπτα ακρωτηριάζεται ένα κάτω άκρο ατόμου με ΔΠΠ παγκοσμίως. Το κόστος θεραπείας της ΔΠΠ καλύπτει σημαντικό ποσοστό του ετήσιου προϋπολογισμού της υγείας, όπως φάνηκε από οικονομοτεχνικές μελέτες στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής.

Καθίσταται λοιπόν αναγκαία η τακτική και ενδεδειγμένη εξέταση των ατόμων με ΣΔ με σκοπό την πρώιμη διάγνωση της ΔΠΠ και την αποτελεσματικότερη αντιμετώπισή της. Αυτή η ανάγκη γίνεται επιτακτικότερη από το γεγονός ότι μέχρι σήμερα έχουν γίνει σημαντικά βήματα προς την κατεύθυνση της συμπτωματικής θεραπείας της ΔΠΠ αλλά δεν τελεσφόρησαν σε ικανοποιητικό βαθμό οι ερευνητικές προσπάθειες για την αιτιοπαθογενετική θεραπεία της.

Προέκυψε η σκέψη να μελετηθούν κάποια από τα γνωστά πρωτόκολλα ελέγχου της ΔΠΠ για να διαπιστωθεί κατά πόσο μπορούν να εφαρμοστούν με αξιοπιστία από τους ιατρούς της πρωτοβάθμιας περίθαλψης τους ασχολούμενους με τη φροντίδα ατόμων με ΣΔ. Επιλέχθηκαν για την παρούσα έρευνα δύο κλινικά πρωτόκολλα ελέγχου της ΔΠΠ τα οποία αναφέρονται στο αντίστοιχο κεφάλαιο της βάσης ιατρικών δεδομένων UPTODATE. Επίσης κρίθηκε σκόπιμο να μελετηθεί και μία σειρά παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη ΔΠΠ πολλοί από τους οποίους αποτελούν κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και απασχολούν καθημερινά τους ιατρούς της πρωτοβάθμιας περίθαλψης.

Εκφράζονται θερμές ευχαριστίες στον κ. Καζάκο Κυριάκο, Αναπληρωτή Καθηγητή του Τμήματος Νοσηλευτικής του Αλεξάνδρειου Τεχνολογικού Εκπαιδευτικού Ιδρύματος Θεσσαλονίκης και επιβλέποντα της παρούσας μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας για την ηθική και υλική συμπαράστασή του (παροχή της συσκευής NC-stat DPNCheck και βιβλιογραφικού υλικού), στον κ. Τσακλή Παναγιώτη, Καθηγητή του Τμήματος Φυσιοθεραπείας του Αλεξάνδρειου Τεχνολογικού Εκπαιδευτικού Ιδρύματος Θεσσαλονίκης και στην κ. Τσαλογλίδου Αρετή, Καθηγήτρια Εφαρμογών του Τμήματος Νοσηλευτικής του Αλεξάνδρειου Τεχνολογικού Εκπαιδευτικού Ιδρύματος Θεσσαλονίκης για τη συμμετοχή τους στην τριμελή εξεταστική επιτροπή της παρούσας μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας, στον κ. Φωλίνα Δημήτριο, Επίκουρο Καθηγητή του Τμήματος Διοίκησης Συστημάτων Εφοδιασμού του Τεχνολογικού Εκπαιδευτικού Ιδρύματος Κεντρικής Μακεδονίας για την καθοριστική βοήθειά του στη στατιστική ανάλυση των δεδομένων της παρούσας έρευνας, στον κ. Παναγιωτέλη Τάσο, εκπρόσωπο της εταιρείας ιατρικού εξοπλισμού MEDICINN για την πλήρη ενημέρωση σχετικά με τη συσκευή NC-stat DPNCheck και τέλος στα τμήματα επιστημονικής ενημέρωσης των φαρμακευτικών εταιρειών ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-LILLY, NOVO-NORDISK και SANOFI και στο προσωπικό της βιβλιοθήκης του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ για την πρόθυμη παροχή βιβλιογραφικού υλικού.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ΣΔ έχει λάβει στις μέρες μας επιδημικές διαστάσεις και η ΔΠΠ αποτελεί συχνή μικροαγγειακή επιπλοκή του με δυνητικά σοβαρές συνέπειες που σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσουν σε ακρωτηριασμούς των κάτω άκρων και/ή στο θάνατο.

Στα πλαίσια της πρωτοβάθμιας περίθαλψης προέχει η πρόληψη αλλά και η έγκαιρη διάγνωση της ΔΠΠ με σκοπό την κατάλληλη αντιμετώπισή της και τον περιορισμό του υψηλού κοινωνικοοικονομικού κόστους της.

Η αντικειμενική δυσκολία χρησιμοποίησης εξειδικευμένων διαγνωστικών μεθόδων όπως είναι η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, που αποτελεί το «χρυσό πρότυπο» της διάγνωσης και της σταδιοποίησης της ΔΠΠ, (υψηλό κόστος, χαμηλή διαθεσιμότητα, ανάγκη εξειδικευμένου προσωπικού) καθιστά επιτακτική την καθιέρωση απλών, φθηνών αλλά και αξιόπιστων διαγνωστικών εργαλείων και πρωτοκόλλων για εφαρμογή τους στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Έχουν κατά καιρούς προταθεί διάφορα πρωτόκολλα κλινικού ελέγχου της ΔΠΠ χωρίς ωστόσο να έχει υπάρξει ομοφωνία ως προς την επιλογή και σύσταση ενός από αυτά. Δύο γνωστά αντίστοιχα πρωτόκολλα είναι αυτό που χρησιμοποιήθηκε το 1993 στην Αγγλία (UK:United Kingdom Screening Test) και αυτό που χρησιμοποιήθηκε το 1994 στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (MNSI:Michigan Neuropathy Screening Instrument).

Έχει διερευνηθεί ενδελεχώς και ο ρόλος ορισμένων παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη ΔΠΠ με αντικρουόμενα σε ορισμένες περιπτώσεις αποτελέσματα ως προς τη συμβολή τους στην αιτιοπαθογένειά της.

Επίσης έγινε προσπάθεια να βρεθούν τρόποι υποκατάστασης των κλασικών μεθόδων ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης με ηλεκτρονικές συσκευές απλούστερες και ευκολότερες στη χρήση τους από τους ιατρούς (Ενδοκρινολόγοι, Παθολόγοι, Γενικοί Ιατροί) και τους νοσηλευτές της πρωτοβάθμιας περίθαλψης. Χαρακτηριστική περίπτωση των νέων τεχνολογιών που αναπτύχθηκαν αποτελεί η ηλεκτρονική συσκευή NC-stat DPNCheck που θεωρείται αξιόπιστη εναλλακτική μέθοδος των κλασικών μεθόδων ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης.

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα προέκυψε η σκέψη να μελετηθούν σε 47 άτομα με ΣΔ τύπου 1 και τύπου 2 τα δύο προαναφερθέντα πρωτόκολλα, το UK και το MNSI, και να συγκριθούν τα αποτελέσματά τους με τα αποτελέσματα της συσκευής NC-stat DPNCHECK, η οποία στην παρούσα έρευνα θεωρήθηκε το «χρυσό πρότυπο» της διάγνωσης και της σταδιοποίησης της ΔΠΠ. Κρίθηκε σκόπιμο να διερευνηθεί πιθανή υπεροχή κάποιου από τα δύο παραπάνω πρωτόκολλα ώστε να προκριθεί η χρήση του από τους ιατρούς της πρωτοβάθμιας περίθαλψης τους ασχολούμενους με τη φροντίδα ατόμων με ΣΔ.

Δεν υπάρχουν στη βιβλιογραφία πολλές μελέτες σύγκρισης των αποτελεσμάτων των πρωτοκόλλων UK και MNSI αλλά και της προβλεπτικής ικανότητας των αποτελεσμάτων των παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη ΔΠΠ με τα αποτελέσματα της συσκευής NC-stat DPNCHECK.

Σκοπός της έρευνας ήταν να διερευνηθεί το κατά πόσο τα αποτελέσματα της εξέτασης με τα παραπάνω πρωτόκολλα αλλά και τα αποτελέσματα των παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη ΔΠΠ προβλέπουν τα αποτελέσματα της εξέτασης με τη συσκευή NC-stat DPNCHECK. Επίσης μελετήθηκε το κατά πόσο συσχετίζονται τα αποτελέσματα των δύο επιμέρους σκελών του πρωτοκόλλου UK (σκέλος συμπτωματολογίας και σκέλος σημειολογίας) τόσο μεταξύ τους όσο και με το τελικό αποτέλεσμά του.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.

ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

1.1. ΟΡΙΣΜΟΣ

Ως διαβητική περιφερική πολυνευροπάθεια (ΔΠΠ) ορίζεται η υποκλινική ή κλινικώς εμφανής διαταραχή που παρατηρείται σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), περιλαμβάνει εκδηλώσεις από το αισθητικοκινητικό (σωματικό) και/ή το αυτόνομο σκέλος του περιφερικού νευρικού συστήματος και δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλο αίτιο περιφερικής νευροπάθειας (San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy, 1988).

1.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η ΔΠΠ αποτελεί τη συχνότερη μορφή νευροπάθειας από το ετερογενές σύνολο των νευροπαθειών που σχετίζονται με το ΣΔ και τη συχνότερη μορφή νευροπάθειας στο Δυτικό Κόσμο (Dyck, Kratz, Karnes, Litchy, Klein, Pach, Wilson, O'Brien & Melton, 1993).

Η όψιμη αυτή μικροαγγειακή επιπλοκή του ΣΔ έχει σοβαρές επιπτώσεις κοινωνικές και οικονομικές. Επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής του ατόμου με ΣΔ, περιορίζει συχνά την ικανότητα εκτέλεσης καθημερινών δραστηριοτήτων, μπορεί να συνοδεύεται από νευροπαθητικό πόνο, προκαλεί επιρρέπεια σε πτώσεις και σε κατάγματα. Η ΔΠΠ συμβάλλει καθοριστικά στη δημιουργία του νευροπαθητικού έλκους το οποίο συχνά αποτελεί προάγγελο κυτταρίτιδας, οστεομυελίτιδας και/ή ακρωτηριασμού. Ο φόβος του ακρωτηριασμού διακατέχει μεγάλο ποσοστό των ατόμων με ΣΔ και ο ΣΔ αποτελεί το συχνότερο αίτιο μη τραυματικού ακρωτηριασμού. Το ετήσιο κόστος της ΔΠΠ και των

επιπλοκών της στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής εκτιμήθηκε περίπου στα 10,91 δισεκατομμύρια δολάρια ενώ έως και 27% του άμεσου ιατρικού κόστους του ΣΔ αποδόθηκε στη ΔΠΠ (Gordois, Scuffham, Shearer, Oglesby, & Tobian, 2003).

Η ΔΠΠ συσχετίζεται με την παρουσία μακροαγγειοπάθειας, τόσο στεφανιαίας νόσου (Elliott, Tesfaye, Chaturvedi, Gandhi, Stevens, Emery & Fuller, 2009) όσο και περιφερικής αρτηριοπάθειας (Ziegler, Rathmann, Dickhaus, Meisinger & Mielck, 2008) και προκαλεί αύξηση της θνησιμότητας λόγω του ΣΔ αλλά και λόγω κάθε αιτίου. Η μελέτη ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) κατέδειξε την παρουσία ΔΠΠ ως παράγοντα αύξησης της θνησιμότητας σε περίπτωση προσπάθειας εντατικής γλυκαιμικής ρύθμισης (Escandon, Lovato, Simons-Morton, Kendall, Pop-Busui, Cohen, Bonds, Fonseca, Ismail-Beigi, Banerji, Failor & Hamilton, 2010).

Η επίπτωση και ο επιπολασμός της ΔΠΠ έχουν μελετηθεί τόσο σε άτομα με ΣΔ τύπου 1, όσο και σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 με κυμαινόμενα αποτελέσματα, ανάλογα με το μέγεθος και με τα φυλετικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού, την κλινική ή πληθυσμιακή βάση των μελετών, τα διαγνωστικά κριτήρια, τα κριτήρια επιλογής των συμμετεχόντων και τις διαγνωστικές δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν (Walsh, Zgibor, Borch-Johnsen & Orchard, 2004, Jaiswal, Lauer, Martin, Bell, Divers, Dabelea, Pettitt, Saydah, Pihoker, Standiford, Rodriguez, Pop-Busui & Feldman, 2013). Μεταξύ των διαφόρων μελετών παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες διαφορές ως προς τον επιπολασμό παρά ως προς την επίπτωση.

Η επίπτωση της ΔΠΠ σε άτομα με ΣΔ τύπου 1 αναφέρεται 5,8 / 100 άτομα-έτη σε μελέτη στο Πίτσμπουργκ (Maser, Becker, Drash, Ellis, Kuller, Greene & Orchard, 1992). Η επίπτωση της ΔΠΠ σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 αναφέρεται 4,1 / 100 άτομα-έτη σε μελέτη στη Φινλανδία και 6,1 / 100 άτομα-έτη σε μελέτη στο Κολοράντο (Sands, Shetterly, Franklin & Hamman, 1997).

Ο επιπολασμός της ΔΠΠ σε άτομα με ΣΔ τύπου 1 αναφέρεται, κατά χρονολογική σειρά δημοσίευσης των σχετικών μελετών, 39% (THE DCCT RESEARCH GROUP, 1988), 34% (Maser, Steenkiste, Dorman, Nielsen, Bass, Manjoo, Drash, Becker, Kuller, Greene & Orchard, 1989), 54% (Dyck et al., 1993) και 8,2% (Jaiswal et al., 2013). Ο επιπολασμός της ΔΠΠ σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 αναφέρεται, κατά χρονολογική σειρά

δημοσίευσης των σχετικών μελετών, 45% (Dyck et al., 1993) και 25,7% (Jaiswal et al., 2013).

Σε πληθυσμό 4.398 ατόμων με ΣΔ τύπου 1 και τύπου 2 αναφέρεται επίπτωση ΔΠΠ 2,8 / 100 άτομα-έτη, η οποία εξαπλασιάστηκε μετά από 25 έτη και επιπολασμός ΔΠΠ 7,5% κατά τη διάγνωση του ΣΔ και 50% μετά από 25 έτη (Pirart, 1978). Σε πληθυσμό 6.487 ατόμων με ΣΔ τύπου 1 και τύπου 2 αναφέρεται επιπολασμός ΔΠΠ 28,5% με αύξηση στο 44,2% στην ηλικιακή ομάδα 70-79 ετών (Young, Boulton, Macleod, Williams & Sonksen, 1993). Σε πληθυσμό 8.757 ατόμων με ΣΔ τύπου 1 και τύπου 2 αναφέρεται επιπολασμός ΔΠΠ 32,3% (Fedele, Comi, Coscelli, Cucinotta, Feldman, Ghirlanda, Greene, Negrin & Santeusanio, 1997). Τέλος σε μελέτη εκτίμησης της ΔΠΠ με ηλεκτροφυσιολογικές μεθόδους (63.779 μετρήσεις σε ισάριθμα άτομα σε χρονικό διάστημα 30 μηνών) διαπιστώθηκε επιπολασμός ΔΠΠ 52,6% (Kong, Lesser Potts & Gozani, 2008).

Εμφάνιση ΔΠΠ έχει διαπιστωθεί ακόμη και σε άτομα με προδιαβήτη και ειδικότερα σε περιπτώσεις διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη αναφέρεται επιπολασμός ΔΠΠ 13% (Ziegler et al., 2008) και 11-25% (Papanas, Vinik & Ziegler, 2011), ενώ σε περιπτώσεις διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας αναφέρεται επιπολασμός ΔΠΠ 11,3% (Ziegler et al., 2008). Μάλιστα προτείνεται η διενέργεια δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη σε άτομα με ιδιοπαθή περιφερική νευροπάθεια γιατί έχει διαπιστωθεί ότι σε ποσοστό 25-62% εμφανίζουν προδιαβήτη (Papanas et al., 2011). Τα δεδομένα αυτά ίσως θέτουν υπό αμφισβήτηση την παγιωμένη γνώση ότι η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μόνο μακροαγγειοπάθειας και όχι και μικροαγγειοπάθειας. Η παρουσία χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου (υπέρταση, υπερτριγλυκεριδαμία, παχυσαρκία) και συνεπώς ινσουλινοαντίστασης σε άτομα με ΣΔ τύπου 1 σχετίζεται με την εμφάνιση ΔΠΠ (Boulton & Malik, 2010).

1.3. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η ηλικία, η διάρκεια του ΣΔ και το επίπεδο της γλυκαιμικής ρύθμισης, όπως προκύπτει από την τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), αποτελούν τους κύριους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΔΠΠ. Η αυστηρή γλυκαιμική ρύθμιση

από τα πρώιμα στάδια εμφάνισης του ΣΔ αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην ελάττωση της επίπτωσης και στην καθυστέρηση της εξέλιξης της ΔΠΠ.

Η μελέτη DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) σε άτομα με ΣΔ τύπου 1 κατέδειξε 69% μείωση της εμφάνισης ΔΠΠ στην ομάδα της εντατικής θεραπείας έναντι της ομάδας της συμβατικής θεραπείας (THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP, 1993). Η μελέτη DCCT επισήμανε ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΔΠΠ την ηλικία, το άρρεν φύλο, τη διάρκεια του ΣΔ, το ύψος, την παρουσία αμφιβληστροειδοπάθειας και τα ελαττωμένα επίπεδα C-πεπτιδίου, ενώ, παραδόξως, δεν κατέδειξε ότι τα επίπεδα της HbA1c αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΔΠΠ. Μια πιθανή ερμηνεία ίσως να αποτελεί το ότι οι μελέτες που ενοχοποίησαν τα επίπεδα της HbA1c αφορούσαν κατά κανόνα άτομα με ΣΔ τύπου 2 (THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP, 1988). Τέλος, έχει αναφερθεί ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης ΔΠΠ συσχετίζεται ιδιαίτερα με το επίπεδο της γλυκαιμικής ρύθμισης κατά το προηγούμενο έτος (Pirart, 1978).

Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΔΠΠ αποτελούν επίσης η δυσλιπιδαιμία, η αρτηριακή υπέρταση και το κάπνισμα τσιγάρων, τρεις κλασικοί και τροποποιήσιμοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Ιδιαίτερη αναφορά γίνεται στην υπερτριγλυκεριδαιμία, η οποία βρέθηκε να συσχετίζεται με ελάττωση της πυκνότητας των εμμέλων ινών του γαστροκνημιαίου νεύρου και επιδείνωση της ΔΠΠ, ανεξάρτητα από την ηλικία, τη διάρκεια του ΣΔ και το επίπεδο της γλυκαιμικής ρύθμισης (Wiggin, Sullivan, Pop-Busui, Amato, Sima & Feldman, 2009). Τέσσερις προγενέστερες δημοσιεύσεις, όλες σχετικές με άτομα με ΣΔ τύπου 1, συσχέτισαν την υπερτριγλυκεριδαιμία (οι τρεις), την αυξημένη ολική χοληστερόλη (οι δύο), την αυξημένη LDL (low-density lipoprotein-λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας) (όλες) και την ελαττωμένη HDL (high-density lipoprotein-λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας) (οι δύο) με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΔΠΠ (Maser et al., 1989 , Forrest, Maser, Pambianco, Becker & Orchard, 1997 , Tesfaye, Chaturvedi, Eaton, Ward, Manes, Ionescu-Tirgoviste, Witte & Fuller, 2005 , Elliott et al., 2009).

Η αρτηριακή υπέρταση έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΔΠΠ και μάλιστα ασχέτως της διάρκειας του ΣΔ (Forrest et al., 1997 , Tesfaye et al., 2005 , Elliott

et al., 2009) και του επιπέδου της γλυκαιμικής ρύθμισης (Tesfaye et al., 2005), (Elliott et al., 2009).

Το κάπνισμα τσιγάρων ενοχοποιήθηκε ως παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΔΠΠ κυρίως σε άτομα με ΣΔ τύπου 1 (Maser et al., 1989 , Forrest et al., 1997 , Tesfaye et al., 2005 , Elliott et al., 2009). Σε μία μελέτη αναφέρονται ως ουδός αύξησης του κινδύνου, κατά 3,32 φορές, τα 30 πακέτα-έτη (Mitchell, Hawthorne & Vinik, 1990). Δεν έχει καταδειχθεί συσχέτιση του καπνίσματος τσιγάρων με ανάπτυξη ΔΠΠ σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 (Maser, Laudadio & DeCherney, 1993).

Η παχυσαρκία (αυξημένος δείκτης μάζας σώματος), χαρακτηριστικό του μεταβολικού συνδρόμου και δείκτης ινσουλινοαντίστασης, φαίνεται να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΔΠΠ (Tesfaye et al., 2005).

Η συνύπαρξη καρδιαγγειακής νόσου αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΔΠΠ ανεξάρτητα από τη συνύπαρξη ή μη παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (Tesfaye et al., 2005 , Elliott et al., 2009).

Το ύψος φαίνεται να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΔΠΠ τόσο σε άτομα με ΣΔ τύπου 1 (Hyllienmark, Brismar & Ludvigsson, 1995 , Forrest et al., 1997) όσο και σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 (Maser et al., 1993). Αναφέρεται συσχέτιση του ύψους με αισθητικές διαταραχές και όχι με κινητικές διαταραχές (Forrest et al., 1997).

Τα επίπεδα της ινσουλίνης (Partanen, Niskanen, Lehtinen, Mervaala, Siitonen & Uusitupa, 1995 , Wiggin et al., 2009) και του C-πεπτιδίου (Hyllienmark et al., 1995) παρουσιάζουν αντιστρόφως ανάλογη συσχέτιση με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΔΠΠ.

Υπάρχει διχογνωμία σχετικά με τη συσχέτιση του φύλου με τη ΔΠΠ. Υπάρχουν αναφορές για υψηλότερο επιπολασμό ΔΠΠ στους άνδρες έναντι των γυναικών (Pirart et al., 1978), κάτι που δεν διαπιστώθηκε σε άλλες μελέτες (Young et al., 1993). Πιθανώς να παίζει κάποιο ρόλο υπέρ των ανδρών το μεγαλύτερο ύψος και η μεγαλύτερη κατανάλωση αλκοόλ.

Τέλος αναφέρεται η συχνή συνύπαρξη αμφιβληστροειδοπάθειας και/ή νεφροπάθειας με τη ΔΠΠ (με υπεροχή της πρώτης), χωρίς όμως να έχει αποσαφηνιστεί

αν αυτές αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΔΠΠ (Pirart et al., 1978 , Maser et al., 1989 , Dyck et al., 1992).

1.4. ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ

1.4.1. ΒΙΟΨΙΑ ΝΕΥΡΟΥ

Η ιστοπαθολογική εικόνα της ΔΠΠ είναι συμβατή με αγγειακή και μεταβολική αιτιοπαθογένεια.

Τα κύρια ιστοπαθολογικά ευρήματα της βιοψίας νεύρου είναι η περιφερική εκφύλιση και η απώλεια των νευραξόνων με κεντρομόλο κατεύθυνση, η προοδευτική, κυρίως εστιακή, ελάττωση της πυκνότητας των εμμύελων ινών και η εστιακή απομυελίνωση. Παρατηρούνται επίσης περιοχές αναμυελίνωσης και αναγέννησης των νευραξόνων (Καραμήτσος, 2009:509 , Veves, Giurini & LoGefro, 2011:173). Η βλάβη του νευράξονα προηγείται της βλάβης του ελύτρου της μυελίνης.

Η πυκνότητα των εμμύελων ινών αποτελεί ίσως το χρησιμότερο στοιχείο γιατί αποτελεί ένα από τα πιο αξιόπιστα κριτήρια για τη διάγνωση της ΔΠΠ, συσχετίζεται με την κλινική εικόνα, με τα ευρήματα του ηλεκτροφυσιολογικού ελέγχου και με την αναγεννητική ικανότητα των νευρικών ινών (Veves, Malik, Lye, Masson, Sharma, Schady & Boulton, 1991 , Boulton, Malik, Arezzo & Sosenko, 2004).

Ιδιαίτερη αναφορά γίνεται στις μικροαγγειοπαθητικές αλλοιώσεις των αγγείων των νεύρων (*vasa nervorum*). Δεν αναφέρεται σημαντική ελάττωση του αριθμού των μικροαγγείων ανά μονάδα επιφάνειας του νεύρου, αλλά αναφέρονται σημαντικές εκφυλιστικές τοιχωματικές αλλοιώσεις τους, οι οποίες συσχετίζονται με το ΣΔ *per se* και όχι με την ηλικία.

Πάχυνση του αγγειακού τοιχώματος, που σε ορισμένες περιπτώσεις συνοδεύεται από στένωση ή απόφραξη του αυλού, προκύπτει από υπερτροφία και υπερπλασία των ενδοθηλιακών κυττάρων, από πάχυνση και αναδιπλασιασμό της βασικής μεμβράνης και από εναπόθεση PAS-θετικού υλικού (periodic acid-Schiff) και κυτταρικών υπολειμμάτων που προκύπτουν από την εκφύλιση των ενδοθηλιακών κυττάρων και των περικυττάρων

(υποστηρικτικών κυττάρων). Παρατηρείται επίσης ελάττωση του αριθμού των περικυττάρων (Giannini & Dyck, 1994).

Τα περικύτταρα έχουν συσταλτικές ιδιότητες χρήσιμες στη διατήρηση του σχήματος των αγγείων. Στον αμφιβληστροειδή χιτώνα του οφθαλμού φαίνεται ότι τα περικύτταρα επιδρούν ανασταλτικά στην υπερτροφία και υπερπλασία των ενδοθηλιακών κυττάρων και η άρση αυτής της ανασταλτικής επίδρασης πιθανώς εμπλέκεται στην παθογένεια της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Δεν έχει διευκρινιστεί αν η άρση αυτής της ανασταλτικής επίδρασης εμπλέκεται και στην παθογένεια της ΔΠΠ (Giannini & Dyck, 1994).

Η μη ενζυματική γλυκοζυλίωση των δομικών πρωτεϊνών της βασικής μεμβράνης και ο σχηματισμός τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs) οδηγούν σε αντοχή της βασικής μεμβράνης στην πρωτεολυτική διάσπασή της (Giannini & Dyck, 1994).

Τέλος παρατηρείται πορώδης εκφύλιση (θυριδοποίηση) και διαταραχή της συνοχής των ενδοθηλιακών κυττάρων με απώλεια των σφιγτών συνδέσεων (tight junctions) ανάμεσά τους (Giannini & Dyck, 1994).

Η βιοψία νεύρου μπορεί να βοηθήσει στην πρόωμη διάγνωση της ΔΠΠ ανιχνεύοντας τις αλλοιώσεις των αμύελων ινών, που προηγούνται των αλλοιώσεων των εμμύελων ινών.

1.4.2. ΒΙΟΨΙΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Η βιοψία δέρματος συμβάλλει στην εκτίμηση των μικρών αμύελων ινών, οι οποίες αποτελούν το 70-90% των περιφερικών ινών και ρυθμίζουν βασικές λειτουργίες (ιστική αιματική ροή, αντίληψη θερμοκρασίας και πόνου, εφίδρωση). Φαίνεται ότι η διαταραχή των μικρών ινών προηγείται της διαταραχής των μεγάλων ινών στην εξέλιξη της ΔΠΠ (Malik, Veves, Tesfaye, Smith, Cameron, Zochodne & Lauria, 2011).

Υπολογίζεται ο αριθμός των ενδοεπιδερμικών νευρικών ινών (intraepidermal nerve fibers-IENF) ανά χιλιοστό τομής (IENF/mm). Η πυκνότητα των IENF ελαττώνεται με την πρόοδο της ηλικίας, είναι μικρότερη στους άνδρες έναντι των γυναικών και δεν

επηρεάζεται από το ύψος και από το βάρος (Tesfaye, Boulton, Dyck, Freeman, Horowitz, Kempler, Lauria, Malik, Spallone, Vinik, Bernardi & Valensi, 2010).

Παρατηρήθηκε ελαττωμένη πυκνότητα IENF σε άτομα με ΣΔ και φυσιολογικές ταχύτητες αγωγής των νεύρων, κάτι που μάλλον συνηγορεί για πρόιμη βλάβη των μικρών ινών, μικρότερη πυκνότητα IENF σε επώδυνη ΔΠΠ έναντι ανώδυνης ΔΠΠ και αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ πυκνότητας IENF και σοβαρότητας της ΔΠΠ. Μάλιστα διαπιστώθηκε αύξηση της πυκνότητας IENF μετά από παρέμβαση με δίαιτα και άσκηση διάρκειας ενός έτους σε άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (Malik et al., 2011).

Η βιοψία δέρματος συμβάλλει και στη μελέτη της πυκνότητας των νευρικών ινών των ιδρωτοποιών αδένων, που βρέθηκε να συσχετίζεται με τη νευροπαθητική συμπτωματολογία, τα νευρολογικά ελλείμματα και την εφίδρωση (Tesfaye et al., 2010).

1.5. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Στην παθογένεια της ΔΠΠ εμπλέκονται παράγοντες μεταβολικοί, αγγειακοί και γενετικοί.

1.5.1. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ (ΟΔΟΣ ΠΟΛΥΟΛΩΝ)

Η αυξημένη ενδοκυττάρια γλυκόζη μετατρέπεται μέσω της αναγωγής της αλδόζης σε σορβιτόλη και η σορβιτόλη μετατρέπεται μέσω της αφυδρογονάσης της σορβιτόλης σε φρουκτόζη. Η οδός των πολυολών συνδέεται με : α) αυξημένη ενδοκυττάρια ωσμωτική πίεση με καταστροφικές συνέπειες για τα κύτταρα, β) ελάττωση των ενδοκυττάρων επιπέδων της μυοϊνσιτόλης και της αντιοξειδωτικής ταυρίνης με επακόλουθη ελάττωση της δραστηριότητας της Na⁺K⁺-ΑΤΡάσης και ελάττωση της ταχύτητας αγωγής των νεύρων, γ) αύξηση της σχέσης NADH/NAD⁺ (νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο-ανηγμένη μορφή/νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο-οξειδωμένη μορφή) με επακόλουθη αύξηση του γαλακτικού οξέος και πρόκληση των ίδιων μεταβολών με αυτές που προκαλεί η υποξία (διαβητική ψευδοϋποξία κατά Williamson), δ) ελάττωση των επιπέδων του NADPH (φωσφορικό νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο-ανηγμένη μορφή) με δύο συνέπειες: 1) ελάττωση των επιπέδων του μονοξειδίου του αζώτου (NO-nitric oxide) και ισχαιμία των νεύρων, 2) ελάττωση των επιπέδων της αναχθείσας γλουταθειόνης και

ελαττωμένη ικανότητα εξουδετέρωσης των κυτταροτοξικών ελεύθερων ριζών οξυγόνου (reactive oxygen species-ROS), ε) αυξημένη δραστηριότητα της αναγωγάσης της αλδόζης που, μέσω αύξησης της διακυλογλυκερόλης, οδηγεί σε αύξηση της δραστηριότητας της επιβλαβούς πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) (Edwards, Vincent, Cheng & Feldman, 2008 , Καραμήτσος, 2009:499,576).

Η ελάττωση της δραστηριότητας της Na⁺K⁺-ΑΤΡάσης παρατηρείται και σε άτομα με αρτηριακή υπέρταση και θα μπορούσε να θεωρηθεί συνδετικός κρίκος μεταξύ της αρτηριακής υπέρτασης και της ΔΠΠ. Η υπέρταση σε άτομα με ΔΠΠ αποτελεί τον ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα στεφανιαίας νόσου και η θεραπεία της με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης βελτιώνει παράλληλα και τη λειτουργία των νεύρων (Forrest et al., 1997).

1.5.2. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ (ΟΔΟΣ ΕΞΟΖΑΜΙΝΗΣ)

Η υπεργλυκαιμία προκαλεί εκτροπή της 6-φωσφορικής φρουκτόζης από την οδό της γλυκόλυσης στην οδό της εξοζαμίνης, όπου και μετατρέπεται σε ουριδινο-διφωσφορο-N-ακετυλογλυκοζαμίνη (UDPGlcNAc), η οποία τροποποιεί μεταγραφικούς παράγοντες και διαταράσσει τη λειτουργία του β-κυττάρου του παγκρέατος. Ειδικότερα η προκαλούμενη ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα Sp1 οδηγεί σε: α) υπερέκφραση του μεταμορφωτικού αυξητικού παράγοντα TGF-β1 (transforming growth factor-β1) που επάγει την ίνωση του ενδοθηλίου, β) υπερέκφραση του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) που επάγει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών του αγγειακού τοιχώματος (Edwards et al., 2008 , Καραμήτσος, 2009:576).

1.5.3. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ (ΟΔΟΣ ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΗΣ ΚΙΝΑΣΗΣ C-PKC)

Η υπεργλυκαιμία, μέσω αύξησης της διακυλογλυκερόλης, επάγει την PKC. Η ισομορφή β της PKC επάγει τους παράγοντες: α) αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας VEGF (vascular endothelial growth factor), β) PAI-1, γ) πυρηνικός παράγοντας NFκB (nuclear factor κB), δ) TGF-β, ε) ενδοθηλίνη (ET-1). Επίσης προκαλεί

αύξηση των ROS και ελάττωση του NO, το οποίο φυσιολογικά ελαττώνει την ενεργοποίηση του NFκB στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι παραπάνω δράσεις οδηγούν σε: α) διαταραχή της αιμάτωσης των νεύρων, β) ελάττωση της δραστηριότητας της Na⁺K⁺-ATPάσης και ελάττωση της ταχύτητας αγωγής των νεύρων, γ) ινσουλινοαντίσταση (Edwards et al., 2008 , Καραμήτσος, 2009:501,577).

1.5.4. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ (ΟΔΟΣ ΤΕΛΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗΣ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΣΗΣ-AGEs)

Η αυξημένη μη ενζυματική γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών οδηγεί, μέσω ενδιάμεσων σταδίων (βάσεων Schiff εντός ωρών και προϊόντων Amadori εντός ημερών) σε τροποποιημένα ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια μόρια, τα AGEs (advanced glycation end products), τα οποία ασκούν πληθώρα αρνητικών δράσεων συνδεδεμένα με ειδικούς υποδοχείς (receptors for AGEs-RAGEs). Μη ενζυματική γλυκοζυλίωση υφίστανται οι πρωτεΐνες της μυελίνης, το κολλαγόνο του περινευρίου, η τουμπουλίνη των νευραξόνων και οι πρωτεΐνες της βασικής μεμβράνης των αγγείων των νεύρων. Πιθανολογείται ιδιαίτερη επίδραση των AGEs στα περιφερικά νεύρα, στα γάγγλια των οπισθίων ριζών και στα κύτταρα Schwann (υποστηρικτικά κύτταρα που σχηματίζουν τα έλυτρα μυελίνης των εμύελων ινών), μέσω επαγωγής των παραγόντων NFκB και PKC. Τα AGEs αυξάνουν την παραγωγή των ROS, των προφλεγμονωδών κυτταροκινών ιντερλευκίνης-1 (IL-1) και παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α) και ελαττώνουν την παραγωγή του NO. Τέλος, αυξάνουν την οξειδωση της LDL και ελαττώνουν την πρόσληψη-κάθαρσή της από τους υποδοχείς της, ενώ αυξάνουν την πρόσληψη της οξειδωμένης LDL από τα μακροφάγα προάγοντας τη μετατροπή τους σε αφρώδη κύτταρα (Edwards et al., 2008 , Καραμήτσος, 2009:505,577). Το κάπνισμα τσιγάρων συσχετίστηκε με τη ΔΠΠ μέσω της ισχαιμίας αλλά και μέσω της παραγωγής AGEs (Forrest et al., 1997).

1.5.5. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ (ΟΔΟΣ ΠΟΛΥΜΕΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΠΟΛΥ(ADP-ΡΙΒΟΖΗΣ)-PARP)

Η PARP είναι πυρηνικό ένζυμο που χαρακτηρίζεται από αμφίδρομη σχέση αιτιού-αιτιατού με την οξειδωτική καταπόνηση του κυττάρου. Εντοπίζεται στα ενδοθηλιακά

κύτταρα των αγγείων των νεύρων και στα κύτταρα Schwann. Ενεργοποιείται από το σχηματισμό του περοξυνιτρίτη, κυτταροτοξικού παράγοντα που οξειδώνει πρωτεΐνες και λίπη ενώ διαταράσσει και την ακεραιότητα της έλικας του DNA (deoxyribonucleic acid). Προκαλεί αύξηση των ROS, επαγωγή της PKC και των AGEs και διαταραχή μεταγραφής γονιδίων. Τέλος, συσχετίζεται με ελάττωση της ταχύτητας αγωγής των νεύρων, νευροπάθεια των μικρών ινών, υπεραλγησία και αλλοδυνία (Edwards et al., 2008 , Καραμήτσος, 2009:507).

1.5.6. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ (ΝΕΥΡΟΤΡΟΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ)

Οι νευροτροφικοί παράγοντες δρουν ευοδωτικά στην ανάπτυξη, επιβίωση και αναγέννηση των νεύρων. Ο αυξητικός παράγοντας των νεύρων (nerve growth factor-NGF), ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας (insulin-like growth factor- IGF-1) και η νευροτροφίνη-3 (NT-3) είναι οι σπουδαιότεροι. Παρατηρείται ελάττωση των επιπέδων του NGF και του IGF-1. Η NT-3 φαίνεται να συσχετίζεται μεταξύ άλλων με την αίσθηση της θέσης των μελών στο χώρο και με την αίσθηση της αφής. Τα επίπεδά της βρέθηκαν αυξημένα στο γαστροκνημιαίο νεύρο ατόμων με ΣΔ (Edwards et al., 2008). Τέλος υπενθυμίζεται η δυσμενής επίδραση της ινσουλινοπενίας δεδομένου ότι η ινσουλίνη αποτελεί νευροτροφικό παράγοντα.

1.5.7. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ (ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ)

Η υπογλυκαιμία συσχετίζεται με εκφύλιση των νευραξόνων και με ελάττωση της ταχύτητας αγωγής των νεύρων (Καραμήτσος, 2009:509).

1.5.8. ΑΓΓΕΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η διαταραχή της μικροκυκλοφορίας στα αγγεία των νεύρων προκύπτει ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης των παρακάτω παραγόντων: α) ελάττωση του επιπέδου των αγγειοδιασταλτικών παραγόντων (προστακυκλίνη, NO) και ελάττωση της απαντητικότητας των αγγείων σε αυτούς, β) αύξηση του επιπέδου των

αγγειοσυσπαστικών παραγόντων (θρομβοξάνη A2, ET-1, αγγειοτενσίνη II) και αύξηση της απαντητικότητας των αγγείων σε αυτούς, γ) αυξημένη θρομβωτική διάθεση: 1) ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, 2) αυξημένη πηκτική δραστηριότητα (αύξηση ινωδογόνου), 3) ελαττωμένη ινωδολυτική δραστηριότητα (ελάττωση δραστικότητας αντιθρομβίνης III, αύξηση PAI-1), 4) διαταραχές αιμοπεταλίων (αυξημένη τάση προσκόλλησης-συσσώρευσης, αυξημένη τάση αποκοκκίωσης-ενεργοποίησης), 5) ελαττωμένη ευκαμπτότητα μεμβράνης ερυθρών αιμοσφαιρίων (λόγω ελαττωμένης δραστικότητας του ενζύμου $Ca^{++}Mg^{++}$ -ATPάση) και λευκών αιμοσφαιρίων, δ) αυξημένη αιματική ροή-διάνοιξη αρτηριοφλεβικών αναστομών-υποκλοπή αίματος-υποξία νεύρων, ε) αυξημένη αιματική ροή-οστεοπενία-εύρημα χαρακτηριστικό στη νευροπαθητική αρθροπάθεια Charcot, στ) δυσλιπιδαιμία (αύξηση αθηρογόνων μικρών-πυκνών LDL, αύξηση τριγλυκεριδίων, ελάττωση HDL, συσσώρευση λιπαρών οξέων μακράς αλύσου) (Μυγδάλης, 2008:35-36 , Καραμήτσος, 2009:503).

Η αρχική αγγειοδιαστολή και η αυξημένη αιματική ροή προκαλείται από αυξημένη παραγωγή του παραγόμενου από το ενδοθήλιο αγγειοδιασταλτικού παράγοντα (endothelium-derived relaxant factor-EDRF) (Μυγδάλης, 2008:34).

Αξίζει να αναφερθεί επιγραμματικά η συμβολή των ελαττωμένων επιπέδων του γ-λινολενικού οξέος στην παθογένεια της ΔΠΠ. Το γ-λινολενικό οξύ αποτελεί πρόδρομη ένωση του αραχιδονικού οξέος από το οποίο προκύπτει η αγγειοδιασταλτική προστακυκλίνη. Η πειραματική χορήγηση γ-λινολενικού οξέος σε περιπτώσεις ΔΠΠ βελτίωσε τη νευροπαθητική συμπτωματολογία και την ταχύτητα αγωγής των νεύρων. (Καραμήτσος, 2009:502,528).

1.5.9. ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Πιθανολογείται γενετικός καθορισμός της δραστικότητας του ενζύμου αναγωγή της αλδόζης (με κεντρικό ρόλο στην οδό των πολυολών). Παρατηρήθηκαν άτομα με ΣΔ και ελαττωμένη δραστικότητα του ενζύμου τα οποία, παρά το χαμηλό επίπεδο γλυκαιμικής ρύθμισης, δεν εμφάνισαν ΔΠΠ. Επίσης σε βιοψίες δέρματος ατόμων με ΣΔ και αυξημένη δραστικότητα του ενζύμου παρατηρήθηκε μικρότερη πυκνότητα των IENF έναντι ατόμων με ΣΔ και ελαττωμένη δραστικότητα του ενζύμου (Καραμήτσος, 2009:507).

1.5.10. ΣΥΝΟΨΗ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑΣ

Συνοπτικά η ΔΠΠ προκαλείται κυρίως από τη βλαπτική αλληλεπίδραση μεταβολικών και αγγειακών παραγόντων σε συνδυασμό με την ανεπάρκεια των μηχανισμών προστασίας και αναγέννησης των νεύρων. Βασικοί βλαπτικοί μηχανισμοί είναι: α) η οξειδωτική καταπόνηση λόγω υπέρβασης των αντιοξειδωτικών εφεδρειών των μιτοχονδρίων-μιτοχονδριακή βλάβη (mitoptosis)-κυτταρική απόπτωση, β) η αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών παραγόντων, γ) η ισχαιμία των περινεύριων και των ενδονεύριων αγγείων (Edwards et al., 2008).

Η αλληλεπίδραση μεταβολικών και αγγειακών παραγόντων στην παθογένεια της ΔΠΠ διαφαίνεται και από τη συσχέτιση της ΔΠΠ με την πάχυνση του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (intima-media thickness-IMT) και της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (pulse-wave velocity-PWV), δύο αγγειακών δεικτών πρώιμης αθηροσκλήρωσης (Μυγδάλης, 2008:36).

Το μεταβολικό σύνδρομο και η ινσουλινοαντίσταση συνδέονται με τη ΔΠΠ μέσω της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Η υπέρταση, η υπερτριγλυκεριδαιμία και η παχυσαρκία αποτελούν τόσο χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου όσο και παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΔΠΠ. Η ΔΠΠ συσχετίστηκε με χαμηλό ρυθμό ιστικής πρόσληψης γλυκόζης (Tesfaye et al., 2005).

Φαίνεται ότι σε άτομα μικρότερης ηλικίας προέχουν οι μεταβολικοί παράγοντες, ενώ σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (και μεγαλύτερης διάρκειας ΣΔ) προέχουν οι αγγειακοί παράγοντες (Llewelyn, Thomas, Gilbey, Watkins & Muddle, 1988).

Είναι αξιοσημείωτο το ότι οι επιπλοκές του ΣΔ και συνεπώς και η ΔΠΠ είναι δυνατό να εξακολουθούν να εμφανίζονται ακόμη και μετά από την αποκατάσταση της ευγλυκαιμίας. Αυτό αποδόθηκε σε μεταλλάξεις του μιτοχονδριακού DNA και επακόλουθη περίσσεια οξειδωτικού φορτίου στο κύτταρο κατά τη διάρκεια περιόδων κακής γλυκαιμικής ρύθμισης (φαινόμενο υπεργλυκαιμικής μνήμης κατά Brownlee). Το γεγονός αυτό μάλλον συσχετίζεται με τα συμπεράσματα μεγάλων μελετών που ανέδειξαν τη σημασία της πρώιμης παρέμβασης για αποκατάσταση και μακροχρόνια διατήρηση της ευγλυκαιμίας με στόχο την πρόληψη των επιπλοκών του ΣΔ. Οι ερευνητές της μελέτης

EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications trial) έκαναν λόγο για το φαινόμενο της μεταβολικής μνήμης (Μυγδάλης, 2008:49).

Οι επιπτώσεις της υπεργλυκαιμίας (και κυρίως της μεταγευματικής στα πλαίσια προδιαβήτη) στη λειτουργία των περιφερικών νεύρων έχουν μελετηθεί και σε πειραματόζωα όπου διαπιστώθηκαν τα εξής: α) η οξεία υπεργλυκαιμία προάγει την απόπτωση των κυττάρων των γαγγλίων των οπίσθιων ριζών και των κυττάρων Schwann, β) οι βραχείες υπεργλυκαιμικές αιχμές προκαλούν μιτοχονδριακές βλάβες και βραχύνουν την κυτταρική επιβίωση, γ) η παροδική υπεργλυκαιμία προκαλεί αυτόματες διεγέρσεις στα αισθητικά νεύρα με επακόλουθη πρόκληση νευροπαθητικού πόνου (Papanas et al., 2011).

1.5.11. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί του νευροπαθητικού πόνου δεν έχουν καθοριστεί με ακρίβεια. Επιγραμματικά θα μπορούσαν να συνοψιστούν ως εξής (Veves, Backonja & Malik, 2008 , Tesfaye, Vileikyte, Rayman, Sindrup, Perkins, Baconja, Vinik & Boulton, 2011):

α) Αυξημένη διεγερσιμότητα των υποδοχέων του πόνου (περιφερική ευαισθητοποίηση) που περιλαμβάνει χαμηλότερο ουδό διέγερσης, αυξημένη αντίδραση σε δεδομένο ερέθισμα και παθολογική αυτόματη δραστηριότητα.

β) Γένεση αυτόματων διεγέρσεων στους νευράξονες ή στα γάγγλια των οπίσθιων ριζών των περιφερικών νεύρων.

γ) Διαταραχή της κατανομής και της δραστηριότητας των διαύλων νατρίου με επακόλουθη έκτοπη ηλεκτρική δραστηριότητα και υπερδιεγερσιμότητα.

δ) Σύζευξη συμπαθητικών ινών και προσαγωγών νεύρων και παθολογική παραγωγή της ουσίας P από τις A ίνες, ενώ φυσιολογικά αυτή παράγεται μόνο από τις C ίνες, με πρόκληση αλλοδυνίας (ephaptic transmission ή cross-talking). Συμμετοχή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην πρόκληση του νευροπαθητικού πόνου υπάρχει και μέσω αυξημένης ευαισθησίας στην επινεφρίνη.

ε) Ενεργοποίηση των NMDA υποδοχέων (N-methyl-D-aspartate) των οπίσθιων κεράτων του νωτιαίου μυελού λόγω εμμένουσας νευρικής διέγερσης στην περιφέρεια, με παραγωγή γλουταμικού οξέος, ενός διεγερτικού νευροδιαβιβαστή που προκαλεί μεμβρανική εκπόλωση και αύξηση των μετασυναπτικών δυναμικών (φαινόμενο συναπτικής ενίσχυσης). Συνεπώς η περιφερική ευαισθητοποίηση οδηγεί σε κεντρική ευαισθητοποίηση σε επίπεδο νωτιαίου μυελού.

Επίσης αναφέρονται οι εξής μηχανισμοί: διαταραχή της κατανομής και της δραστηριότητας των διαύλων ασβεστίου, ελάττωση της πυκνότητας των IENF, δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, αυξημένη αγγειοβρίθεια του θαλάμου, διαταραχή της μικροκυκλοφορίας του δέρματος των κάτω άκρων, αύξηση της αιματικής ροής του επινευρίου των περιφερικών νεύρων, αυξημένη μεταβλητότητα της γλυκόζης του αίματος (Veves et al., 2008 , Tesfaye et al., 2011).

1.6. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η ΔΠΠ είναι χρόνια, διάχυτη, συμμετρική, μικτή αισθητικοκινητική, μη (πλήρως) αναστρέψιμη, με μακρά λανθάνουσα περίοδο και βραδεία προϊούσα πορεία. Παρατηρείται χαρακτηριστική κατανομή τύπου «κάλτσας-γαντιού» στα κάτω άκρα (συχνότερα) και στα άνω άκρα (σπανιότερα) και προσβολή των αισθητικών ινών (πρώιμα και συχνότερα) και των κινητικών ινών (όψιμα και σπανιότερα). Επεκτείνεται κατά τρόπο κεντρομόλο (δάκτυλα, άκροι πόδες, κνήμες) και η αισθητική απώλεια είναι «μηκοεξαρτώμενη», με προτίμηση στους νευράξονες με το μεγαλύτερο μήκος (Καραμήτσος, 2009:512 , Veves et al., 2011:161-162).

Η ελαττωμένη αισθητικότητα των κάτω άκρων προδιαθέτει σε τραυματισμούς τους οποίους μπορεί να μην αντιλαμβάνεται το άτομο με ΣΔ, όπως εγκαύματα από ζεστό νερό ή από ανεπίγνωστη επαφή με θερμαντικά σώματα, έλκη από ξένα σώματα μέσα στα υποδήματα και έλκη από ξυπόλητο περπάτημα.

Οι αισθητικές ίνες μεγάλης διαμέτρου (μεγάλες ίνες) συσχετίζονται με την εν τω βάθει αισθητικότητα: παλλαισθησία (αντίληψη δόνησης), ιδιοδεκτική αίσθηση (αντίληψη της θέσης των μελών στο χώρο). Οι αισθητικές ίνες μεγάλης διαμέτρου συσχετίζονται

επίσης με την αντίληψη της πίεσης και με τα τενόντια αντανακλαστικά. Οι αισθητικές ίνες μικρής διαμέτρου (μικρές εμμύελες A-δ ίνες και μικρές αμύελες C ίνες) συσχετίζονται με την επιπολής αισθητικότητα: αντίληψη του πόνου και της θερμοκρασίας. Οι κινητικές ίνες συσχετίζονται με τη μυϊκή ισχύ και με τα τενόντια αντανακλαστικά. Οι μεγάλες ίνες διακρίνονται σε A-β και A-α (Mendell & Sahenk, 2003 , Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson & Loscalzo, 2010:2699).

Οι μικρές, εμμύελες και αμύελες, ίνες φαίνεται ότι προσβάλλονται πρωιμότερα από τις μεγάλες εμμύελες ίνες σε άτομα με ΣΔ, ενώ προσβάλλονται κατ' εξοχήν σε σχέση με τις μεγάλες ίνες σε άτομα με προδιαβήτη. Πιθανή ερμηνεία του φαινομένου αυτού θα μπορούσε να αναζητηθεί στο έλυτρο της μυελίνης το οποίο χαρακτηρίζει κυρίως τις μεγάλες ίνες κι έτσι μάλλον τις προστατεύει από οσμωτική βλάβη λόγω υπεργλυκαιμίας, ακόμη και σε πρώιμα στάδια διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη (Parapanas et al., 2011).

Τονίζεται ότι η ΔΠΠ μπορεί να είναι ασυμπτωματική ως και στο 50% των περιπτώσεων συνεπώς ο κλινικός ιατρός δεν πρέπει να αρκείται μόνο στην αναζήτηση νευροπαθητικών συμπτωμάτων αλλά να προχωράει σε λεπτομερή κλινική εξέταση για τη διαπίστωση σημείων συμβατών με ΔΠΠ. Αντιστρόφως, ενδέχεται να αναφέρονται νευροπαθητικά συμπτώματα και να μην ανευρίσκονται σημεία συμβατά με ΔΠΠ. Τέλος στο 10% των ατόμων με ΣΔ η νευρολογική συμπτωματολογία-σημειολογία αποδίδεται σε αίτια εκτός του ΣΔ (Dyck et al., 1993). Μεγάλη μελέτη εκτίμησης της ΔΠΠ με ηλεκτροφυσιολογικές μεθόδους κατέδειξε ότι μέχρι και το ένα τρίτο ατόμων με ΣΔ και πιθανολογούμενη ΔΠΠ μπορεί να μην πάσχει από νευροπάθεια μεγάλων ινών ή μπορεί να εμφανίζει εστιακή παθολογία όπως κήλη μεσοσπονδύλιου δίσκου (Kong et al., 2008).

1.6.1. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Πόνος εμφανίζεται στο 3-25% των ατόμων με ΣΔ και στο 40-50% των ατόμων με ΔΠΠ. Παρουσιάζει νυκτερινή έξαρση, δεν επιδεινώνεται αλλά ανακουφίζεται με τη βάδιση (διαφορική διάγνωση από τον πόνο αγγειακής αιτιολογίας) και μπορεί να συνοδεύεται από αϋπνία, αίσθημα μόνιμης κόπωσης με αρνητικό αντίκτυπο στις καθημερινές δραστηριότητες, αγχώδη διαταραχή, κατάθλιψη και απώλεια βάρους (Καραμήτσος, 2009:511 , Veves et al., 2011:162).

Αναφέρονται παραισθησίες (αντίληψη μη υπαρκτών ερεθισμάτων όπως για παράδειγμα οι αιμωδίες), δυσαισθησίες (δυσάρεστες παραισθησίες όπως για παράδειγμα οι καυσαλγίες), αλλοδυνία (πόνος από ερέθισμα που υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι ανώδυνο όπως για παράδειγμα πόνος κατά την επαφή με τα ρούχα ή με τα κλινοσκεπάσματα), νυγμώδη άλγη ή διαξιφιστικός πόνος σαν πλήξη από ηλεκτρικό ρεύμα και μυϊκές κράμπες. Χαρακτηριστικές είναι οι περιγραφές «ξυπόλητης βάδισης σε μάρμαρο», «ξυπόλητης βάδισης σε καυτή άμμο», θερμών ή ψυχρών ποδιών και νεκρωμένων ποδιών (Veves et al., 2011:162).

Φαίνεται ότι τα συμπτώματα της αισθητικής έκπτωσης, ιδίως οι αιμωδίες, και όχι ο πόνος, συσχετίζονται ισχυρότερα με τα ευρήματα της νευρολογικής κλινικής εξέτασης, ιδίως με την ελάττωση ή απουσία των Αχίλλειων αντανακλαστικών, ωστόσο παρά την υψηλή ειδικότητα παρουσιάζουν χαμηλή ευαισθησία ως προς την πρόβλεψη της ΔΠΠ (Fransé, Valk, Dekker, Heine & Van Eijk, 2000, Kästenbauer, Irsigler, Sauseng, Grimm & Prager, 2004).

Σε μελέτη παρατήρησης σε 15.692 άτομα με ΣΔ στην Αγγλία καταγράφηκαν επώδυνα νευροπαθητικά συμπτώματα στο ένα τρίτο του πληθυσμού και μάλιστα συχνότερα, σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 (διπλάσια εμφάνιση σε σύγκριση με άτομα με ΣΔ τύπου 1), σε γυναίκες (διπλάσια εμφάνιση σε σύγκριση με άνδρες) και σε άτομα Νοτιοασιατικής καταγωγής. Μάλιστα το ένα τέταρτο των ατόμων χωρίς σημειολογία ΔΠΠ ανέφεραν επώδυνα νευροπαθητικά συμπτώματα (Abbott, Malik, Van Ross, Kulkarni & Boulton, 2011).

Το αίσθημα αστάθειας αναγνωρίζεται τελευταία όλο και συχνότερα ως εκδήλωση της ΔΠΠ. Αποδίδεται στη διαταραχή της αίσθησης των μελών στο χώρο και ίσως και στη διαταραχή της λειτουργίας των μυών. Ενδεχομένως να συσχετίζεται με επαναλαμβανόμενους μικροτραυματισμούς και με πτώσεις αλλά και με μείζονες τραυματισμούς και με αρθροπάθεια Charcot (Boulton et al., 2004).

Συχνά συνυπάρχουν εκδηλώσεις νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος όπως αίσθημα παλμών (ταχυκαρδία ηρεμίας), ζάλη (ορθοστατική υπόταση), δυσπεψία (γαστροπάρεση), δυσκοιλιότητα, νυκτερινή διάρροια, ελαττωμένη εφίδρωση, γευστική εφίδρωση, ατελής κένωση της ουροδόχου κύστης, υποτροπιάζουσες

ουρολοιμώξεις, σεξουαλική ανικανότητα και οίδημα κάτω άκρων (Boulton, Vinik, Arezzo, Brill, Feldman, Freeman, Malik, Maser, Sosenko & Ziegler, 2005).

Τα άτομα με ΣΔ τύπου 2 φαίνεται ότι εμφανίζουν συμπτώματα συχνότερα (μέχρι και σε διπλάσια συχνότητα) από ότι τα άτομα με ΣΔ τύπου 1. Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων αναφέρεται επίσης μεγαλύτερη στην πρώτη παρά στη δεύτερη ομάδα (Kästenbauer et al., 2004).

Ο εξεταζόμενος δυσκολεύεται συχνά στην περιγραφή των συμπτωμάτων του και για το λόγο αυτό προτείνεται η κατά γράμμα καταγραφή τους χωρίς να προηγείται προσπάθεια ερμηνείας-μετάφρασής τους (Boulton et al., 2004). Επίσης έχει σημασία και η ώρα της εξέτασης γιατί η ένταση του πόνου και πιθανώς και η ακριβέστερη περιγραφή του δεν είναι ίδια τις ώρες γραφείου που συνήθως γίνεται η εξέταση και τις νυκτερινές ώρες που συνήθως επιδεινώνεται ο πόνος (Davies, Brophy, Williams & Taylor, 2006).

Αναφέρονται τρεις τρόποι αξιολόγησης των συμπτωμάτων του εξεταζόμενου (Dyck, P.J., 1988):

α) Εξαγωγή και βαθμολόγηση πληροφοριών από το νευρολογικό ιστορικό του εξεταζόμενου. Ο συγκεκριμένος τρόπος αξιολόγησης χρησιμοποιείται στην κλίμακα βαθμολόγησης NSS (Neurologic Symptom Score) και θα αναλυθεί παρακάτω.

β) Χορήγηση λίστας λέξεων από τις οποίες ο εξεταζόμενος επιλέγει μία ή περισσότερες από αυτές που αποδίδουν καλύτερα την εμπειρία του από τα συμπτώματα.

γ) Χρησιμοποίηση προσχεδιασμένου ερωτηματολογίου. Ο συγκεκριμένος τρόπος αξιολόγησης χρησιμοποιείται στην κλίμακα βαθμολόγησης NSP (Neuropathy Symptom Profile) που περιλαμβάνει 40 ερωτήσεις σχετικές με τα συμπτώματα της ΔΠΠ και με πιθανή απάντηση «ναι-όχι». Οι ερωτήσεις είναι ομαδοποιημένες ώστε να αναφέρονται σε δυσλειτουργία κινητικών, αισθητικών και αυτόνομων νευρικών ινών.

Στη συνέχεια αναλύεται η κλίμακα βαθμολόγησης NSS, παραλλαγή της οποίας (Neuropathy Symptom Score) χρησιμοποιήθηκε και στο πρωτόκολλο United Kingdom Screening Test που αποτελεί αντικείμενο της παρούσας εργασίας. Η κλίμακα περιλαμβάνει τα παρακάτω:

α) Συμπτώματα μυϊκής αδυναμίας: 1) εξοφθαλμιοί μύες, 2) προσωπικοί μύες, 3) γλωσσικοί μύες, 4) φαρυγγικοί μύες, 5) μύες ωμικής ζώνης-βραχίονα-αντιβραχίου, 6) μύες άκρας χειρός, 7) μύες γλουτού-μηρού, 8) μύες γαστροκνημίας-άκρου ποδός.

β) Συμπτώματα αισθητικής διαταραχής: 1) «αρνητικά» συμπτώματα: i) δυσκολία ταυτοποίησης αντικειμένων με το στόμα, ii) δυσκολία ταυτοποίησης αντικειμένων με τις άκρες χείρες, iii) αστάθεια κατά τη βάδιση, 2) «θετικά» συμπτώματα: i) αιμωδίες, αίσθημα μυρμηκίασης σε οποιοδήποτε σημείο, ii) πόνος (καυσαλγίες, ευαισθησία στην απλή αφή) σε οποιοδήποτε σημείο.

γ) Συμπτώματα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα: 1) ορθοστατική υπόταση, 2) σεξουαλική ανικανότητα (άνδρες), 3) ακράτεια ούρων, 4) νυκτερινή διάρροια.

Βαθμολόγηση: α) παρουσία συμπτώματος: 1 βαθμός, β) απουσία συμπτώματος: 0 βαθμοί.

Διευκρινίζεται ότι με βάση την αρχική κλίμακα βαθμολόγησης NSS ο εξεταστής υποβάλλει ερωτήσεις στον εξεταζόμενο ώστε να διευκρινίσει τη φύση των περιγραφόμενων συμπτωμάτων. Μία θετική απάντηση λοιπόν αντικατοπτρίζει τη συνολική κρίση του εξεταστή σχετικά με τα συμπτώματα όπως πρωτοπεριγράφονται και με τις διευκρινίσεις που παρέχει ο εξεταζόμενος στη συνέχεια. Τιμή $NSS \geq 1$ θεωρείται παθολογική (Dyck, Sherman, Hallcher, Service, O'Brien, Grina, Palumbo & Swanson, 1980).

Σε μελέτη αξιολόγησης της αναπαραγωγιμότητας της κλίμακας NSS και με συμμετοχή τριών εξεταστών (Νευρολόγων) βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των εξεταστών παρά το ότι αυτοί προέρχονταν από το ίδιο ιατρικό ίδρυμα, εργαζόταν μαζί και συμφώνησαν ως προς τα κριτήρια αξιολόγησης πριν αρχίσει η μελέτη (Dyck, Kratz, Lehman, Karnes, Melton, O'Brien, Litchy, Windebank, Smith, Low, Service, Rizza & Zimmerman, 1991).

Η παραλλαγή της κλίμακας NSS η οποία χρησιμοποιήθηκε στο πρωτόκολλο United Kingdom Screening Test περιλαμβάνει συνοπτικά περιγραφή των συμπτωμάτων, εντόπιση των συμπτωμάτων, νυκτερινή αφύπνιση λόγω συμπτωμάτων, χρονική εμφάνιση των συμπτωμάτων και συνθήκες ανακούφισης των συμπτωμάτων. Η μέγιστη βαθμολογία είναι 9. Περιγράφεται αναλυτικά στο κεφάλαιο «Πρωτόκολλα κλινικού ελέγχου της

διαβητικής περιφερικής πολυνευροπάθειας». Διαπιστώθηκε ότι $NSS \geq 5/9$ συσχετίζεται με αυξημένο σχετικό κίνδυνο (ίσο με 1,94) εμφάνισης νέου έλκους (Abbott, Carrington, Ashe, Bath, Every, Griffiths, Hann, Hussein, Jackson, Johnson, Ryder, Torkington, Van Ross, Whalley, Widdows, Williamson & Boulton, 2002).

1.6.2. ΣΗΜΕΙΟΛΟΓΙΑ

Από την επισκόπηση των άκρων ποδών μπορούν να διαπιστωθούν τύλοι (κάλοι), σχάσεις του δέρματος, έλκη, λοιμώξεις και παραμορφώσεις (πλατυποδία, κοιλοποδία, προβολή των κεφαλών των μεταταρσίων, γαμψοδακτυλία, εφίππευση των δακτύλων, βλαισός μεγάλος δάκτυλος, χαλάρωση των αρθρώσεων, αρθροπάθεια Charcot με αναστροφή της ποδικής καμάρας, προηγούμενος ακρωτηριασμός). Αν συνυπάρχει νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος το δέρμα είναι χαρακτηριστικά ξηρό και θερμό, ενώ οι φλέβες της ραχιαίας επιφάνειας του άκρου ποδός είναι διατεταμένες. Αν συνυπάρχει περιφερική αρτηριοπάθεια το δέρμα είναι ψυχρό με αραίωση ή απώλεια της τρίχωσης, οι σφύξεις της ραχιαίας αρτηρίας του ποδός και/ή της οπίσθιας κνημιαίας αρτηρίας μπορεί να είναι ελαττωμένες ή και απηλάφητες και μπορεί να υπάρχουν φυσημάτα κατά την ακρόαση των μηριαίων αρτηριών (Καραμήτσος, 2009:514 , Neves et al., 2011:163-164).

Εκτός από την επισκόπηση και την ψηλάφηση η κλινική εξέταση περιλαμβάνει έλεγχο: α) των τενόντιων αντανεκλαστικών (Αχίλλεια και επιγονατιδικά) με νευρολογικό σφυρί, β) της παλλαισθησίας με διαπασών 128Hz, γ) της ιδιοδεκτικής αίσθησης με ψαύση, παθητική κάμψη και παθητική έκταση των δακτύλων του άκρου ποδός, δ) της αντίληψης του πόνου με νυγμό καρφίδας, ε) της αντίληψης της θερμοκρασίας με ειδική ράβδο μεταλλική στη μία άκρη και πλαστική στην άλλη άκρη, στ) της αντίληψης της αφής με τολύπιο από βαμβάκι και ζ) της αντίληψης της πίεσης με μονοϊνίδιο Semmes-Weinstein των 10g (monofilament).

Πρόσφατα έχει εισαχθεί στην κλινική πρακτική και η εξέταση με το Neuropad (διαδερμικό επίθεμα εμποτισμένο με ειδική ουσία). Ελέγχεται άμεσα ο βαθμός εφύγρανσης του δέρματος και έμμεσα η λειτουργία των ιδρωτοποιών αδένων των άκρων ποδών, λειτουργία εξαρτώμενη από τις μικρές ίνες που παραβλάπτονται πρώιμα στην

πορεία της ΔΠΠ. Αλλαγή του χρώματος του επιθέματος από μπλε σε ροζ μετά από δέκα λεπτά σημαίνει φυσιολογικό αποτέλεσμα, ενώ παραμονή του μπλε χρώματος ή μερική μόνο αλλαγή του μετά από δέκα λεπτά σημαίνει παθολογικό αποτέλεσμα. Η μέθοδος παρουσιάζει ευαισθησία 80-90% και ειδικότητα 70% (Μυγδάλης, 2012:368).

Από την κλινική εξέταση μπορούν να διαπιστωθούν ελάττωση ή απώλεια των Αχιλλειών αντανακλαστικών και σε σοβαρότερες περιπτώσεις ελάττωση ή απώλεια των επιγονατιδικών αντανακλαστικών και ελάττωση ή απώλεια της παλλαισθησίας, της ιδιοδεκτικής αίσθησης, της αντίληψης του πόνου, της αντίληψης της θερμοκρασίας, της αντίληψης της αφής και της αντίληψης της πίεσης. Σε περιπτώσεις προσβολής των κινητικών ιών μπορεί να παρατηρηθεί μυϊκή αδυναμία με ή χωρίς μυϊκή ατροφία. Χαρακτηριστική είναι η ατροφία των μικρών μεσόστεων μυών των δακτύλων των άκρων ποδών (συχνότερα) και των μικρών μυών των δακτύλων των άκρων χεριών (σπανιότερα). Σε σοβαρές περιπτώσεις ελάττωσης ή απώλειας της αίσθησης της θέσης των μελών στο χώρο μπορεί να διαπιστωθεί θετικό σημείο Romberg (Καραμήτσος, 2009:514 , Veves et al., 2011:163).

Στην περίπτωση της προσβολής των μικρών ιών μπορούν να διαπιστωθούν ελάττωση ή απώλεια της αντίληψης του πόνου με νυγμό καρφίδας και της αντίληψης του θερμού-ψυχρού χωρίς διαταραχή των τενόντιων αντανακλαστικών, της παλλαισθησίας, της ιδιοδεκτικής αίσθησης και της μυϊκής ισχύος. Αυτή είναι η χαρακτηριστική κλινική εικόνα της νευροπάθειας των μικρών ιών, που κατά ορισμένους αποτελεί διακριτή κλινική οντότητα και συνήθως προηγείται της κλασικής νευροπάθειας των μεγάλων ιών. Στην περίπτωση αυτή συνήθως υπάρχουν πολλά και έντονα συμπτώματα ενώ τα σημεία είναι δυσανάλογα λίγα. Υποστηρίζεται μάλιστα ότι σε άτομα με έλλειψη αντικειμενικών σημείων ΔΠΠ οι διαταραχές των μικρών ιών παίζουν κεντρικό ρόλο στη γένεση του πόνου (Sorensen, Molyneaux & Yue, 2006).

Αναφέρονται τρεις τρόποι αξιολόγησης των σημείων του εξεταζόμενου (Dyck, P.J., 1988):

α) Βαθμολόγηση επιλεγμένων σημείων από τη λεπτομερή νευρολογική εξέταση. Ο συγκεκριμένος τρόπος αξιολόγησης χρησιμοποιείται στην κλίμακα βαθμολόγησης NDS (Neurologic Disability Score) η οποία θα αναλυθεί παρακάτω.

β) Κατάταξη του εξεταζόμενου σε συγκεκριμένη λειτουργική κλίμακα.

γ) Εξέταση της λειτουργίας κινητικών, αισθητικών και αυτόνομων νευρικών ινών και αξιολόγηση τυχόν ελλειμμάτων.

Στη συνέχεια αναλύεται η κλίμακα βαθμολόγησης NDS, παραλλαγή της οποίας (Neuropathy Disability Score) χρησιμοποιήθηκε και στο πρωτόκολλο United Kingdom Screening Test που αποτελεί αντικείμενο της παρούσας εργασίας. Η κλίμακα περιλαμβάνει τα παρακάτω:

α) Κρανιακά νεύρα: οίδημα οπτικής θηλής, κοινό κινητικό νεύρο, απαγωγό νεύρο, πάρεση/παράλυση προσώπου-υπερώας-γλώσσας.

β) Μυϊκή ισχύς: αναπνευστικοί μύες, μύες της ωμικής ζώνης απάγοντες το βραχίονα, δικέφαλος βραχιόνιος μυς, βραχιονοκερκιδικός μυς, μύες εκτείνοντες την άρθρωση του αγκώνα, μύες εκτείνοντες την άρθρωση του καρπού, μύες κάμπτοντες την άρθρωση του καρπού, μύες εκτείνοντες τα δάκτυλα της άκρας χειρός, μύες κάμπτοντες τα δάκτυλα της άκρας χειρός, μεσόστεοι μύες της άκρας χειρός, λαγονοψοϊτής μυς, γλουτιαίοι μύες, τετρακέφαλος μυς, μύες κάμπτοντες την άρθρωση του γόνατος, μύες εκτείνοντες τον άκρο πόδα, μύες κάμπτοντες τον άκρο πόδα.

γ) Τενόντια αντανακλαστικά: δικεφάλου βραχιονίου μυός, τρικεφάλου βραχιονίου μυός, βραχιονοκερκιδικού μυός, επιγονατιδικά, Αχίλλεια.

δ) Αισθητικότητα: 1) άνω άκρο (ραχιαία επιφάνεια του δείκτη στο ύψος της άπω μεσοφαλαγγικής άρθρωσης): i) αντίληψη της πίεσης, ii) αντίληψη του πόνου, iii) παλλαισθησία, iv) ιδιοδεκτική αίσθηση, 2) κάτω άκρο (ραχιαία επιφάνεια του μεγάλου δακτύλου στο ύψος της άπω μεσοφαλαγγικής άρθρωσης): i) αντίληψη της πίεσης, ii) αντίληψη του πόνου, iii) παλλαισθησία, iv) ιδιοδεκτική αίσθηση.

Βαθμολόγηση μυϊκής ισχύος: απουσία ελλείμματος: 0 βαθμοί, ήπιο έλλειμμα (25%): 1 βαθμός, μέτριο έλλειμμα (50%): 2 βαθμοί, σοβαρό έλλειμμα (75%): 3 βαθμοί, πλήρης απουσία λειτουργικότητας ή πολύ σοβαρό έλλειμμα (100%): 4 βαθμοί. Βαθμολόγηση τενόντιων αντανακλαστικών και αισθητικότητας: φυσιολογική λειτουργικότητα: 0 βαθμοί, ελαττωμένη λειτουργικότητα: 1 βαθμός, απουσία λειτουργικότητας: 2 βαθμοί.

Διευκρινίζεται ότι εξετάζονται και οι δύο πλευρές και τα επιμέρους αποτελέσματα αθροίζονται για τον υπολογισμό της συνολικής βαθμολογίας. Τιμή $NDS \geq 10$ θεωρείται παθολογική (Dyck et al., 1980).

Σε μελέτη αξιολόγησης της αναπαραγωγιμότητας της κλίμακας NDS και με συμμετοχή τριών εξεταστών (Νευρολόγων) βρέθηκε υψηλός συντελεστής συσχέτισης ($>0,95$) για κάθε εξεταστή χωριστά και δεν παρατηρήθηκαν ιδιαίτερες διαφορές μεταξύ των εξεταστών. Η αναπαραγωγιμότητα της κλίμακας NDS ήταν σαφώς υψηλότερη από την αναπαραγωγιμότητα της κλίμακας NSS (Dyck et al., 1991). Διαφαίνεται λοιπόν ένα προβάδισμα της σημειολογίας έναντι της συμπτωματολογίας ως προς την εκτίμηση της ΔΠΠ.

Η παραλλαγή της κλίμακας NDS η οποία χρησιμοποιήθηκε στο πρωτόκολλο United Kingdom Screening Test περιλαμβάνει συνοπτικά εξέταση των Αχίλλειων αντανακλαστικών, της παλλαισθησίας με διαπασών 128Hz, της αντίληψης του πόνου με νυγμό καρφίδας και της αντίληψης της θερμοκρασίας με ειδική ράβδο μεταλλική στη μία άκρη και πλαστική στην άλλη άκρη. Η μέγιστη βαθμολογία είναι 10. Περιγράφεται αναλυτικά στο κεφάλαιο «Πρωτόκολλα κλινικού ελέγχου της διαβητικής περιφερικής πολυνευροπάθειας». Διαπιστώθηκε ότι $NDS \geq 6/10$ συσχετίζεται με αυξημένο σχετικό κίνδυνο (ίσο με 6,28) εμφάνισης νέου έλκους. Μάλιστα $NDS \geq 6/10$ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα εμφάνισης νέου έλκους (σχετικός κίνδυνος ίσος με 2,32). Από τις τέσσερις συνιστώσες του παραλλαγμένου NDS μόνο η ελάττωση ή η απουσία των Αχίλλειων αντανακλαστικών αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα εμφάνισης νέου έλκους, αλλά υστερεί σε προγνωστική ισχύ έναντι του NDS (Abbott et al., 2002).

Αξίζει να σημειωθεί ότι η πρόοδος της ηλικίας συσχετίζεται με προϊούσα ελάττωση της περιφερικής αισθητικότητας και όπως διαπιστώθηκε από μελέτες σε υγιή άτομα μπορεί να επηρεάσει τα ευρήματα από την κλινική εξέταση.

Υπάρχει ιδιαίτερη επίδραση της ηλικίας στην παλλαισθησία (εξέταση με διαπασών 128Hz) με ηλικιακό ουδό τα εβδομήντα έτη. Έτσι δυσχεραίνεται η διάκριση της φυσιολογικής γήρανσης και της νευροπάθειας ως αιτίου ελαττωμένης παλλαισθησίας σε ηλικιωμένα άτομα. Οι μέθοδοι ποσοτικής εκτίμησης της αισθητικότητας, όπως αναφέρονται παρακάτω στο κεφάλαιο «Εργαστηριακός έλεγχος», δεν πλεονεκτούν έναντι

της κλινικής εξέτασης μόνο, στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα (Thomson, Masson & Boulton, 1993).

Αναφέρθηκε επίσης υψηλότερος ουδός παλλαισθησίας σε υγιείς άνδρες σε σύγκριση με υγιείς γυναίκες. Η απόδοση αυτής της συσχέτισης στο μεγαλύτερο ύψος των ανδρών και στη συχνότερη συνύπαρξη περιφερικής αρτηριοπάθειας στους άνδρες δεν φαίνεται να ευσταθεί (Maser et al., 1993).

Αντιθέτως διαπιστώθηκε σχετική διατήρηση της αντίληψης του πόνου με νυγμό καρφίδας και της αντίληψης της αφής με τολύπιο από βαμβάκι σε ηλικιωμένα υγιή άτομα. Οι δύο τελευταίες εξεταστικές μέθοδοι προτάθηκαν ως περισσότερο αξιόπιστοι κλινικοί δείκτες νευροπάθειας σε ηλικιωμένα άτομα με ΣΔ (Thomson et al., 1993).

Παρατηρήθηκε επίσης συσχέτιση της ηλικίας και της έκπτωσης των Αχίλλειων αντανακλαστικών. Αρχικά αναφέρθηκε απουσία τους έως και στο 70% των ηλικιωμένων υγιών ατόμων. Νεότερες απόψεις όμως αμφισβήτησαν το παραπάνω ποσοστό και εστίασαν στην προσεκτική κλινική εξέταση με έμφαση στη σωστή τεχνική αλλά και στην κατάλληλη χρονική στιγμή της εξέτασης, με τον εξεταζόμενο εξοικειωμένο και χαλαρωμένο (Thomson et al., 1993).

Μελέτη σε 100 άτομα με ΣΔ τύπου 1 και τύπου 2 κατέδειξε ότι η παλλαισθησία συσχετίζεται με την ηλικία και με το ύψος αλλά όχι με την τιμή της HbA1c, ενώ η αντίληψη της θερμοκρασίας συσχετίζεται με την τιμή της HbA1c αλλά όχι με την ηλικία και με το ύψος. Στην ομάδα ελέγχου δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση του ύψους με την παλλαισθησία, την αντίληψη της θερμοκρασίας και τα ευρήματα του ηλεκτροφυσιολογικού ελέγχου (Gadia, Natori, Ramos, Ayyar, Skyler & Sosenko, 1987).

Η ηλικιοεξαρτώμενη έκπτωση της λειτουργίας των περιφερικών νεύρων δεν έχει διαλευκανθεί αιτιοπαθογενετικά αλλά φαίνεται ότι είναι πολυπαραγοντική. Εμπλέκονται η φυσιολογική γήρανση, η ισχαιμία, οι επαναλαμβανόμενοι μικροτραυματισμοί και τα σύνδρομα παγίδευσης των νεύρων. Έχει προταθεί το πρότυπο της κεντρικής και περιφερικής εκφύλισης του νευράξονα που προσομοιάζει με αυτήν των τοξικών νευροπαθειών με πρώιμη προσβολή των παχύτερων και μακρύτερων νευραξόνων. Έτσι θα μπορούσε να ερμηνευθεί και η ιδιαίτερη έκπτωση της παλλαισθησίας, που κατ' εξοχήν εξαρτάται από τις μεγάλες ίνες, στα ηλικιωμένα άτομα (Thomson et al., 1993).

1.7. ΟΡΓΑΝΑ ΚΛΙΝΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗΣ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ

Στο σημείο αυτό θα γίνει ιδιαίτερη αναφορά σε δύο καθιερωμένα απλά ιατρικά εργαλεία ελέγχου της ΔΠΠ με περιγραφή των χαρακτηριστικών τους και με παράθεση στοιχείων ορισμένων μελετών που διερεύνησαν τη διαγνωστική εγκυρότητα και την αξιοπιστία τους.

Ως γενικός κανόνας αποδοχής για κάθε όργανο και/ή πρωτόκολλο ελέγχου της ΔΠΠ θεωρείται ότι πρέπει αυτό να εμφανίζει τόσο ευαισθησία όσο και ακρίβεια $\geq 85\%$ με τη μέγιστη δυνατή ειδικότητα (Olaleye, Perkins & Bril, 2001). Η ευαισθησία θεωρείται μεγαλύτερης σημασίας από την ειδικότητα στην περίπτωση ενός οργάνου και/ή πρωτοκόλλου ελέγχου. Ο συνδυασμός διαφορετικών διαγνωστικών μεθόδων, όπως προτείνεται και από τις κατευθυντήριες οδηγίες, αυξάνει την ειδικότητα (Meijer, Sonderen, Blaauwweikel, Smit, Groothoff, Eisma & Links, 2000) αλλά και την ευαισθησία (Boulton et al., 2005). Υπενθυμίζεται ότι μεγαλύτερη ευαισθησία συσχετίζεται με λιγότερα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα και με μεγαλύτερη αρνητική προγνωστική αξία ενώ μεγαλύτερη ειδικότητα συσχετίζεται με λιγότερα ψευδώς θετικά αποτελέσματα και με μεγαλύτερη θετική προγνωστική αξία.

1.7.1. ΜΟΝΟΪΝΙΔΙΟ SEMMES-WEINSTEIN ΤΩΝ 10g (MONOFILAMENT)

Με το μονοϊνίδιο ελέγχεται η αντίληψη της πίεσης που εξαρτάται από τις μεγάλες ίνες. Το μονοϊνίδιο χρησιμοποιήθηκε εδώ και πολλά χρόνια αρχικά στη μελέτη της νευροπάθειας που προκαλείται από τη λέπρα (νόσος του Hansen) και χαρακτηρίζεται από ελάττωση της αντίληψης του πόνου με νυγμό καρφίδας και από ελάττωση της αντίληψης της πίεσης και στη συνέχεια στη μελέτη της ΔΠΠ.

Υπάρχουν στο εμπόριο μονοϊνίδια διαφόρων μεγεθών κάθε ένα από τα οποία εξασκεί και διαφορετικό βαθμό πίεσης. Το συχνότερα χρησιμοποιούμενο είναι το μονοϊνίδιο Semmes-Weinstein 5,07 των 10g (monofilament) το οποίο εξασκεί πίεση ίση με 10 γραμμάρια (g) όταν πιέζεται σταθερά και κάθετα πάνω στην επιφάνεια του δέρματος με δύναμη τόση ώστε να προκαλείται κάμψη του και ανασηκώνεται από το δέρμα μετά

από χρόνο ενός δευτερολέπτου. Το μονοϊνίδιο 10g δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε σημεία με τύλους, έλκη, ουλές και/ή νεκρωμένους ιστούς και κατά τη διάρκεια της εξέτασης ο ασθενής πρέπει να έχει τα μάτια κλειστά (Kanji, Anglin, Hunt & Panju, 2010).

Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας για την ανίχνευση της ΔΠΠ, στον ετήσιο προληπτικό έλεγχο των ατόμων με ΣΔ πρέπει να συμπεριλαμβάνεται και η εξέταση της αντίληψης της πίεσης με το μονοϊνίδιο Semmes-Weinstein των 10g (Boulton et al., 2005).

Το μονοϊνίδιο 10g καθιερώθηκε αρχικά ως προγνωστικό εργαλείο εκτίμησης του κινδύνου ανάπτυξης επιπλοκών της ΔΠΠ (έλκος, ακρωτηριασμός) σε μελέτη 358 ατόμων με ΣΔ και διάρκεια παρακολούθησης 32 μηνών (Rith-Najarian, Stolusky & Gohdes, 1992).

Σε μελέτη σύγκρισης του μονοϊνιδίου (1g, 10g και 75g) με την κλινική νευρολογική εξέταση σε 68 άτομα με ΣΔ τύπου 1 και τύπου 2 ως προς την ανίχνευση της ΔΠΠ διαπιστώθηκε αναπαραγωγιμότητά του ίση με 80% για τον ίδιο εξεταστή και ίση με 77% μεταξύ διαφορετικών εξεταστών, ευαισθησία >87,5% και ειδικότητα >45,5%, ενώ ο συντελεστής συσχέτισης με το αποτέλεσμα της κλινικής νευρολογικής εξέτασης ήταν ισχυρός και σημαντικός (0,69-0,83). Ωστόσο επισημαίνεται ότι η κλινική νευρολογική εξέταση εμφάνισε μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα έναντι του μονοϊνιδίου και ότι το μονοϊνίδιο υστέρησε ως προς την ειδικότητα (Valk, De Sonnaville, Van Houtum, Heine, Van Eijk, Bouter & Bertelsmann, 1997).

Σε μελέτη 426 ατόμων με ΣΔ συγκρίθηκαν το μονοϊνίδιο 10g, η εξέταση της αντίληψης του πόνου με νυγμό καρφίδας και η εξέταση της παλλαισθησίας με διαπασών 128Hz ως προς την ικανότητα διάγνωσης της ΔΠΠ. Για το μονοϊνίδιο 10g καθορίστηκαν ως διαγνωστικός ουδός οι τουλάχιστον πέντε λανθασμένες απαντήσεις (απουσία αντίληψης πίεσης) επί συνόλου οκτώ εφαρμογών του. Ο ουδός αυτός εμφάνισε ειδικότητα 96% και αναπαραγωγιμότητα 74%. Μάλιστα το μονοϊνίδιο 10g προσέγγισε καλύτερα από τις υπόλοιπες μεθόδους τα παθολογικά αποτελέσματα της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης που αποτέλεσε και το «χρυσό πρότυπο» αναφοράς. Η μελέτη αυτή κατέδειξε την αξία του μονοϊνιδίου 10g ως διαγνωστικής μεθόδου για τη ΔΠΠ και όχι μόνο ως προγνωστικού εργαλείου για τις επιπλοκές της ΔΠΠ (έλκος, ακρωτηριασμός), όπως προαναφέρθηκε. Η συγκεκριμένη ερευνητική ομάδα πρότεινε τον ετήσιο προληπτικό έλεγχο των ατόμων με ΣΔ με ένα από τα τρία προαναφερθέντα εργαλεία (μονοϊνίδιο 10g, καρφίδα, διαπασών

128Hz) (Perkins et al., 2001). Αναφέρθηκε ότι, με βάση τη συγκεκριμένη μελέτη, ο συνδυασμός δύο διαγνωστικών οργάνων δεν βελτίωσε τα λειτουργικά χαρακτηριστικά του ελέγχου της ΔΠΠ. Σε άλλη δημοσίευσή της η ίδια ερευνητική ομάδα επισήμανε ότι η εξέταση με την καρφίδα έχει μικρότερη διακριτική ικανότητα και πρότεινε τον ετήσιο προληπτικό έλεγχο των ατόμων με ΣΔ με ένα από τα δύο προαναφερθέντα εργαλεία (μονοϊνίδιο 10g, διαπασών 128Hz) (Olaleye et al., 2001).

Μια ενδιαφέρουσα μελέτη εξέτασε την προγνωστική εγκυρότητα του μονοϊνιδίου 10g ως προς την ικανότητα πρόβλεψης του μελλοντικού κινδύνου ανάπτυξης ΔΠΠ σε 175 άτομα με ΣΔ τύπου 1 και τύπου 2 στη διάρκεια τεσσάρων ετών. Βρέθηκε ότι ο βέλτιστος ουδός πρόβλεψης ήταν ≤ 5 αντιληπτές εφαρμογές επί συνόλου 8 εφαρμογών στη ραχιαία επιφάνεια του μεγάλου δακτύλου του άκρου ποδός. Ο ουδός αυτός εμφάνισε ευαισθησία 72%, ειδικότητα 64%, αρνητική προγνωστική αξία 87% και θετική προγνωστική αξία 46%. Συνεπώς φαίνεται ότι το μονοϊνίδιο 10g μπορεί να αποκλείσει τον κίνδυνο μελλοντικής ΔΠΠ καλύτερα από ότι μπορεί να τον επιβεβαιώσει (Perkins, Orszag, Ngo, Ng, New & Bril, 2010).

Θεωρήθηκε ότι η εφαρμογή του μονοϊνιδίου 10g στη ραχιαία επιφάνεια του μεγάλου δακτύλου του άκρου ποδός θα ελαχιστοποιούσε το ενδεχόμενο ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων (και συνεπώς υπερδιάγνωσης της ΔΠΠ) από τυχόν εφαρμογή του σε περιοχές με τύλους, που συχνότερα εντοπίζονται στην πελματιαία επιφάνεια του ίδιου δακτύλου. Η εξέταση στη ραχιαία επιφάνεια έδειξε μικρή αλλά σημαντική υπεροχή έναντι της εξέτασης στην πελματιαία επιφάνεια ως προς την ανίχνευση υποκλινικής ΔΠΠ αλλά δεν παρουσιάστηκε καμία διαφορά μεταξύ των δύο επιφανειών ως προς την ανίχνευση κλινικώς εμφανούς ΔΠΠ. Τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα ήταν περισσότερα στην πελματιαία επιφάνεια (13%) έναντι της ραχιαίας επιφάνειας (10%) αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικώς σημαντική (Orszag, Shin, Bril & Perkins, 2011).

Το μονοϊνίδιο 10g θεωρείται απλό, εύκολο, γρήγορο και φθινό όργανο ελέγχου της ΔΠΠ. Ωστόσο δεν έχει καθιερωθεί ένα επίσημο και κοινά αποδεκτό πρωτόκολλο εξέτασης (σημεία εξέτασης, αριθμός επαναλήψεων, τρόπος βαθμολόγησης). Συνιστά ποιοτική και όχι ποσοτική μέθοδο εξέτασης και δεν παρέχει δυνατότητα εκτίμησης της σοβαρότητας της ΔΠΠ. Έχει διαπιστωθεί ότι υπάρχει διαφορά στα ποιοτικά χαρακτηριστικά των μονοϊνιδίων 10g που κυκλοφορούν στο εμπόριο με αποτέλεσμα κάποια από αυτά να κάμπτονται σε διαφορετικό επίπεδο πίεσης και όχι στο αναμενόμενο των 10g (Boulton et

al., 2004). Επίσης αναφέρεται ότι η αναπαραγωγικότητα της μεθόδου ελαττώνεται κατόπιν συνεχούς χρήσης του μονοϊνιδίου 10g το οποίο υφίσταται «κόπωση» και αρχίζει να κάμπτεται σε χαμηλότερο επίπεδο πίεσης και όχι στο αναμενόμενο των 10g και ότι η μη χρησιμοποίηση του ίδιου μονοϊνιδίου 10g για διάστημα 24 ωρών βελτιώνει την ακρίβεια της μεθόδου (Lavery, Armstrong & Boulton, 2004). Ειδικότερα συστήνεται να μην χρησιμοποιείται το ίδιο μονοϊνίδιο 10g σε περισσότερα από δέκα άτομα στην ίδια συνεδρία (Kanji et al., 2010).

1.7.2. ΔΙΑΠΑΣΩΝ 128Hz

Με το διαπασών 128Hz ελέγχεται η παλλαισθησία που εξαρτάται από τις μεγάλες ίνες. Το διαπασών 128Hz χρησιμοποιήθηκε εδώ και πολλά χρόνια στη μελέτη της ΔΠΠ τόσο μόνο του όσο και σε συνδυασμό με άλλα όργανα και/ή πρωτόκολλα ελέγχου.

Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας για την ανίχνευση της ΔΠΠ, στον ετήσιο προληπτικό έλεγχο των ατόμων με ΣΔ πρέπει να συμπεριλαμβάνεται και η εξέταση της παλλαισθησίας με διαπασών 128Hz (Boulton et al., 2005).

Το διαπασών 128Hz χρησιμοποιείται στην ανίχνευση της ΔΠΠ με τρεις τρόπους:

α) Τοποθετείται το δονούμενο διαπασών στη ραχιαία επιφάνεια του μεγάλου δακτύλου του άκρου ποδός του εξεταζόμενου στο ύψος της άπω μεσοφαλαγγικής άρθρωσης. Μόλις ο εξεταζόμενος αντιληφθεί τη δόνηση το διαπασών τοποθετείται στη ραχιαία επιφάνεια του καρπού του και του ζητείται να συγκρίνει την ισχύ της δόνησης μεταξύ άκρου ποδός και καρπού. Η βαθμολόγηση γίνεται ως εξής: 1) δόνηση εξίσου αντιληπτή και στις δύο θέσεις: 0 βαθμοί, 2) δόνηση στον καρπό ισχυρότερη από δόνηση στον άκρο πόδα: 1 βαθμός, 3) δόνηση μη αντιληπτή εξ' αρχής: 2 βαθμοί.

β) Τοποθετείται το δονούμενο διαπασών στη ραχιαία επιφάνεια του μεγάλου δακτύλου του άκρου ποδός του εξεταζόμενου στο ύψος της άπω μεσοφαλαγγικής άρθρωσης. Ο εξεταζόμενος καλείται να αναφέρει τη στιγμή που αντιλαμβάνεται την έναρξη αλλά και τη λήξη της δόνησης. Η εξέταση επαναλαμβάνεται δύο φορές σε κάθε πλευρά. Βαθμολογείται η μη αντίληψη της έναρξης και της λήξης της δόνησης με

ελάχιστη (καλύτερη) βαθμολογία το 0 και μέγιστη (χειρότερη) βαθμολογία το 8. Η μέθοδος αυτή καλείται “on-off”.

γ) Τοποθετείται το δονούμενο διαπασών στη ραχιαία επιφάνεια του μεγάλου δακτύλου του άκρου ποδός του εξεταζόμενου στο ύψος της άπω μεσοφαλαγγικής άρθρωσης. Ο εξεταζόμενος καλείται να αναφέρει τη στιγμή που αντιλαμβάνεται τη λήξη της δόνησης. Τη στιγμή εκείνη ο εξεταστής τοποθετεί το διαπασών στη ραχιαία επιφάνεια του αντίχειρά του στο ύψος της άπω μεσοφαλαγγικής άρθρωσης και μετρά το χρόνο σε δευτερόλεπτα (sec) κατά τον οποίο αντιλαμβάνεται τη δόνηση του διαπασών. Η εξέταση επαναλαμβάνεται δύο φορές σε κάθε πλευρά. Η διαφορά στο χρόνο αντίληψης της δόνησης μεταξύ εξεταστή και εξεταζόμενου δεν πρέπει φυσιολογικά να ξεπερνά τα 10 δευτερόλεπτα ανά εξεταζόμενο δάκτυλο. Η βαθμολόγηση γίνεται με βάση την παραπάνω χρονική διαφορά ως εξής: 1) χρονική διαφορά < 10 sec: παλλαισθησία παρούσα, 2) χρονική διαφορά ≥ 10 sec: παλλαισθησία ελαττωμένη, 3) δόνηση μη αντιληπτή εξ' αρχής: παλλαισθησία απύσασα. Υπάρχουν παραλλαγές ως προς τον τρόπο εξέτασης και βαθμολόγησης με βάση τη μέθοδο αυτή που καλείται “timed”. Σε ορισμένα πρωτόκολλα η χρονική διαφορά θεωρείται παθολογική όταν υπερβαίνει τα 20 sec, σε άλλα ο εξεταστής τοποθετεί το διαπασών στη ραχιαία επιφάνεια του δείκτη του στο ύψος της άπω μεσοφαλαγγικής άρθρωσης και σε άλλα το διαπασών τοποθετείται στα σφυρά του εξεταζόμενου.

Συστήνεται κατά τη διάρκεια της εξέτασης ο εξεταζόμενος να έχει τα μάτια κλειστά.

Σειρά μελετών αξιολόγησε και καθιέρωσε το διαπασών 128Hz ως όργανο ελέγχου της ΔΠΠ.

Όπως προαναφέρθηκε, το διαπασών 128Hz και ειδικότερα η “on-off” μέθοδος, προτάθηκε ως εργαλείο ετήσιου προληπτικού ελέγχου των ατόμων με ΣΔ ως εναλλακτική μέθοδος του μονοϊνιδίου 10g (Olaleye et al., 2001).

Σε μελέτη 250 ατόμων με ΣΔ τύπου 1 και τύπου 2 συγκρίθηκαν το διαπασών 128Hz, το βιοθεσιόμετρο και το μονοϊνίδιο 10g ως προς την ικανότητα ανίχνευσης κινδύνου επιπλοκών της ΔΠΠ από τους άκρους πόδες. Το βιοθεσιόμετρο υπερείχε έναντι των άλλων δύο εργαλείων με δεύτερο το διαπασών 128Hz και τρίτο το μονοϊνίδιο 10g. Το διαπασών 128Hz ανίχνευσε τον κίνδυνο επιπλοκών καλύτερα από το μονοϊνίδιο 10g και μάλιστα

ακόμη και σε άτομα χαμηλού κινδύνου στα οποία φάνηκε να υστερεί το μονοϊνίδιο 10g. Μάλιστα αυτή η υπεροχή διαπιστώθηκε και στις δύο θέσεις εφαρμογής του διαπασών 128Hz (στο μεγάλο δάκτυλο και στο σφυρό) (Gin, Rigalleau, Baillet & Rabemanantsoa, 2002). Σημειώνεται ότι η υπεροχή του βιοθεσιόμετρου έναντι του διαπασών 128Hz προέκυψε θεωρώντας ως διαγνωστικό ουδό για την εξέταση με το βιοθεσιόμετρο την τιμή $\geq 25V$ χωρίς να λαμβάνονται υπ' όψιν τιμές αναφοράς με βάση την ηλικία του εξεταζόμενου (Meijer, Smit, Lefrandt, Van Der Hoeven, Hoogenberg & Links, 2005).

Σε μελέτη 48 ατόμων με ΣΔ τύπου 1 και τύπου 2 συγκρίθηκαν μεταξύ άλλων και το διαπασών 128Hz με το μονοϊνίδιο 10g ως προς την εγκυρότητα, την προγνωστική αξία (θετική και αρνητική) και την αναπαραγωγιότητά τους ως εργαλεία διάγνωσης της ΔΠΠ. Το διαπασών μόνο του παρουσίασε αποτελέσματα παρόμοια με το συνδυασμό διαπασών 128Hz –μονοϊνίδιο 10g και καλύτερα από το μονοϊνίδιο 10g μόνο του. Επίσης το διαπασών 128Hz μόνο του παρουσίασε αποτελέσματα παρόμοια με το συνδυασμό περισσότερων διαγνωστικών εργαλείων όπως για παράδειγμα ο συνδυασμός διαπασών 128Hz –μονοϊνίδιο 10g-καρφίδα-τολύπιο από βαμβάκι-Αχίλλεια αντανακλαστικά που περιλαμβάνεται στο πρωτόκολλο ICDF (International Consensus on the Diabetic Foot). Αυτά τα δεδομένα σε συνδυασμό με το ότι το διαπασών 128Hz είναι εργαλείο φθηνό, απλό, εύκολα διαθέσιμο και γρήγορο (υπολογιζόμενος χρόνος εξέτασης περίπου 30 δευτερόλεπτα) το καθιστούν αξιόπιστο για χρήση στην καθημερινή κλινική πρακτική (Meijer et al., 2005).

Ωστόσο σημειώνεται ότι το διαπασών 128Hz συνιστά ποιοτική και όχι ποσοτική μέθοδο εξέτασης και δεν παρέχει δυνατότητα εκτίμησης της σοβαρότητας της ΔΠΠ. Επίσης παρουσιάζει το μειονέκτημα της εξάρτησης των αποτελεσμάτων από την κινητοποίηση, την προσοχή και τη συνεργασιμότητα του εξεταζόμενου και από ανθρωπομετρικές παραμέτρους όπως η ηλικία.

1.8. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Ο εργαστηριακός έλεγχος της ΔΠΠ περιλαμβάνει τις παρακάτω μεθόδους:

1.8.1. ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΠΑΛΛΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΜΕ ΒΙΟΘΕΣΙΟΜΕΤΡΟ

Η εξέταση με το φορητό αυτό ηλεκτρονικό όργανο γίνεται στο άκρο του μεγάλου δακτύλου του άκρου ποδός. Ελέγχονται οι μεγάλες εμύελες ίνες. Η μη αντίληψη δονήσεων κάτω από τα 25 Volts θεωρείται παθολογική και συσχετίζεται με μελλοντική ανάπτυξη έλκους. Ωστόσο ο ουδός αντίληψης δονήσεων αυξάνεται με την ηλικία (Boulton et al., 2004). Το βιοθεσιόμετρο εξασφαλίζει ποσοτική εκτίμηση της αισθητικότητας και βοηθά τόσο στην ανίχνευση όσο και στη διαστρωμάτωση του κινδύνου επιπλοκών της ΔΠΠ (πόνος, έλκος, ακρωτηριασμός) με υψηλή ευαισθησία αλλά χαμηλή ειδικότητα (Pambianco, Costacou, Strotmeyer & Orchard, 2011 (b)).

1.8.2. ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΟΥΔΟΥ ΑΝΤΙΛΗΨΗΣ ΔΙΑΦΟΡΑΣ ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΟΥΔΟΥ ΑΝΤΙΛΗΨΗΣ ΘΕΡΜΟΥ-ΠΟΝΟΥ

Χρησιμοποιούνται ειδικές συσκευές και ελέγχονται οι μικρές εμύελες ίνες Ad και οι μικρές αμύελες ίνες C. Η υψηλής έντασης διέγερση των υποδοχέων θερμού-ψυχρού και ιδίως των θερμοϋποδοχέων μπορεί να γίνει αντιληπτή ως πόνος. Η διαταραχή στην αντίληψη θερμού-ψυχρού συσχετίζεται με μελλοντική ανάπτυξη έλκους (Boulton et al., 2004).

Θεωρείται ότι ο έλεγχος της αντίληψης της θερμοκρασίας είναι λιγότερο αξιόπιστος από τον έλεγχο της παλλαισθησίας με αναφερόμενες αποκλίσεις μεταξύ των μετρήσεων έως και πάνω από 50% και περιορισμένη διαγνωστική αξία για χρήση σε κλινικές μελέτες. Οι συσκευές που διατίθενται στο εμπόριο για τον έλεγχο της αντίληψης της θερμοκρασίας αξιολογούν διαφορετικές φυσικές ιδιότητες και πιθανώς και διαφορετικούς υποπληθυσμούς μικρών ινών. Άλλες συσκευές αξιολογούν τη θερμότητα ως αίσθηση πόνου και τον ουδό αντίληψης του ψυχρού ενώ άλλες αξιολογούν τον ουδό διάκρισης θερμού-ψυχρού (Perkins & Bril, 2003).

Οι δύο παραπάνω μέθοδοι, γνωστές και ως μέθοδοι ποσοτικής εκτίμησης της αισθητικότητας (quantitative sensory testing- QST), εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την κινητοποίηση, την προσοχή και τη συνεργασιμότητα του εξεταζόμενου και από ανθρωπομετρικές παραμέτρους (ηλικία, φύλο, βάρος, κάπνισμα τσιγάρων, κατανάλωση αλκοόλ). Είναι ευαίσθητες στην ανίχνευση διαταραχών κατά μήκος ολόκληρης της οδού

από τα περιφερικά νεύρα ως τον εγκεφαλικό φλοιό αλλά δεν είναι ειδικές στη μελέτη της λειτουργίας των περιφερικών νεύρων. Θεωρούνται ασφαλείς, αποτελεσματικές και καθιερωμένες, αλλά δεν είναι αποδεκτές ως μοναδικό κριτήριο ορισμού της ΔΠΠ (Boulton et al., 2004).

1.8.3. ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Περιλαμβάνει το ηλεκτρονευρογράφημα (ΗΝΓ) και το ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ). Οι παράμετροι που αξιολογούνται κυρίως είναι η ταχύτητα αγωγής των νεύρων σε m/sec (velocity) και το ύψος των δυναμικών σε μV (amplitude). Μπορούν επίσης να αξιολογηθούν τα κύματα F (συνολική εκτίμηση της αντίδρομης και της ορθόδρομης αγωγής των νεύρων), ο λανθάνων χρόνος του ερεθίσματος (latency), η κατανομή των ταχυτήτων (λειτουργία νευραξόνων μικρής διαμέτρου και βραδύτερων ιών) και η ευερεθιστότητα (διαφέρει μεταξύ κινητικών και αισθητικών νευραξόνων).

Βλάβη του νευράξονα προκαλεί ελάττωση κυρίως του ύψους των δυναμικών ενώ βλάβη του ελύτρου της μυελίνης προκαλεί ελάττωση κυρίως της ταχύτητας αγωγής των νεύρων. Ως γνωστόν η ΔΠΠ χαρακτηρίζεται κυρίως από βλάβη του νευράξονα (αξονοπάθεια) και δευτερευόντως από βλάβη του ελύτρου της μυελίνης (απομυελίνωση). Οι περιφερικές αξονοπάθειες συνοδεύονται από ευρήματα συσχετιζόμενα με το μήκος του νευράξονα με πρώιμη προσβολή του γαστροκνημιαίου νεύρου (Fauci et al., 2010:2701).

Τα νεύρα που συνήθως εξετάζονται είναι: στα κάτω άκρα το γαστροκνημιαίο, το περνιαίο και το κνημιαίο και στα άνω άκρα το ωλένιο και το μέσο. Από τις παραμέτρους που αξιολογούνται κυρίως φαίνεται ότι το ύψος των δυναμικών αποτελεί το ισχυρότερο μέσο εκτίμησης των νευροπαθητικών διαταραχών. Έχει προταθεί να καθιερωθούν ως μοναδικοί δείκτες νευροπάθειας το ελαττωμένο ύψος των δυναμικών του γαστροκνημιαίου νεύρου και η ελαττωμένη ταχύτητα αγωγής του περνιαίου νεύρου γιατί αποτελούν τα πιο χαρακτηριστικά ευρήματα της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης στα πλαίσια της ΔΠΠ. (Asad, Hameed, Khan, Butt, Ahmed & Nadeem, 2009). Μάλιστα τα ευρήματα της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης του γαστροκνημιαίου νεύρου συσχετίζονται με τα ευρήματα της βιοψίας του (Veves et al., 1991).

Το γαστροκνημιαίο νεύρο εμφανίζει το πλεονέκτημα ότι τα σώματα των νευρικών κυττάρων που καταλήγουν στους νευράξονες του βρίσκονται στα γάγγλια των οπίσθιων ριζών και συνεπώς εκτός του σπονδυλικού σωλήνα. Έτσι παθολογικές καταστάσεις όπως η κήλη μεσοσπονδύλιου δίσκου και το σύνδρομο στενού σπονδυλικού σωλήνα δεν επηρεάζουν μηχανικά τους νευράξονες του άρα και τα αποτελέσματα της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης του. Απεναντίας, τα αποτελέσματα αυτά επηρεάζονται από τοπικές παθολογικές καταστάσεις του νεύρου (για παράδειγμα σύνδρομο παγίδευσης) αλλά αυτές είναι σπάνιες, προκύπτουν από το ιστορικό του εξεταζόμενου και προκαλούν ασυμμετρία στα αποτελέσματα της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης του (NeuroMetrix, 2013).

Ως γενικός κανόνας σχετικά με την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης ισχύει ότι θεωρούνται παθολογικές οι τιμές που απέχουν περισσότερο από τρεις σταθερές αποκλίσεις (± 3 SD-standard deviation) πάνω και κάτω από τη μέση τιμή αναφοράς.

Από μελέτη σε υγιή άτομα ηλικίας 20-40 ετών προσδιορίστηκαν οι παρακάτω φυσιολογικές τιμές για το γαστροκνημιαίο νεύρο: ύψος δυναμικών 6,8-17,2 μV και ταχύτητα αγωγής 45,1-55,3 m/sec (Moghtaderi, Bakhshipour & Rashidi, 2006).

Παράγοντες που επηρεάζουν τα αποτελέσματα της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης είναι: α) η ηλικία, β) το ύψος, γ) η θερμοκρασία του δέρματος, δ) το επίπεδο της γλυκαιμικής ρύθμισης και ε) το φύλο.

Η ηλικία, σύμφωνα με ορισμένες μελέτες αλλά όχι με όλες, συσχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την ταχύτητα αγωγής των νεύρων και με το ύψος των δυναμικών: αύξηση της ηλικίας κατά ένα έτος συνεπάγεται μείωση της ταχύτητας αγωγής των νεύρων κατά 0,09 m/sec (Trojaborg W., Moon, Andersen & Trojaborg N., 1992).

Το ύψος αποτελεί δείκτη του μήκους των νευραξόνων και συσχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την ταχύτητα αγωγής των νεύρων: αύξηση του ύψους κατά 10 mm συνεπάγεται μείωση της ταχύτητας αγωγής των νεύρων κατά 0,015 m/sec. Αυτή η συσχέτιση παρατηρήθηκε κατ' εξοχήν στο γαστροκνημιαίο νεύρο, το μακρύτερο αισθητικό νεύρο, αλλά δεν παρατηρήθηκε σε όλα τα νεύρα. Παραδόξως στις ηλικίες 25-34

ετών η αύξηση του ύψους κατά 1 m συνοδεύτηκε από αύξηση της ταχύτητας αγωγής των νεύρων κατά 0,34 m/sec (Trojaborg et al., 1992).

Ειδικά για το γαστροκνημιαίο νεύρο έχει διαπιστωθεί ότι το ύψος επιδρά περισσότερο από την ηλικία στην ταχύτητα αγωγής και στο ύψος των δυναμικών. (Hyllienmark et al., 1995).

Η θερμοκρασία συσχετίζεται ευθέως ανάλογα με την ταχύτητα αγωγής των νεύρων και με το ύψος των δυναμικών: αύξηση της θερμοκρασίας κατά 1°C συνεπάγεται αύξηση του ύψους των δυναμικών κατά 0,3 μ V. Ωστόσο παρατηρήθηκε και αύξηση του ύψους των δυναμικών μετά από ελάττωση της θερμοκρασίας (Trojaborg et al., 1992).

Η αυξημένη HbA1c συσχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την ταχύτητα αγωγής των νεύρων και με το ύψος των δυναμικών. Φαίνεται ότι επηρεάζει περισσότερο την αγωγιμότητα των κινητικών νεύρων και λιγότερο την αγωγιμότητα των αισθητικών νεύρων (THE DCCT RESEARCH GROUP, 1988). Ειδικά για το γαστροκνημιαίο νεύρο έχει διαπιστωθεί ότι η λειτουργικότητά του συσχετίζεται ισχυρότερα με την τελευταία τιμή της HbA1c (μεταβολικός έλεγχος τελευταίων τριών μηνών) και όχι με το μέσο όρο των τελευταίων τεσσάρων τιμών της HbA1c (μεταβολικός έλεγχος τελευταίου έτους) ή με το μεταβολικό έλεγχο των τελευταίων ετών (Hyllienmark et al., 1995). Αναφέρεται αύξηση της ταχύτητας αγωγής των νεύρων κατά 1,3 m/sec για κάθε ελάττωση της HbA1c κατά 1% (Boulton et al., 2004).

Ορισμένοι ερευνητές διαπίστωσαν μεγαλύτερη ταχύτητα αγωγής των νεύρων και μεγαλύτερο ύψος των δυναμικών στις γυναίκες έναντι των ανδρών. Η παχύτερη στιβάδα του υποδόριου λίπους των γυναικών με τη μεγαλύτερη αγωγιμότητα που εξασφαλίζει θα μπορούσε να ερμηνεύσει τη διαφορά στο ύψος των δυναμικών (Trojaborg et al., 1992). Επίσης διαφορές στο ύψος μεταξύ ανδρών και γυναικών θα μπορούσαν ίσως να ερμηνεύσουν διαφορές στην ταχύτητα αγωγής των νεύρων.

Γενικά κατά την εξέλιξη της ΔΠΠ υπάρχει ελάττωση της ταχύτητας αγωγής των νεύρων κατά περίπου 0,5 m/sec ανά έτος και ελάττωση του ύψους των δυναμικών κατά περίπου 5% ανά έτος (Boulton et al., 2004).

Τα αποτελέσματα της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης ενδέχεται να επηρεαστούν και από παροδικά εμφανιζόμενους παράγοντες: η αυξημένη ωσμωτικότητα του διάμεσου

ιστού στα πλαίσια βραχείας υπεργλυκαιμίας μπορεί να ευθύνεται για «μεταβολική επιβράδυνση της αγωγιμότητας των νεύρων» χωρίς να συνυπάρχουν δομικές διαταραχές των νεύρων (Moghtaderi et al., 2006).

Είναι γενικά αποδεκτό ότι η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη αποτελεί την πιο αντικειμενική, ευαίσθητη, αξιόπιστη και αναπαραγωγίμη ποσοτική μέθοδο εκτίμησης των μεγάλων εμμύελων ινών και προτείνεται από πολλές επιστημονικές εταιρείες ειδικών ως χρυσό πρότυπο αναφοράς για τη διάγνωση της ΔΠΠ, ακόμη και των υποκλινικών μορφών της, την εκτίμηση της σοβαρότητάς της και την παρακολούθηση της εξέλιξής της. Τα ευρήματά της συσχετίζονται με την κλινική αλλά και την ιστοπαθολογική εικόνα της ΔΠΠ. Συμβάλλει στον αποκλεισμό αιτίων νευροπάθειας εκτός του ΣΔ και στον εντοπισμό νευροπαθειών που μπορεί να συνυπάρχουν με τη ΔΠΠ, όπως τα σύνδρομα παγίδευσης και η χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια. Είναι η μέθοδος με το μικρότερο βαθμό αποκλίσεων των αποτελεσμάτων συγκριτικά με όλες τις μεθόδους διάγνωσης της ΔΠΠ (Perkins & Bril, 2003).

Ωστόσο η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη είναι δαπανηρή, χρονοβόρα, μπορεί να προκαλέσει αίσθημα δυσφορίας στον εξεταζόμενο, δεν είναι κατά κανόνα εύκολα προσβάσιμη ως διαγνωστική μέθοδος ρουτίνας γιατί γίνεται σε εξειδικευμένα εργαστήρια, τα αποτελέσματά της πρέπει να αξιολογούνται από εξειδικευμένο προσωπικό (Νευρολόγοι, Νευροφυσιολόγοι) και υστερεί στον εντοπισμό των ατόμων με νευροπάθεια των μικρών ινών (Perkins & Bril, 2003).

1.8.4. ΒΙΟΨΙΑ ΝΕΥΡΟΥ

Χρησιμοποιείται συνήθως σε περιπτώσεις με διαγνωστικά προβλήματα κυρίως για τον αποκλεισμό διαγνώσεων όπως οι αγγειίτιδες. Είναι επεμβατική μέθοδος με πιθανές επιπλοκές τη λοίμωξη, τον πόνο και το αισθητικό έλλειμμα. Το γαστροκνημιαίο νεύρο βρίσκεται σε ιδανική ανατομική θέση για βιοψία γιατί αποτελεί νεύρο του περιφερικού τμήματος του κάτω άκρου και προσβάλλεται πρώιμα κατά την εξέλιξη της ΔΠΠ (Perkins & Bril, 2003).

Περισσότερες λεπτομέρειες για τη βιοψία νεύρου παρατέθηκαν παραπάνω στο κεφάλαιο «Παθολογική Ανατομική».

1.8.5. ΒΙΟΨΙΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Χρησιμοποιείται κυρίως για τη μελέτη των μικρών ιών που προσβάλλονται πρώιμα κατά την εξέλιξη της ΔΠΠ. Υπολογίζεται ο αριθμός των ενδοεπιδερμικών νευρικών ιών (intraepidermal nerve fibers-IENF) ανά χιλιοστό τομής (IENF/mm) και η πυκνότητα των νευρικών ιών των ιδρωτοποιών αδένων. Είναι επεμβατική μέθοδος με πιθανές επιπλοκές τη λοίμωξη και τον πόνο. Η πυκνότητα των νευρικών ιών συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της ΔΠΠ και η ενδεχόμενη αύξησή της σε μεταγενέστερη βιοψία πιθανώς αποτελεί δείκτη αναγέννησης των περιφερικών νεύρων και δείκτη προστασίας από την ανάπτυξη επιπλοκών (Perkins & Bril, 2003).

Περισσότερες λεπτομέρειες για τη βιοψία δέρματος παρατέθηκαν παραπάνω στο κεφάλαιο «Παθολογική Ανατομική».

1.8.6. ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΝΕΥΡΩΝ ΤΟΥ ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΧΙΤΩΝΑ ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ

Πρόκειται για μη επεμβατική μέθοδο in vivo μελέτης των νεύρων χωρίς την ανάγκη βιοψίας, που χρησιμοποιήθηκε σε περιπτώσεις ΔΠΠ, ιδιοπαθούς νευροπάθειας των μικρών ιών και νόσου του Fabry. Χαρακτηρίζεται από υψηλή επαναληψιμότητα, ευαισθησία και ειδικότητα. Η πυκνότητα των νευρικών ιών του κερατοειδούς συσχετίζεται με την ελάττωση της πυκνότητας των IENF και τη σοβαρότητα της ΔΠΠ, ενώ αυξάνεται μετά από μεταμόσχευση παγκρέατος (Malik et al., 2011).

1.8.7. IN VIVO ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΟΚΝΗΜΙΑΙΟΥ ΝΕΥΡΟΥ

Περιλαμβάνει μέτρηση της ενδονεύριας μερικής πίεσης του οξυγόνου και μελέτη των επινεύριων μικροαγγείων με φωτογράφιση και αγγειογραφία. Πρόσφατα εφαρμόστηκε φασματοφωτομετρική μέθοδος μελέτης της αιματικής ροής και του κορεσμού οξυγόνου του νεύρου (Boulton et al., 2004).

1.8.8. ΑΝΤΑΝΑΚΛΑΣΤΙΚΟ ΝΕΥΡΟΥ-ΑΞΟΝΑ

Η διέγερση των αλγαισθητικών νευρικών ινών C οδηγεί σε ταυτόχρονη διέγερση παρακείμενων νευρικών ινών C οι οποίες προκαλούν την παραγωγή αγγειοδιασταλτικών ουσιών. Πρόκειται για προστατευτικό μηχανισμό πρόκλησης υπεραιμίας σε συνθήκες στρες (κάκωση, λοίμωξη). Η νευροαγγειακή αυτή απάντηση είναι ελαττωμένη σε άτομα με ΔΠΠ την οποία ανιχνεύει με ικανοποιητική ευαισθησία και ειδικότητα (Malik et al., 2011).

1.8.9. LASER DOPPLER ΡΟΟΜΕΤΡΙΑ

Εκτιμά την επαγόμενη από θερμότητα αγγειοδιαστολή η οποία ελαττώνεται σε άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 με ή χωρίς ΔΠΠ, ενώ είναι παραδόξως φυσιολογική σε άτομα με ΣΔ τύπου 1 (Malik et al., 2011).

1.8.10. ΠΡΟΚΛΗΤΑ ΔΥΝΑΜΙΚΑ ΣΥΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΝΤΙΛΗΨΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ

Εξετάζονται τα προκλητά δυναμικά που εκλύονται κατόπιν ηλεκτρικής διέγερσης του δέρματος. Σε άτομα με ΣΔ και απουσία παθολογικών ευρημάτων από την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη παρατηρήθηκε παράταση του λανθάνοντα χρόνου διέγερσης και ελάττωση του ύψους των δυναμικών (Malik et al., 2011).

Οι τρεις προηγούμενες μέθοδοι χρειάζεται να αξιολογηθούν περισσότερο σε βάθος χρόνου και να συγκριθούν με καθιερωμένες μεθόδους διερεύνησης της ΔΠΠ πριν γενικευθεί η χρήση τους (Malik et al., 2011).

1.8.11. ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ (SYMPATHETIC SKIN RESPONSE-SSR)

Οι ιδρωτοποιοί αδένες νευρώνονται από ιδρωτοκινητικές αμύελες ίνες C, η διαταραχή των οποίων προκαλεί ξηροδερμία και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης έλκους στα κάτω άκρα. Η SSR εκτιμά τη λειτουργία των μικρών ιών και προβλέπει τον παραπάνω κίνδυνο, ενώ συμβάλλει και στη διάγνωση της νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (Malik et al., 2011).

1.8.12. ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΝΤΑΝΑΚΛΑΣΤΙΚΟΥ ΙΔΡΩΤΟΚΙΝΗΤΙΚΟΥ ΑΞΟΝΑ (QUANTITATIVE SUDOMOTOR AXON REFLEX-QSART)

Εκτιμά την ιδρωτοκινητική λειτουργία μέσω της επαγόμενης από την ακετυλοχολίνη εφίδρωσης. Εμφανίζει υψηλή ευαισθησία στην ανίχνευση της νευροπάθειας των μικρών ιών και φαίνεται να υπερτερεί της SSR στην ανίχνευση της πρώιμης νευροπάθειας (Malik et al., 2011).

1.9. ΔΙΑΓΝΩΣΗ-ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Το 1988 μία ομάδα Διαβητολόγων και Νευρολόγων στο San Antonio του Τέξας των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής όρισαν τη ΔΠΠ και πρότειναν κριτήρια για τη διάγνωσή της. Καθορίστηκαν πέντε κατηγορίες παραμέτρων: α) συμπτωματολογία, β) σημειολογία, γ) ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, δ) μέθοδοι ποσοτικής εκτίμησης της αισθητικότητας, ε) μέθοδοι εκτίμησης της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Για τη διάγνωση της ΔΠΠ χρειάζεται τουλάχιστον ένα στοιχείο από κάθε κατηγορία. Η βιοψία νεύρου δεν προτείνεται ως διαγνωστικό εργαλείο ρουτίνας και ο ρόλος της περιορίζεται σε μελέτες της αιτιοπαθογένειας της ΔΠΠ και του μηχανισμού δράσης θεραπευτικών παραγόντων. Ταξινόμηση της ΔΠΠ γίνεται σε κατηγορία I (απουσία συμπτωμάτων και σημείων), σε κατηγορία II (παρουσία συμπτωμάτων και/ή σημείων) και σε υποκατηγορίες ανάλογα με τα ευρήματα των εργαστηριακών μεθόδων, αλλά προτείνεται μόνο για ερευνητικούς σκοπούς (San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy, 1988).

Το 2005 η Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας, η Αμερικανική Εταιρεία Ηλεκτροδιαγνωστικής Ιατρικής και η Αμερικανική Ακαδημία Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης συνεκτίμησαν τα κλινικά και τα εργαστηριακά κριτήρια διάγνωσης της ΔΠΠ και κατέληξαν στα παρακάτω συμπεράσματα: α) τα συμπτώματα έχουν χαμηλότερη διαγνωστική ακρίβεια συγκρινόμενα με τα σημεία, β) η περιφερική εντόπιση και η συμμετρικότητα των διαταραχών θεωρούνται απαραίτητα στοιχεία για τη διάγνωση, γ) ένα μεμονωμένο σημείο έχει χαμηλότερη ευαισθησία από δύο ή περισσότερα σημεία, δ) οι μέθοδοι ποσοτικής εκτίμησης της αισθητικότητας έχουν υψηλή μεταβλητότητα, χαμηλή επαναληψιμότητα και υστερούν σε διαγνωστική ακρίβεια, ε) για την ηλεκτροφυσιολογική επιβεβαίωση της ΔΠΠ απαιτούνται παθολογικές μετρήσεις σε δύο τουλάχιστο νεύρα από τα οποία το ένα να είναι το γαστροκνημιαίο, στ) ο συνδυασμός συμπτωμάτων, σημείων και παθολογικών ηλεκτροφυσιολογικών ευρημάτων παρέχει την ακριβέστερη διάγνωση της ΔΠΠ (England, Gronseth, Franklin, Miller, Asbury, Carter, Cohen, Fisher, Howard, Kinsella, Latov, Lewis, Low & Summer, 2005).

Το 2009 στο Τορόντο του Καναδά μια ομάδα ειδικών ασχολήθηκε με τον ορισμό, τα διαγνωστικά κριτήρια και τις μεθόδους εκτίμησης της σοβαρότητας της ΔΠΠ. Προτάθηκε η διάκριση σε τυπική και σε άτυπη μορφή. Η τυπική μορφή είναι αυτή που περιγράφηκε στα προηγούμενα κεφάλαια. Η άτυπη μορφή μπορεί να εμφανίζεται με οξεία, υποξεία ή χρόνια συμπτωματολογία και να ακολουθεί πορεία μονοφασική ή με εξάρσεις και υφέσεις. Έχει συσχετιστεί με ανεπαρκή διόρθωση της υπεργλυκαιμίας (νευροπαθητική καχεξία) αλλά και με ταχεία διόρθωση της υπεργλυκαιμίας (ινσουλινική νευρίτιδα). Μπορεί να συνοδεύεται από απώλεια βάρους, ήπια αισθητική έκπτωση με καυσαλγίες και αλλοδυνία, με ή χωρίς μυϊκή αδυναμία. Τα συμπτώματα βελτιώνονται με την κατάλληλη θεραπεία και με την πάροδο του χρόνου μπορούν να εξαλειφθούν. Η συνύπαρξη αμφιβληστροειδοπάθειας και νεφροπάθειας δεν είναι συχνή, ενώ οι ηλεκτροφυσιολογικές διαταραχές, όταν υπάρχουν, είναι ήπιες. Στη βιοψία νεύρου αναφέρονται λεμφοκυτταρικές διηθήσεις που παραπέμπουν σε φλεγμονώδη-ανοσολογική παθογένεια. Τέλος, η ΔΠΠ ταξινομήθηκε με βάση τα διαγνωστικά κριτήρια ως εξής: α) δυνατή (possible): παρουσία συμπτωμάτων ή σημείων, β) πιθανή (probable): παρουσία συμπτωμάτων και σημείων, γ) επιβεβαιωμένη (confirmed): παθολογική ηλεκτροφυσιολογική μελέτη και σύμπτωμα/συμπτώματα ή σημείο/σημεία, δ) υποκλινική (subclinical): απουσία συμπτωμάτων, απουσία σημείων και παθολογική ηλεκτροφυσιολογική μελέτη (Dyck, Albers, Andersen, Arezzo, Biessels, Bril, Feldman, Litchy, O'Brien & Russell, 2011).

Πρόσφατα έχει προταθεί και η ενσωμάτωση της νευροπάθειας των μικρών ινών (small fibre neuropathy-SFN) στη διαδικασία ορισμού και διάγνωσης της ΔΠΠ. Στις περιπτώσεις που τα ευρήματα της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης είναι φυσιολογικά προτείνεται έλεγχος για πιθανή ύπαρξη νευροπάθειας των μικρών ινών με τις σχετικές μεθόδους που περιγράφηκαν παραπάνω στο κεφάλαιο του εργαστηριακού ελέγχου. Συνοπτικά προτάθηκε η εξής ταξινόμηση της SFN: α) δυνατή (possible): παρουσία συμμετρικών συμπτωμάτων και/ή σημείων βλάβης των μικρών ινών, β) πιθανή (probable): παρουσία συμπτωμάτων και σημείων με φυσιολογική ή παθολογική ηλεκτροφυσιολογική μελέτη του γαστροκνημιαίου νεύρου, γ) οριστική (definite): παρουσία συμπτωμάτων και σημείων με φυσιολογική ή παθολογική ηλεκτροφυσιολογική μελέτη του γαστροκνημιαίου νεύρου και/ή παθολογική ποσοτική εκτίμηση της αισθητικότητας (ουδός αντίληψης διαφοράς θερμοκρασίας) και ελαττωμένη πυκνότητα των IENF στη βιοψία δέρματος (Malik et al., 2011).

Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας έλεγχος για ανίχνευση ΔΠΠ πρέπει να γίνεται ανά έτος σε κάθε άτομο με ΣΔ τύπου 1 διάρκειας τουλάχιστον πέντε ετών και σε κάθε άτομο με ΣΔ τύπου 2 από τη στιγμή της διάγνωσης.

Εκτός από την αναζήτηση των σχετικών συμπτωμάτων ο έλεγχος περιλαμβάνει και τα παρακάτω: α) εξέταση των Αχίλλειων αντανακλαστικών, β) εξέταση της αντίληψης του πόνου με νυγμό καρφίδας, γ) εξέταση της αντίληψης της θερμοκρασίας με ειδική ράβδο μεταλλική στη μία άκρη και πλαστική στην άλλη άκρη, δ) εξέταση της παλλαισθησίας με διαπασών 128Hz, ε) της αντίληψης της πίεσης με μονοϊνίδιο Semmes-Weinstein των 10g. Τονίζεται η ανάγκη λεπτομερούς εξέτασης των κάτω άκρων με ιδιαίτερη έμφαση στην παρουσία τύλων, ελκών, λοιμώξεων και παραμορφώσεων (Boulton et al., 2005), αλλά και η ανάγκη λεπτομερούς εξέτασης των υποδημάτων του ατόμου με ΣΔ (σκληρά και στενά υποδήματα, προέχουσες ραφές, ξένα σώματα).

Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην εκπαίδευση του ατόμου με ΣΔ σχετικά με τον καθημερινό αυτοέλεγχο και τη σωστή περιποίηση των άκρων ποδών.

1.10. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της ΔΠΠ είναι κλινική και εξ' αποκλεισμού καθώς δεν υπάρχουν παθογνωμονικά διαγνωστικά κριτήρια. Η συνύπαρξη διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και/ή διαβητικής νεφροπάθειας ενισχύει την πιθανότητα ύπαρξης ΔΠΠ. Η οξεία εισβολή, η ταχεία εξέλιξη, η υπεροχή κινητικών έναντι αισθητικών ελλειμμάτων, η ασυμμετρία των συμπτωμάτων/σημείων, η κεντρική εντόπιση των συμπτωμάτων/σημείων, η προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος, η βραχεία διάρκεια του ΣΔ, η μακροχρόνια καλή γλυκαιμική ρύθμιση, το ατομικό ιστορικό νεοπλασίας, το οικογενειακό ιστορικό νευροπάθειας και η συνύπαρξη άλλων συστηματικών παθήσεων θέτουν τη διάγνωση της ΔΠΠ υπό αμφισβήτηση.

Η διαφορική διάγνωση της ΔΠΠ περιλαμβάνει τα παρακάτω (Mendell & Sahenk, 2003 , UPTODATE. 2014):

α) Μεταβολικές παθήσεις: χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ανεπάρκεια βιταμινών Β1/Β6/Β12/φυλλικού οξέος, υποθυρεοειδισμός, οξεία διαλείπουσα πορφυρία, αμυλοείδωση.

β) Τοξικοί παράγοντες: αλκοόλ, φάρμακα (ισονιαζίδη, βινκριστίνη, χλωραμβουκίλη, νιτροφουραντοΐνη) , βάρεια μέταλλα.

γ) Συστηματικές παθήσεις: σαρκοείδωση, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα, οζώδης πολυαρτηρίτιδα.

δ) Λοιμώξεις: σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS), λέπρα, νόσος Lyme.

ε) Νεοπλασίες- Αιματολογικές παθήσεις: λευχαιμία, λέμφωμα, παραπρωτεϊναιμία, παρανεοπλασματικά σύνδρομα (βρογχογενές καρκίνωμα).

στ) Κινητικές νευροπάθειες: σύνδρομο Guillain-Barré, βαρεία μυασθένεια.

ζ) Αυτόνομες νευροπάθειες: σύνδρομο Shy-Drager, σύνδρομο Riley-Day.

η) Πολυνευροπάθειες: νόσος Charcot-Marie-Tooth, νόσος Refsum, χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια.

θ) Άλλες παθήσεις: κήλη μεσοσπονδύλιου δίσκου, σύνδρομο στενού σπονδυλικού σωλήνα, περιφερική αρτηριοπάθεια (διαλείπουσα χωλότητα), σύνδρομο παγίδευσης νεύρου (σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, σύνδρομο ταρσιαίου σωλήνα), πελματιαία περιτονίτιδα, ρευματική πολυμυαλγία/κροταφική αρτηρίτιδα, κατάθλιψη, υστερία.

1.11. ΠΡΟΛΗΨΗ-ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία της ΔΠΠ περιλαμβάνει το τετράπτυχο: α) γλυκαιμική ρύθμιση, β) έλεγχος και φροντίδα των κάτω άκρων, γ) αντιμετώπιση του πόνου (συμπτωματική θεραπεία), δ) αιτιοπαθογενετική θεραπεία (UPTODATE. 2014).

Η γλυκαιμική ρύθμιση, πρώιμη, εντατική και μακροχρόνια, μπορεί να οδηγήσει σε ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης ΔΠΠ αλλά και σε βελτίωση τόσο της συμπτωματολογίας όσο και της σημειολογίας της ήδη υπάρχουσας ΔΠΠ. Ωστόσο η συμπτωματική ΔΠΠ είναι μη αναστρέψιμη κάτι που καθιστά ιδιαίτερα σημαντικό το ρόλο της πρόληψης και της πολυπαραγοντικής παρέμβασης (έλεγχος δυσλιπιδαιμίας και αρτηριακής υπέρτασης, αποφυγή ή διακοπή καπνίσματος τσιγάρων, αποφυγή υπερβολικής κατανάλωσης οινοπνεύματος). Τονίζεται επίσης η αναγκαιότητα αποφυγής έντονων αυξομειώσεων των τιμών της γλυκόζης του αίματος.

Ο έλεγχος και η φροντίδα των κάτω άκρων πρέπει να γίνεται καθημερινά από το άτομο με ΣΔ και τακτικά από τον ιατρό ή άλλο ειδικό όπως για παράδειγμα Ποδολόγο, με περαιτέρω εντατικοποίηση στην περίπτωση που διαγνωσθεί ΔΠΠ.

Τα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν στην αντιμετώπιση του πόνου της ΔΠΠ ανήκουν στις παρακάτω κατηγορίες:

α) αντικαταθλιπτικά: 1) τρικυκλικά (αμιτριπτυλίνη, ιμιπραμίνη, νορτριπτυλίνη), 2) εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης-SNRIs (βενλαφαξίνη, ντουλοξετίνη).

β) αντιεπιληπτικά: (βαλπροϊκό νάτριο, καρβαμαζεπίνη, γκαμπαπεντίνη, πρεγκαμπαλίνη).

γ) οπιοειδή (τραμαδόλη, οξυκωδώνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης).

δ) καψαϊκίνη (σε μορφή κρέμας).

ε) αναισθητικά (λιδοκαΐνη σε μορφή αυτοκόλλητου).

στ) α-λιποϊκό οξύ.

ζ) ακετυλο-L-καρνιτίνη.

η) δινιτρικός ισοσορβίτης (σε μορφή τοπικού εκνεφώματος).

Εκτός από τα παραπάνω φάρμακα στην αντιμετώπιση του πόνου της ΔΠΠ χρησιμοποιήθηκαν η διαδερμική ηλεκτρική διέγερση των νεύρων (TENS), ο βελονισμός, η διέγερση του νωτιαίου μυελού με εμφύτευση ειδικών συσκευών και η χειρουργική αποσυμπίεση των περιφερικών νεύρων (Veves et al., 2008).

Με βάση το σχετικό αλγόριθμο της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (2005) μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μονοθεραπεία κατά σειρά: α) τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά με κύριο εκπρόσωπο την αμιτριπτυλίνη (25-150 mg ημερησίως) και συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ξηροστομία, υπνηλία και κατακράτηση ούρων, β) αντιεπιληπτικά με κύριο εκπρόσωπο την γκαμπαπεντίνη (300-1800 mg ημερησίως) και συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες υπνηλία, ζάλη και αταξία, γ) οπιοειδή με κύριο εκπρόσωπο την τραμαδόλη (μέση ημερήσια δόση 210 mg) και συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ναυτία, δυσκοιλιότητα, κεφαλαλγία και υπνηλία. Σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να χρησιμοποιηθεί συνδυασμός φαρμάκων όπως για παράδειγμα ένα αντικαταθλιπτικό και ένα αντιεπιληπτικό ή να γίνει παραπομπή σε ειδικά ιατρεία πόνου (UPTODATE. 2014).

Με βάση την Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας (2011) τα φάρμακα και οι μη φαρμακευτικές μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν στην αντιμετώπιση του πόνου της ΔΠΠ κατατάσσονται σε τρεις κατηγορίες (UPTODATE. 2014):

α) αποτελεσματικά (πρεγκαμπαλίνη 300-600 mg ημερησίως).

β) πιθανώς αποτελεσματικά (γκαμπαπεντίνη 900-3600 mg ημερησίως, βαλπροϊκό νάτριο 500-1200 mg ημερησίως, αμιτριπτυλίνη 25-100 mg ημερησίως, ντουλοξετίνη 60-120 mg ημερησίως, βενλαφαξίνη 75-225 mg ημερησίως, τραμαδόλη 210 mg ημερησίως,

οξυκωδόνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης μέση δόση 37 mg ημερησίως και μέγιστη δόση 120 mg ημερησίως, καψαϊκίνη σε μορφή κρέμας 0,075% ανά εξάωρο, δινιτρικός ισοσορβίτης σε μορφή τοπικού εκνεφώματος και διαδερμική ηλεκτρική διέγερση των νεύρων).

γ) δυνητικώς αποτελεσματικά (λιδοκαΐνη σε μορφή αυτοκόλλητου).

Η πρεγκαμπαλίνη παρουσιάζει δομική ομοιότητα με την γκαμπαπεντίνη και δρα ως προσυναπτικός αναστολέας της έκλυσης διεγερτικών νευροδιαβιβαστών όπως το γλουταμικό, η ουσία P και το πεπτίδιο που συσχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (calcitonin gene-related peptide-CGRP). Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της πρεγκαμπαλίνης είναι η ζάλη, η υπνηλία και το περιφερικό οίδημα, ενώ αναφέρονται και ίλιγγος, διαταραχή συντονισμού των κινήσεων, αταξία, διπλωπία, θολή όραση, καταστολή και σύγχυση (UPTODATE. 2014).

Προς την κατεύθυνση της αιτιοπαθογενετικής θεραπείας της ΔΠΠ χρησιμοποιήθηκαν τα παρακάτω (Boulton et al., 2005 , Καραμήτσος, 2009:528-529 , UPTODATE. 2014):

α) αναστολείς αναγωγής της αλδόζης: τολρεστάτη (αποσύρθηκε λόγω ηπατοτοξικότητας), επαλρεστάτη (κυκλοφορεί στην Ιαπωνία), φινταρεστάτη και ρανιρεστάτη (αξιολογούνται σε μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη).

β) αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες: αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, ανάλογα προσταγλανδινών.

γ) αναστολείς μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης: αμινογουανιδίνη (αποσύρθηκε).

δ) αναστολείς πρωτεϊνικής κινάσης C: ρουμποξυσταυρίνη (αξιολογείται σε μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη).

ε) νευροτροφικοί παράγοντες: C-πεπτίδιο, αυξητικός παράγοντας των νεύρων (nerve growth factor-NGF) και ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας (insulin-like growth factor-IGF).

στ) αντιοξειδωτικοί παράγοντες: α-λιποϊκό οξύ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΚΛΙΝΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗΣ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ

Τα διαγνωστικά κριτήρια του San Antonio (1988), της Αμερικανικής Ακαδημίας Νευρολογίας (2005) και του Τορόντο (2009) δεν είναι ιδιαίτερα εφαρμόσιμα στην καθημερινή κλινική πρακτική λόγω του ότι συμπεριλαμβάνουν την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη και τις μεθόδους ποσοτικής εκτίμησης της αισθητικότητας. Κατά καιρούς προτάθηκαν διάφορα πρωτόκολλα ελέγχου της ΔΠΠ τα οποία επικεντρώθηκαν στην εκτίμηση της συμπτωματολογίας και ιδίως της σημειολογίας. Θα αναλυθούν δύο από αυτά, τα οποία αποτελούν και το αντικείμενο της παρούσας εργασίας, το United Kingdom Screening Test (Young et al., 1993) και το Michigan Neuropathy Screening Instrument (Feldman, Stevens, Thomas, Brown, Canal & Greene, 1994).

2.1. UNITED KINGDOM SCREENING TEST (UK)

Το πρωτόκολλο αυτό (Young et al., 1993) εφαρμόστηκε σε Διαβητολογικά Κέντρα Νοσοκομείων της Αγγλίας για τη μελέτη 6487 ατόμων με ΣΔ τύπου 1 και τύπου 2, με σκοπό την εκτίμηση του επιπολασμού της ΔΠΠ και τη συσχέτισή του με την ηλικία και τη διάρκεια του ΣΔ. Η εκτίμηση του επιπολασμού της ΔΠΠ κρίθηκε χρήσιμη κυρίως για την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης νευροπαθητικού έλκους. Χρησιμοποιήθηκε ερωτηματολόγιο για την καταγραφή της συμπτωματολογίας (Neuropathy Symptom Score-NSS) και έγινε κλινική εξέταση για την καταγραφή της σημειολογίας (Neuropathy Disability Score-NDS). Παρακάτω γίνεται συνοπτική περιγραφή των NSS και NDS και του τρόπου βαθμολόγησής τους.

2.1.1. Neuropathy Symptom Score (NSS)

Το NSS περιλαμβάνει τα παρακάτω:

α) Περιγραφή των συμπτωμάτων:

1) καυσαλγίες, αιμωδίες, μυρμηκιάσεις : 2 βαθμοί.

2) κόπωση, κράμπες, πόνος : 1 βαθμός.

Μέγιστη βαθμολογία: 2 βαθμοί.

β) Εντόπιση των συμπτωμάτων:

1) άκροι πόδες: 2 βαθμοί, 2) γαστροκνημίες: 1 βαθμός, 3) άλλη εντόπιση:

0 βαθμός.

Μέγιστη βαθμολογία: 2 βαθμοί.

γ) Νυκτερινή αφύπνιση λόγω συμπτωμάτων:

1) ναι: 1 βαθμός, 2) όχι: 0 βαθμός.

Μέγιστη βαθμολογία: 1 βαθμός.

δ) Χρονική εμφάνιση των συμπτωμάτων:

1) επιδείνωση κατά τη νύκτα: 2 βαθμοί, 2) παρουσία κατά τη διάρκεια της ημέρας

και της νύκτας: 1 βαθμός, 3) παρουσία μόνο κατά τη διάρκεια της ημέρας: 0

βαθμός.

Μέγιστη βαθμολογία: 2 βαθμοί.

ε) Συνθήκες ανακούφισης των συμπτωμάτων:

1) κατά τη βάδιση: 2 βαθμοί, 2) σε όρθια θέση: 1 βαθμός, 3) καθιστός ή

ξαπλωμένος ή καμία ανακούφιση με οποιαδήποτε συνθήκη: 0 βαθμός.

Μέγιστη βαθμολογία: 2 βαθμοί.

Κλίμακα βαθμολόγησης συμπτωμάτων (NSS):

0-2 βαθμοί: Απουσία νευροπάθειας.

3-4 βαθμοί: Ήπια νευροπάθεια.

5-6 βαθμοί: Μέτρια νευροπάθεια.

7-9 βαθμοί: Σοβαρή νευροπάθεια.

2.1.2. Neuropathy Disability Score (NDS)

Το NDS περιλαμβάνει τα παρακάτω:

α) Αχίλλεια αντανακλαστικά:

1) απόντα: 2 βαθμοί, 2) παρόντα με ενίσχυση: 1 βαθμός, 3) παρόντα: 0 βαθμός.

β) Αντίληψη της παλλαισθησίας:

1) απύσα ή ελαττωμένη: 1 βαθμός, 2) παρούσα: 0 βαθμός.

γ) Αντίληψη του πόνου με νυγμό καρφίδας:

1) απύσα ή ελαττωμένη: 1 βαθμός, 2) παρούσα: 0 βαθμός.

δ) Αντίληψη της θερμοκρασίας:

1) απύσα ή ελαττωμένη: 1 βαθμός, 2) παρούσα: 0 βαθμός.

Μέγιστη βαθμολογία: 5 βαθμοί για κάθε πλευρά.

Συνολική μέγιστη βαθμολογία: 10 βαθμοί.

Κλίμακα βαθμολόγησης σημείων (NDS):

0-2 βαθμοί: Απουσία νευροπάθειας.

3-5 βαθμοί: Ήπια νευροπάθεια.

6-8 βαθμοί: Μέτρια νευροπάθεια.

9-10 βαθμοί: Σοβαρή νευροπάθεια.

Για τη διάγνωση της ΔΠΠ απαιτούνται:

α) $NDS \geq 6$ και οποιοδήποτε NSS ή β) $NDS \geq 3$ και $NSS \geq 5$.

Φαίνεται ότι για τη διάγνωση της ΔΠΠ προκρίνεται η σημειολογία έναντι της συμπτωματολογίας.

Η παρουσία ήπιας σημειολογίας ($NDS \geq 3$) με ή χωρίς ήπια συμπτωματολογία ($NSS \geq 3$) δεν θεωρείται επαρκής για τη διάγνωση της ΔΠΠ γιατί μπορούν να διαπιστωθούν και σε υγιή πληθυσμό (χωρίς ΣΔ) με την πρόοδο της ηλικίας. Για παράδειγμα η απουσία των Αχίλλειων αντανακλαστικών μόνο (φαινόμενο αρκετά συχνό σε υγιή άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 65-70 ετών) συνεπάγεται $NDS=4$.

Ενίσχυση των Αχίλλειων αντανακλαστικών μπορεί να επιτευχθεί με το χειρισμό Jendrassic που περιλαμβάνει σύσφιξη των δακτύλων των άκρων χειρών μεταξύ τους και συνεχή έλξη τους.

Στο συγκεκριμένο πρωτόκολλο αναφέρεται ότι η εξέταση της αισθητικότητας έγινε στο μεγάλο δάκτυλο του άκρου ποδός αμφοτερόπλευρα. Οι κλίμακες βαθμολόγησης NSS και NDS προέκυψαν κατόπιν τροποποίησης παλαιότερων αξιολογημένων ανάλογων κλιμάκων όπως αυτές αναλύθηκαν στο κεφάλαιο «Κλινική εικόνα».

Η εξέταση της αντίληψης της παλλαισθησίας έγινε με βιοθεσιόμετρο και αξιολογήθηκε ο μέσος όρος τριών μετρήσεων σε κάθε πλευρά. Τα αποτελέσματα της εξέτασης της αντίληψης της παλλαισθησίας συσχετίστηκαν περισσότερο (και σημαντικά) με το NDS και λιγότερο (αλλά πάλι σημαντικά) με το NSS .

Το United Kingdom Screening Test είναι σχετικά απλό και εύκολο στην εφαρμογή πρωτόκολλο για τη διερεύνηση της ΔΠΠ. Μειονέκτημά του ίσως είναι η χαμηλή διαθεσιμότητα και το υψηλό κόστος του βιοθεσιόμετρου στην πρωτοβάθμια περίθαλψη, όπου και εξετάζεται η μερίδα του λέοντος των ατόμων με ΣΔ. Η αντικατάσταση του βιοθεσιόμετρου από κάποιο ευκολότερα διαθέσιμο και απλούστερο στη χρήση όργανο χωρίς ανάγκη συχνής βαθμονόμησης, όπως για παράδειγμα το διαπασών 128Hz, ίσως

καθιστούσε το United Kingdom Screening Test πιο προσιτό για χρήση στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Στα μειονεκτήματα του συγκεκριμένου πρωτοκόλλου θα μπορούσε να συμπεριληφθεί και ο τρόπος βαθμολόγησης των τριών μορφών αισθητικότητας (παλλαισθησία, αντίληψη του πόνου, αντίληψη της θερμοκρασίας) δεδομένου ότι η απουσία αντίληψης και η ελάττωση αντίληψης βαθμολογούνται ισότιμα.

Επισημαίνεται τέλος ότι σκοπός της παραπάνω μελέτης δεν ήταν η αξιολόγηση του συγκεκριμένου πρωτοκόλλου ως διαγνωστικού εργαλείου για τη ΔΠΠ αλλά η εκτίμηση του επιπολασμού της ΔΠΠ και η συσχέτισή του με την ηλικία και τη διάρκεια του ΣΔ. Ίσως να είναι και αυτός ο λόγος για το ότι δεν αναφέρεται λεπτομερώς ο τρόπος με τον οποίο εξετάστηκε η αντίληψη του πόνου και η αντίληψη της θερμοκρασίας παρά μόνο παρατίθεται ο τρόπος της τελικής βαθμολόγησης.

2.2. MICHIGAN NEUROPATHY SCREENING INSTRUMENT (MNSI)

Το πρωτόκολλο αυτό (Feldman et al., 1994) εφαρμόστηκε στο Διαβητολογικό Κέντρο του Πανεπιστημίου του Μίσιγκαν των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής για τη μελέτη 56 ατόμων με ΣΔ τύπου 1 και τύπου 2. Όλοι οι συμμετέχοντες εξετάστηκαν με τα παρακάτω πρωτόκολλα: MNSI, MDNS (Michigan Diabetic Neuropathy Score) που αποτελεί προέκταση του MNSI και θα αναλυθεί παρακάτω, NDS (Neuropathy Disability Score), NSP (Neuropathy Symptom Profile), ποσοτική εξέταση αντίληψης της παλλαισθησίας με βιοθεσιόμετρο, εξέταση της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος και ηλεκτροφυσιολογική μελέτη στο άνω και στο κάτω άκρο της μη επικρατούσας πλευράς. Σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση του συγκεκριμένου πρωτοκόλλου ως διαγνωστικού εργαλείου για τη ΔΠΠ.

Το MDNS περιλαμβάνει δύο σκέλη:

α) Κλινική εξέταση:

1) Αντίληψη της παλλαισθησίας με διαπασών 128Hz.

- 2) Αντίληψη του πόνου με νυγμό καρφίδας.
 - 3) Αντίληψη της πίεσης με μονοϊνίδιο Semmes-Weinstein των 10g
(monofilament) στο μεγάλο δάκτυλο του άκρου ποδός.
 - 4) Μυϊκή ισχύς.
 - 5) Τενόντια αντανακλαστικά άνω άκρων (δικεφάλου, τρικεφάλου) και κάτω άκρων (επιγονατιδικά, Αχίλλεια).
- β) Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη των εξής νεύρων: γαστροκνημιαίο, περνιαίο, μέσο, ωλένιο.

Το μονοϊνίδιο 10g εφαρμόζεται διαδοχικά δέκα φορές στη ραχιαία επιφάνεια του μεγάλου δακτύλου του άκρου ποδός. Ο εξεταζόμενος έχει τα μάτια κλειστά και καλείται να απαντήσει «ναι» κάθε φορά που αισθάνεται το μονοϊνίδιο 10g. Ανάλογα με τον αριθμό των σωστών απαντήσεων η αντίληψη της πίεσης βαθμολογείται ως εξής: α) απύσα σε 0 σωστές απαντήσεις, β) ελαττωμένη σε 1-7 σωστές απαντήσεις, γ) παρούσα σε 8-10 σωστές απαντήσεις.

Το αρχικό NDS αναλύθηκε παραπάνω στο κεφάλαιο «Κλινική εικόνα» ενώ μία παραλλαγή του αναλύθηκε κατά την περιγραφή του United Kingdom Screening Test.

Το NSP αναλύθηκε παραπάνω στο κεφάλαιο «Κλινική εικόνα».

Το MNSI περιλαμβάνει ερωτηματολόγιο για την καταγραφή της συμπτωματολογίας και κλινική εξέταση για την καταγραφή της σημειολογίας. Τα άτομα που εμφανίζουν συνολική βαθμολογία MNSI>2 θεωρείται ότι πάσχουν από ΔΠΠ και παραπέμπονται για περαιτέρω έλεγχο με το MDNS για σταδιοποίηση της ΔΠΠ.

2.2.1. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΚΑΤΑ MNSI

Το ερωτηματολόγιο περιλαμβάνει 15 ερωτήσεις και έχει ως εξής:

1. Αίσθηση αιμωδιών στα κάτω άκρα/άκρους πόδες: ναι (1 βαθμός), όχι (0 βαθμός).
2. Αίσθηση καυσαλγιών στα κάτω άκρα/άκρους πόδες: ναι (1 βαθμός), όχι (0 βαθμός).
3. Ευαισθησία άκρων ποδών στην απλή αφή: ναι (1 βαθμός), όχι (0 βαθμός).
4. Κράμπες στα κάτω άκρα/άκρους πόδες: ναι (0 βαθμός), όχι (0 βαθμός).
5. Αίσθηση μυρμηκίασης στα κάτω άκρα/άκρους πόδες: ναι (1 βαθμός), όχι (0 βαθμός).
6. Δυσανεξία κατά την επαφή του δέρματος με τα κλινοσκεπάσματα: ναι (1 βαθμός), όχι (0 βαθμός).
7. Ικανότητα διάκρισης ζεστού νερού από κρύο νερό στο μπάνιο: ναι (0 βαθμός), όχι (1 βαθμός).
8. Ιστορικό ανοικτής πληγής στους άκρους πόδες: ναι (1 βαθμός), όχι (0 βαθμός).
9. Προηγούμενη ενημέρωση από το θεραπευτή ιατρό για παρουσία ΔΠΠ: ναι (1 βαθμός), όχι (0 βαθμός).
10. Αίσθηση αδυναμίας κατά το μεγαλύτερο διάστημα της ημέρας: : ναι (0 βαθμός), όχι (0 βαθμός).
11. Επιδείνωση συμπτωμάτων κατά τη νύκτα: ναι (1 βαθμός), όχι (0 βαθμός).
12. Αίσθηση πόνου στα κάτω άκρα κατά τη βάδιση: ναι (1 βαθμός), όχι (0 βαθμός).
13. Ικανότητα αίσθησης των άκρων ποδών κατά τη βάδιση: ναι (0 βαθμός), όχι (1 βαθμός).
14. Παρουσία ξηροδερμίας στους άκρους πόδες με αποτέλεσμα σχάσεις του δέρματος: ναι (1 βαθμός), όχι (0 βαθμός).
15. Ιστορικό ακρωτηριασμού κάτω άκρων: ναι (1 βαθμός), όχι (0 βαθμός).

Η τέταρτη ερώτηση αφορά κυκλοφορικές διαταραχές και η δέκατη ερώτηση αφορά τη γενική κατάσταση του ατόμου, συνεπώς δεν αξιολογούνται στην τελική βαθμολογία.

Μέγιστη βαθμολογία: 13 βαθμοί.

Το ερωτηματολόγιο συμπληρώνεται από κάθε εξεταζόμενο χωριστά και μάλιστα χωρίς να φαίνεται στο παρεχόμενο φυλλάδιο ο τρόπος της βαθμολόγησης.

Φάνηκε ότι η αξιοπιστία του ερωτηματολογίου αυξάνεται όταν η συνολική βαθμολογία είναι ≥ 7 . Αρκετά άτομα χωρίς ΔΠΠ συγκέντρωσαν βαθμολογία ≤ 6 .

2.2.2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΚΑΤΑ ΜΝΣΙ

Η κλινική εξέταση περιλαμβάνει:

α) Αμφοτερόπλευρη επισκοπική εξέταση των άκρων ποδών:

1) Φυσιολογική επισκοπική εικόνα: ναι (0 βαθμός), όχι (1 βαθμός).

2) Σε αρνητική απάντηση καταγράφεται το είδος της παρατηρούμενης διαταραχής: i) παραμορφώσεις (γαμψοδακτυλία, εφίπευση των δακτύλων, βλαισός μεγάλος δάκτυλος, χαλάρωση των αρθρώσεων, προβολή της κεφαλής των μεταταρσίων, αρθροπάθεια Charcot), ii) ξηροδερμία, τύλοι, iii) λοίμωξη, iv) σχάσεις του δέρματος, v) άλλο (διευκρίνιση).

β) Παρουσία έλκους: όχι (0 βαθμός), ναι (1 βαθμός).

γ) Αχίλλεια αντανακλαστικά: 1) παρόντα (0 βαθμός), 2) παρόντα με ενίσχυση (0,5 βαθμός), 3) απόντα (1 βαθμός).

δ) Αντίληψη της παλλαισθησίας στο μεγάλο δάκτυλο του άκρου ποδός: 1) παρούσα (0 βαθμός), 2) ελαττωμένη (0,5 βαθμός), 3) απύσα (1 βαθμός).

Μέγιστη βαθμολογία: 4 βαθμοί για κάθε πλευρά.

Συνολική μέγιστη βαθμολογία: 8 βαθμοί.

Για τη διάγνωση της ΔΠΠ απαιτείται συνολική βαθμολογία ΜΝΣΙ > 2. Σε περίπτωση που η συνολική βαθμολογία είναι ≤ 2 θεωρείται ότι δεν υπάρχει ΔΠΠ και συστήνεται επανάληψη του ελέγχου με το συγκεκριμένο πρωτόκολλο ανά έτος.

Τα Αχίλλεια αντανακλαστικά εξετάζονται σε καθιστή θέση και για την ενίσχυσή τους, αν χρειαστεί, εφαρμόζεται ο χειρισμός Jendrassic.

Η εξέταση της αντίληψης της παλλαισθησίας γίνεται με διαπασών 128Hz στη ραχιαία επιφάνεια του μεγάλου δακτύλου του άκρου ποδός στο ύψος της άπω μεσοφαλαγγικής άρθρωσης. Ο εξεταζόμενος έχει τα μάτια κλειστά και καλείται να αναφέρει τη στιγμή κατά την οποία παύει να αντιλαμβάνεται τη δόνηση του διαπασών. Ο εξεταστής τη στιγμή εκείνη τοποθετεί το διαπασών στη ραχιαία επιφάνεια του αντίχειρά του στο ύψος της άπω μεσοφαλαγγικής άρθρωσης και μετρά το χρόνο σε δευτερόλεπτα (sec) κατά τον οποίο αισθάνεται ο ίδιος τη δόνηση του διαπασών. Η βαθμολόγηση της αίσθησης της παλλαισθησίας γίνεται με βάση το χρόνο αυτό ως εξής: α) χρόνος < 10sec: παλλαισθησία παρούσα, β) χρόνος \geq 10sec: παλλαισθησία ελαττωμένη, γ) δόνηση μη αντιληπτή εξ' αρχής: παλλαισθησία απύσα. Κρίνεται σκόπιμο να αναζητείται αρχικά από τον εξεταστή αν ο εξεταζόμενος μπορεί να διακρίνει την απλή εφαρμογή του μη δονούμενου διαπασών από την εφαρμογή του δονούμενου διαπασών.

Το MNSI είναι απλό, γρήγορο, φθινό, αξιόπιστο, αναπαραγωγίμο και εύκολο στην εφαρμογή πρωτόκολλο για τη διερεύνηση της ΔΠΠ. Μπορεί να εφαρμοσθεί τόσο από το ιατρικό όσο και από το νοσηλευτικό προσωπικό αλλά και από άλλους επαγγελματίες υγείας που ασχολούνται με το ΣΔ. Ένα μειονέκτημά του MNSI είναι ότι δεν έχει αξιολογηθεί (μόνο του, χωρίς τη συμπληρωματική εφαρμογή του MDNS) ως προς τη δυνατότητα εκτίμησης της σοβαρότητας της ΔΠΠ.

Η ευαισθησία του κλινικού σκέλους του MNSI είναι 80% και η ειδικότητά του είναι 95% όπως προέκυψε από την αξιολόγησή του με βάση τα διαγνωστικά κριτήρια του San Antonio. Η αναπαραγωγιμότητά του βρέθηκε επίσης καλή με συντελεστή συσχέτισης τόσο για τον ίδιο εξεταστή όσο και για διαφορετικούς εξεταστές ίσο με 0,62 (τιμές 0,4-0,7 δηλώνουν καλό βαθμό συμφωνίας των μετρήσεων). Η θετική προγνωστική αξία του είναι 97% και η αρνητική προγνωστική αξία του είναι 74%.

Το κλινικό σκέλος του MNSI συσχετίστηκε με το MDNS, το NDS, την ποσοτική εξέταση αντίληψης της παλλαισθησίας, την εξέταση της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος και την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη. Το ερωτηματολόγιο του MNSI συσχετίστηκε μόνο με το NSP. Στο σημείο αυτό διαφαίνεται πάλι η υπεροχή της σημειολογίας έναντι της συμπτωματολογίας ως προς την πρόβλεψη της ΔΠΠ.

Στην καθημερινή κλινική πρακτική θα μπορούσαν τα άτομα που εμφανίζουν συνολική βαθμολογία MNSI > 2 να παραπέμπονται για λεπτομερέστερο έλεγχο

(ηλεκτροφυσιολογική μελέτη) με σκοπό την επιβεβαίωση της διάγνωσης και την περαιτέρω σταδιοποίηση της ΔΠΠ.

Το MNSI αξιολογήθηκε στη συνέχεια και από άλλους ερευνητές.

Σε μελέτη 100 ατόμων με ΣΔ τύπου 1 και τύπου 2 με εφαρμογή του MNSI και παράλληλα τριών άλλων διαγνωστικών εργαλείων (βιοθεσίόμετρο, διαπασών 128Hz και συσκευή ελέγχου της αντίληψης της θερμοκρασίας) διαπιστώθηκε καλή αναπαραγωγιμότητα του MNSI: συντελεστής συσχέτισης 0,65 και 0,63 για κάθε έναν από τους δύο εξεταστές και 0,61 μεταξύ των εξεταστών. Μόνο το σκέλος της αμφοτερόπλευρης επισκοπικής εξέτασης των άκρων ποδών υστέρησε σε αναπαραγωγιμότητα (0,49) (Bax, Fagherazzi, Piarulli, Nicolucci & Fedele, 1996).

Σε μελέτη 80 ατόμων με ΣΔ τύπου 1 και τύπου 2 συνδυάστηκε το MNSI (εξέταση από δύο Διαβητολόγους) με το MDNS (εξέταση από Νευρολόγο). Για το MNSI διαπιστώθηκε αναπαραγωγιμότητα 95% και 94% για κάθε έναν από τους δύο Διαβητολόγους και 88,75% μεταξύ των εξεταστών. Η συχνότερη διαταραχή που διαπιστώθηκε ήταν στην παλλαισθησία, ακολουθούμενη κατά φθίνουσα σειρά από διαταραχές των Αχίλλειων αντανακλαστικών και διαταραχές της εμφάνισης των άκρων ποδών. Η διάρκεια της εξέτασης με το MNSI υπολογίστηκε σε 4-5 λεπτά. Αναφέρεται ότι τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα μπορούν να εξαλειφθούν με συμπληρωματική εφαρμογή του MDNS ενώ τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μπορούν να περιοριστούν με εντατική εκπαίδευση των εξεταστών και με επανάληψη του ελέγχου μετά από ένα έτος. Οι ερευνητές της συγκεκριμένης μελέτης δεν συμπεριέλαβαν τα συμπτώματα των εξεταζόμενων θεωρώντας ότι η ακριβής αξιολόγησή τους είναι δύσκολη και έχει μη αποδεκτή αναπαραγωγιμότητα. Επίσης επισημάνθηκαν ως μειονεκτήματα του MNSI η ανεπάρκειά του τόσο στην ανίχνευση της υποκλινικής ΔΠΠ όσο και στην ανίχνευση της νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (Lunetta, Le Moli, Grasso & Sangiorgio, 1998).

Το MNSI συγκρίθηκε με τις μεθόδους της κλασικής ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης σε 176 άτομα με ΣΔ τύπου 2. Διαπιστώθηκε ότι αν στη συνολική βαθμολογία χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικό κατώφλι η τιμή 2 (≥ 2 κατά τους ερευνητές) εξασφαλίζεται η μέγιστη ακρίβεια του MNSI (76%) με τις εξής επιμέρους τιμές: ευαισθησία 65%,

ειδικότητα 83%, θετική προγνωστική αξία 71% και αρνητική προγνωστική αξία 79% (Moghtaderi et al., 2006).

Σημειώνεται ότι το MNSI χρησιμοποιήθηκε και στη μελέτη EDIC (Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications) που αποτέλεσε κατά κάποιο τρόπο επιδημιολογική προέκταση της μελέτης DCCT και έδειξε ότι τα πλεονεκτήματα της εντατικής γλυκαιμικής ρύθμισης ως προς τον επιπολασμό της ΔΠΠ διατηρήθηκαν ακόμη και οκτώ χρόνια μετά από την ολοκλήρωση της DCCT (Martin, Albers, Herman, Cleary, Waberski, Greene, Stevens & Feldman, 2006).

Σε πρόσφατη μελέτη 195 ατόμων με ΣΔ τύπου 1 έγινε σύγκριση του MNSI και του monofilament με 3 ηλεκτρονικές συσκευές μελέτης της ΔΠΠ (δύο συσκευές για τη μελέτη της παλλαισθησίας και συσκευή NC-stat που αποτελεί και αντικείμενο της παρούσας εργασίας). Η σύγκριση αφορούσε την ικανότητα του MNSI να ανιχνεύει την κλινική ΔΠΠ και την τριάδα ακρωτηριασμός/έλκος/νευροπαθητικός πόνος. Ως προς την πρώτη παράμετρο έδειξε ευαισθησία 87% και αρνητική προγνωστική αξία 83% ενώ η ειδικότητα και η θετική προγνωστική αξία ήταν μικρότερες. Ως προς τη δεύτερη παράμετρο έδειξε ευαισθησία 80% και αρνητική προγνωστική αξία 91% ενώ η ειδικότητα και η θετική προγνωστική αξία ήταν μικρότερες. Όπως χαρακτηριστικά αναφέρουν οι ερευνητές «το MNSI παρουσιάζει προς το παρόν το μοναδικό καλύτερο συνδυασμό ευαισθησίας και ειδικότητας για την ανίχνευση της περιφερικής συμμετρικής πολυνευροπάθειας στο ΣΔ τύπου 1» (Pambianco, Costacou, Strotmeyer & Orchard, 2011 (b)).

Το MNSI περιλαμβάνει τις περισσότερες από τις εξετάσεις που προτείνει η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία για τον ετήσιο προληπτικό έλεγχο της ΔΠΠ και θεωρείται «ιδανικό διαγνωστικό εργαλείο». Ωστόσο μειονεκτεί κατά το ότι δεν έχει αξιολογηθεί σε παιδιά και εφήβους (Jaiswal et al., 2013).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ NC-stat DPN Check ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗΣ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ

3.1. ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΣΚΕΥΗ NC-stat DPNCheck

Η συσκευή NC-stat DPNCheck κατασκευάστηκε από την εταιρεία NeuroMetrix και χρησιμοποιείται από τα τέλη του 2011. Παρέχει τη δυνατότητα μη επεμβατικής εκτίμησης των περιφερικών νευροπαθειών και ειδικότερα της ΔΠΠ με ηλεκτροφυσιολογική μελέτη του γαστροκνημιαίου νεύρου. Η λειτουργία της βασίζεται στις βασικές αρχές των κλασικών μεθόδων της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης των περιφερικών νεύρων. Αποτελεί τροποποίηση της προηγούμενης συσκευής NC-stat που χρησιμοποιήθηκε για δώδεκα έτη περίπου, ως το 2010. Η συσκευή NC-stat αποτελούνταν από δύο διακριτές μονάδες (κυρίως συσκευή και ηλεκτρόδια) ενωμένες με καλώδιο και εφαρμόστηκε σε περισσότερα νεύρα: μέσο, ωλένιο, περονιαίο, κνημιαίο και γαστροκνημιαίο, ενώ η συσκευή NC-stat DPNCheck είναι ενιαία και εφαρμόζεται μόνο στο γαστροκνημιαίο νεύρο (NeuroMetrix, 2013).

Είναι εργονομικά σχεδιασμένη φορητή συσκευή τροφοδοτούμενη από μπαταρία λιθίου 3V. Φέρει κομβίο ενεργοποίησης, επιλογής του προς εξέταση κάτω άκρου και έναρξης της εξέτασης, οθόνη εμφάνισης των τιμών του ύψους των δυναμικών σε μV (amplitude) και της ταχύτητας αγωγής σε m/sec (velocity) σε χρόνο μικρότερο από ένα λεπτό καθώς και άλλων ενδείξεων πιθανής δυσλειτουργίας της συσκευής, θερμομέτρο υπέρυθρων ακτίνων για προσδιορισμό της θερμοκρασίας του δέρματος, δύο ηλεκτρόδια, θυρίδα εισαγωγής του βιοαισθητήρα, αφρολέξ προσκόλλησης του βιοαισθητήρα καθώς και θυρίδα USB και καλώδιο για άμεση μεταφορά των αποτελεσμάτων σε ηλεκτρονικό υπολογιστή. Το μεγαλύτερο ηλεκτρόδιο είναι η κάθοδος και το μικρότερο ηλεκτρόδιο είναι η άνοδος. Το νεύρο διεγείρεται μόνο από την κάθοδο. Κάθε φορά που ενεργοποιείται η συσκευή ή διεγείρεται το νεύρο ανάβει πράσινη φωτεινή ένδειξη πάνω από την οθόνη. Οι βιοαισθητήρες είναι μίας χρήσεως, φέρονται σε συσκευασία του ενός τεμαχίου και

καθένας μπορεί να χρησιμοποιηθεί έως και για τέσσερις μετρήσεις. Η συσκευή βαθμονομείται εξ' αρχής από την κατασκευάστρια εταιρεία και δεν χρειάζεται τακτικό έλεγχο και επαναβαθμονόμηση στη συνέχεια (NeuroMetrix. 2013).

Υπάρχει ενσωματωμένο λογισμικό ανίχνευσης δυσλειτουργιών και/ή λαθών με την εμφάνιση αντίστοιχων ενδείξεων-κωδικών στην οθόνη. Ειδικότερα οι επιμέρους ενδείξεις και οι αντίστοιχες ερμηνείες τους έχουν ως εξής: α) Pn: ανεπαρκής ένταση του σήματος, β) Pr: δυσκολία μεταφοράς της διέγερσης μέσω του ηλεκτροδίου, γ) Sn: πρόβλημα ανίχνευσης του σήματος από το βιοαισθητήρα, δ) Lb: λανθασμένη τοποθέτηση της συσκευής στο κάτω άκρο, ε) Ec: λανθασμένη θέση του κάτω άκρου-σύσπαση του κάτω άκρου-μη επαρκής χαλάρωση του εξεταζόμενου-μη αφαίρεση του προστατευτικού αυτοκόλλητου του βιοαισθητήρα, στ) °C: χαμηλή θερμοκρασία του δέρματος του κάτω άκρου, ζ) Hd: μηχανική ή ηλεκτρονική βλάβη της συσκευής (NeuroMetrix. 2013).

Η ελάχιστη απαιτούμενη θερμοκρασία του δέρματος για την πραγματοποίηση εξέτασης με τη συσκευή NC-stat DPNCheck είναι 30°C. Υπάρχει πρόγραμμα διόρθωσης ως προς την επίδραση της θερμοκρασίας στην ταχύτητα αγωγής και αφορά το εύρος θερμοκρασιών 23°C-30°C (παράγοντας διόρθωσης 1 m/sec ανά °C). Επειδή η επίδραση της θερμοκρασίας στο ύψος των δυναμικών θεωρείται μικρή δεν υπάρχει αντίστοιχο πρόγραμμα διόρθωσης. Αν η θερμοκρασία του δέρματος είναι μικρότερη από 23°C η εξέταση θεωρείται αναξιόπιστη και διακόπτεται με αντίστοιχη ένδειξη στην οθόνη της συσκευής όπως προαναφέρθηκε (NeuroMetrix. 2013).

Στο τέλος της εξέτασης αναβοσβήνουν εναλλάξ στην οθόνη η τιμή του ύψους των δυναμικών (μικρότερος αριθμός) με τελεία στην επάνω δεξιά γωνία της οθόνης και η τιμή της ταχύτητας αγωγής (μεγαλύτερος αριθμός) για χρόνο περίπου τριών λεπτών. Σε περίπτωση μη ανιχνεύσιμης δραστηριότητας του νεύρου (ύψος δυναμικών <2μV) εμφανίζεται η ένδειξη 0' για το ύψος των δυναμικών και καμία ένδειξη για την ταχύτητα αγωγής κάτι που μεταφράζεται σε σοβαρή απώλεια νευρικών ινών και σοβαρού βαθμού ΔΠΠ.

Λόγω συμμετρικής προσβολής των νεύρων στα πλαίσια της ΔΠΠ προτείνεται η ετερόπλευρη εξέταση αλλά κατά προτίμηση αρχικά στην ίδια πλευρά για όλους τους εξεταζόμενους. Επανάληψη της εξέτασης στην ίδια πλευρά προτείνεται στις εξής περιπτώσεις: επιβεβαίωση αποτελεσμάτων μη συμβατών με την κλινική εικόνα,

λανθασμένη τοποθέτηση της συσκευής στο κάτω άκρο, επιβεβαίωση μη ανιχνεύσιμων τιμών ταχύτητας αγωγής και/ή ύψους δυναμικών. Αν και η δεύτερη εξέταση δεν αποδώσει αποτελέσματα ή για περαιτέρω επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων της προτείνεται η εξέταση του κάτω άκρου της αντίθετης πλευράς με χρησιμοποίηση του ίδιου βιοαισθητήρα. Αύξηση της ευαισθησίας της μεθόδου επιτυγχάνεται με αμφοτερόπλευρη εξέταση και αποδοχή του παθολογικού αποτελέσματος οποιασδήποτε πλευράς. Αύξηση της ειδικότητας της μεθόδου επιτυγχάνεται με αμφοτερόπλευρη εξέταση και διαπίστωση παθολογικού αποτελέσματος και στις δύο πλευρές (NeuroMetrix. 2013).

Αίτια μη ανιχνεύσιμης αντίδρασης των νεύρων είναι: α) σοβαρή ΔΠΠ (ύψος των δυναμικών $<2\mu\text{V}$), β) λανθασμένη τοποθέτηση της συσκευής στο κάτω άκρο, γ) οίδημα, δ) λιπώδης ιστός (NeuroMetrix. 2013).

Στην καθημερινή κλινική πρακτική χρησιμοποιούνται σταθερές τιμές αναφοράς: >40 m/sec για την ταχύτητα αγωγής και $>4\mu\text{V}$ για το ύψος των δυναμικών, αν και οι τιμές αναφοράς και των δύο παραμέτρων συσχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με την ηλικία και με το ύψος. Ενδεχομένως λοιπόν ήπιες διαταραχές σε μεγαλύτερα και ψηλότερα άτομα να είναι ψευδώς θετικές ενώ αντιστρόφως αποτελέσματα εντός των κατώτερων φυσιολογικών ορίων σε νεότερα και κοντύτερα άτομα να είναι ψευδώς αρνητικά. Οι παραπάνω τιμές αναφοράς προέρχονται από ευρήματα της μελέτης DCCT για το γαστροκνημιαίο νεύρο και η ενσωμάτωση της ηλικίας και του ύψους στην αξιολόγηση των τιμών αναφοράς αυξάνει την ειδικότητα (NeuroMetrix. 2013).

Μελέτη του γαστροκνημιαίου νεύρου σε υγιή άτομα με τη συσκευή NC-stat DPNCHECK προσδιόρισε εύρος φυσιολογικών τιμών: α) 54,97-67,03 m/sec με ελάττωση κατά 1,6 m/sec ανά δέκα έτη αύξησης της ηλικίας και ελάττωση κατά 2,3 m/sec ανά δέκα εκατοστά αύξησης του ύψους και β) 8,27-25,53 μV με ελάττωση κατά 0,99 μV ανά δέκα έτη αύξησης της ηλικίας (NeuroMetrix. 2013).

Αίτια μεταβλητότητας των αποτελεσμάτων της μεθόδου είναι: α) αληθής διαφορά των αποτελεσμάτων, β) τεχνικοί λόγοι, όπως η θέση της συσκευής στο κάτω άκρο, γ) τυχαία ηλεκτρονική παρεμβολή, όπως από παρακείμενο ηλεκτρονικό υπολογιστή. Η αποδεκτή μεταβλητότητα μεταξύ των μετρήσεων καθορίζεται σε $<5\%$ για την ταχύτητα αγωγής και σε $<25\%$ για το ύψος των δυναμικών. Ύψος των δυναμικών $\leq 4\mu\text{V}$ συσχετίζεται με μεγαλύτερη μεταβλητότητα στην ταχύτητα αγωγής. Η επαναληψιμότητα

είναι μεγαλύτερη για την ταχύτητα αγωγής και μικρότερη για το ύψος των δυναμικών (Kong, Lesser & Gozani, 2009).

Χρήση της συσκευής NC-stat έγινε και σε μεγάλη μελέτη εκτίμησης της ΔΠΠ με μετρήσεις σε δύο νεύρα, το περονιαίο και το γαστροκνημιαίο (63.779 άτομα εξετάστηκαν σε χρονικό διάστημα 30 μηνών), όπου μάλιστα διαπιστώθηκε ότι η συχνότερη διαταραχή αφορούσε το ύψος των δυναμικών του γαστροκνημιαίου νεύρου σε ποσοστό 62,7% (Kong et al., 2008).

Μία ενδιαφέρουσα μελέτη εξέτασε τα πρακτικά αποτελέσματα της ηλεκτροδιάγνωσης με τη χρήση της συσκευής NC-stat σε 85 άτομα στην πρωτοβάθμια περίθαλψη. Πριν γίνει η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη οριζόταν σε κάθε περίπτωση η διάγνωση και το σχέδιο διερεύνησης και θεραπείας. Διαπιστώθηκε ότι μετά την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη: α) το 60% των μετρήσεων επιβεβαίωσε την αρχική διάγνωση και μάλιστα στην ομάδα των ατόμων με μέτρια προς υψηλή προ της μελέτης πιθανότητα κοινών νευροπαθειών όπως το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα και η ΔΠΠ, β) σχεδόν το 30% των μετρήσεων άλλαξε τη διάγνωση ή διεύρυνε τη διαφορική διάγνωση υποδεικνύοντας εναλλακτικές διαγνώσεις, γ) σχεδόν το 30% των μετρήσεων οδήγησε σε αλλαγή του σχεδίου διερεύνησης και θεραπείας (επιπρόσθετες εργαστηριακές εξετάσεις, εφαρμογή νάρθηκα, παραπομπή σε Ορθοπαιδικό, Νευρολόγο, Ποδολόγο) (Shepherd, 2010).

Πρόσφατα μελετήθηκε σε 176 άτομα με ΣΔ τύπου 1 η συσχέτιση των ευρημάτων της συσκευής NC-stat (μετρήσεις στο περονιαίο νεύρο και στο γαστροκνημιαίο νεύρο) με τους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΔΠΠ. Παθολογικά ευρήματα από τη μελέτη και των δύο νεύρων συσχετίστηκαν με την ηλικία, τη διάρκεια του ΣΔ, την τιμή της HbA1c, τον εκτιμώμενο ρυθμό ιστικής παροχής γλυκόζης, την αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση και την αυτόνομη νευροπάθεια του καρδιαγγειακού συστήματος, ενώ δεν συσχετίστηκαν με το ύψος, το βάρος, την τιμή της HDL, την τιμή της nonHDL (ολική χοληστερόλη μείον HDL), τη διαστολική αρτηριακή πίεση, το ιστορικό καπνίσματος τσιγάρων και την καρδιακή συχνότητα. Παθολογικά ευρήματα από τη μελέτη του κινητικού νεύρου μόνο, συσχετίστηκαν με το φύλο (υπεροχή των ανδρών έναντι των γυναικών) και με το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate-GFR). Παθολογικά ευρήματα από τη μελέτη του αισθητικού νεύρου μόνο συσχετίστηκαν με την αναλογία μέσης-ισχίων (waist hip ratio) (Pambianco, Costacou, Strotmeyer & Orchard, 2011 (a)).

Η ίδια ερευνητική ομάδα συνέκρινε μεθόδους ανίχνευσης της ΔΠΠ βασισζόμενες σε τρεις ηλεκτρονικές συσκευές (δύο συσκευές εξέτασης της παλλαισθησίας, Vibratron και Neurometer, και συσκευή NC-stat), στο κλινικό πρωτόκολλο MNSI και στο μονοϊνίδιο Semmes-Weinstein των 10g σε 195 άτομα με ΣΔ τύπου 1. Λόγω του ότι η συσκευή Neurometer εφαρμόστηκε σε μικρό αριθμό ατόμων τα αποτελέσματά της δεν συμπεριλήφθηκαν στην τελική συγκριτική ανάλυση. Με τη συσκευή NC-stat έγιναν μετρήσεις στο περνιαίο νεύρο (NC-stat motor) και στο γαστροκνημιαίο νεύρο. Η εξέταση του αισθητικού νεύρου έγινε με δύο τρόπους: με βάση το ύψος των δυναμικών (sural nerve amplitude potential-SNAP) και όριο την τιμή 6 μ V και με βάση την παρουσία ή απουσία αντίδρασης. Τα αποτελέσματα χαρακτηρίστηκαν ως NC-stat SNAP και NC-stat sensory αντίστοιχως (Pambianco et al., 2011 (b)).

Οι πέντε παραπάνω μέθοδοι αξιολογήθηκαν ως προς την ανίχνευση ατόμων με ΔΠΠ (distal symmetrical polyneuropathy-DSP) και/ή ατόμων με ακρωτηριασμό/έλκος/νευροπαθητικό πόνο (amputation/ulcer/neuropathic pain-AUP). Επίσης οι τρεις από αυτές συγκρίθηκαν με τη συσκευή NC-stat που θεωρήθηκε ως εναλλακτικό «χρυσό πρότυπο» στη θέση των κλασικών μεθόδων ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης της ΔΠΠ (Pambianco et al., 2011 (b)).

Από την άποψη των δημογραφικών χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων όλες οι παθολογικές μετρήσεις της συσκευής NC-stat συσχετίστηκαν με την ηλικία, τη διάρκεια του ΣΔ και την τιμή της HbA1c, ενώ δεν συσχετίστηκαν με το ύψος. Επίσης δεν παρουσιάστηκε συσχέτιση με το φύλο παρά μόνο με τα παθολογικά ευρήματα από τη μελέτη του κινητικού νεύρου (υπεροχή των ανδρών έναντι των γυναικών) (Pambianco et al., 2011 (b)).

Ως προς την ικανότητα ανίχνευσης κλινικής DSP το NC-stat SNAP εμφάνισε ευαισθησία 79% (τρίτη κατά σειρά μετά το Vibratron με 91% και το MNSI με 87%) και αρνητική προγνωστική αξία 74% (τρίτη κατά σειρά μετά το MNSI με 83% και το Vibratron με 78%), ενώ υστέρησε σε ειδικότητα και θετική προγνωστική αξία. Το NC-stat sensory εμφάνισε ειδικότητα 77% (δεύτερη κατά σειρά μετά το μονοϊνίδιο 10g με 98%) και θετική προγνωστική αξία 65% (δεύτερη μετά το μονοϊνίδιο 10g με 89%), ενώ υστέρησε σε ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία. Το NC-stat motor εμφάνισε ειδικότητα 76% (τρίτη κατά σειρά μετά το μονοϊνίδιο 10g με 98% και το NC-stat sensory με 77%) και θετική προγνωστική αξία 61% (τρίτη μετά το μονοϊνίδιο 10g με 89% και το

NC-stat sensory με 65%), ενώ υστέρησε σε ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία (Pambianco et al., 2011 (b)).

Ως προς την ικανότητα ανίχνευσης AUP το NC-stat SNAP εμφάνισε ευαισθησία 77% (τρίτη κατά σειρά μετά το Vibratron με 90% και το MNSI με 80%) και αρνητική προγνωστική αξία 90% (τρίτη κατά σειρά μετά το Vibratron με 92% και το MNSI με 91%), ενώ υστέρησε σε ειδικότητα και θετική προγνωστική αξία. Το NC-stat sensory εμφάνισε ειδικότητα 67% (τρίτη κατά σειρά μετά το μονοϊνίδιο 10g με 94% και το NC-stat motor με 70%) και θετική προγνωστική αξία 22% (τρίτη κατά σειρά μετά το μονοϊνίδιο 10g με 47% και το NC-stat motor με 24%), ενώ υστέρησε σε ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία. Το NC-stat motor εμφάνισε ειδικότητα 70% (δεύτερη μετά το μονοϊνίδιο 10g με 94%) και θετική προγνωστική αξία 24% (δεύτερη μετά το μονοϊνίδιο 10g με 47%), ενώ υστέρησε σε αρνητική προγνωστική αξία (Pambianco et al., 2011 (b)).

Η σύγκριση των αποτελεσμάτων των 3 μεθόδων με τα παθολογικά αποτελέσματα του NC-stat SNAP κατέδειξε τα εξής: Το Vibratron εμφάνισε ευαισθησία 88% και ειδικότητα 30%, το MNSI εμφάνισε ευαισθησία 80% και ειδικότητα 57% και το μονοϊνίδιο 10g εμφάνισε ευαισθησία 15% και ειδικότητα 100% (Pambianco et al., 2011 (b)). Ερμηνεύοντας τα στοιχεία αυτά συμπεραίνουμε ότι: α) 70% των ατόμων με παθολογικό αποτέλεσμα Vibratron είχαν φυσιολογικό αποτέλεσμα NC-stat SNAP κάτι που αναδεικνύει τη χαμηλή ειδικότητα της εξέτασης της παλλαισθησίας ιδίως σε ηλικιωμένους, όπως προαναφέρθηκε, β) 85% των ατόμων με φυσιολογικό αποτέλεσμα του μονοϊνιδίου 10g είχαν παθολογικό αποτέλεσμα NC-stat SNAP κάτι που αναδεικνύει τη χαμηλή ευαισθησία του μονοϊνιδίου 10g ιδίως για χρήση ως μοναδικό διαγνωστικό εργαλείο.

Έχει επισημανθεί ότι τα παραδοσιακά εργαλεία ελέγχου της ΔΠΠ (όπως για παράδειγμα το μονοϊνίδιο 10g και το διαπασών 128Hz) έχουν περιορισμένη διαγνωστική αξία ιδίως σε περιπτώσεις πρώιμης ΔΠΠ, σε παρουσία νευρολογικών συνοδών παθήσεων και σε ηλικιωμένους (Kong et al., 2008).

Η κλινική DSP συγκρινόμενη με τα παθολογικά αποτελέσματα του NC-stat SNAP εμφάνισε ευαισθησία 54% ενώ τα παθολογικά αποτελέσματα του NC-stat SNAP συγκρινόμενα με την ύπαρξη κλινικής DSP εμφάνισαν ευαισθησία 79%. Παρατηρείται λοιπόν μια περιορισμένη συσχέτιση μεταξύ DSP και NC-stat SNAP. Αυτό οφείλεται σε

ένα βαθμό στο ότι η συσκευή NC-stat ανιχνεύει και υποκλινικές μορφές DSP. Επίσης έχει διαπιστωθεί ότι τα αποτελέσματα της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης συσχετίζονται καλά με την ηλικία και το φύλο σε υγιή άτομα και σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 αλλά όχι και σε άτομα με ΣΔ τύπου 1. Εξάλλου διαπιστώθηκε ότι σε άτομα με ΣΔ τύπου 1 η τιμή SNAP 3,29 μ V έδειξε παρόμοια ευαισθησία (72%) αλλά μεγαλύτερη ειδικότητα (67%) από την καθιερωμένη τιμή SNAP 6 μ V (Pambianco et al., 2011 (b)).

Από τη σύγκριση NC-stat (SNAP, sensory και motor) και MNSI καταλήγουμε στα εξής: α) ως προς την ικανότητα ανίχνευσης κλινικής DSP το MNSI έχει μεγαλύτερη ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία ενώ το NC-stat έχει μεγαλύτερη ειδικότητα και θετική προγνωστική αξία, β) ως προς την ικανότητα ανίχνευσης AUP το MNSI έχει μεγαλύτερη ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία ενώ το NC-stat έχει μεγαλύτερη ειδικότητα και θετική προγνωστική αξία (Pambianco et al., 2011 (b)).

Συμπερασματικά η συσκευή NC-stat DPNCheck εξασφαλίζει απλή, γρήγορη, ακριβή, αξιόπιστη και αναπαραγώγιμη ποσοτική εκτίμηση της ΔΠΠ τόσο της κλινικής όσο και της υποκλινικής, με υψηλή ευαισθησία, ειδικότητα και προγνωστική ισχύ για την πιθανή ανάπτυξη επιπλοκών και καλή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας. Παρέχει δυνατότητα άμεσης αρχειοθέτησης και εκτύπωσης των αποτελεσμάτων μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή και κλινικής ερμηνείας τους με άμεση ενημέρωση του εξεταζόμενου στη συνέχεια. Δεν απαιτεί εξειδικευμένο προσωπικό ούτε εξειδικευμένο εργαστήριο. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί από τους ιατρούς της πρωτοβάθμιας περίθαλψης (Ενδοκρινολόγους, Παθολόγους, Γενικούς Ιατρούς) στα πλαίσια της καθημερινής κλινικής πρακτικής. Ο μέσος χρόνος εξέτασης υπολογίζεται σε 5-6 λεπτά ανά άτομο.

Η συσκευή NC-stat DPNCheck συμβάλλει στη διάγνωση της ΔΠΠ ακόμη και επί απουσίας συμπτωμάτων και/ή σημείων, στην επιβεβαίωσή της επί παρουσίας συμπτωμάτων και/ή σημείων, στον αποκλεισμό της (ασυμβατότητα μεταξύ κλινικής εικόνας και ευρημάτων της συσκευής, ασυμμετρία ευρημάτων της συσκευής), στη σταδιοποίησή της, στην παρακολούθησή της εξέλιξής της και της ανταπόκρισης στη θεραπεία και στον εντοπισμό των ατόμων με ΣΔ που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών (νευροπαθητικός πόνος, πτώσεις, κατάγματα, νευροπαθητικό έλκος, κυτταρίτιδα, οστεομυελίτιδα, ακρωτηριασμός). Υστερεί όπως και οι κλασικές μέθοδοι ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης στην ανίχνευση της νευροπάθειας των μικρών ινών.

Υπενθυμίζεται ότι με βάση και τις σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες μόνο η διενέργεια ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης μπορεί να δώσει τη δυνατότητα επιβεβαίωσης της διάγνωσης της ΔΠΠ, διαφορετικά μπορεί να γίνεται λόγος μόνο για δυνατή ή πιθανή ΔΠΠ αλλά όχι για επιβεβαιωμένη ή υποκλινική ΔΠΠ (Tsfaye et al., 2010). Η συσκευή NC-stat DPNCheck ως αξιολογημένη εναλλακτική μέθοδος των κλασικών μεθόδων ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης βοηθά ουσιαστικά προς αυτή την κατεύθυνση.

Ωστόσο σημειώνεται ότι χρειάζεται περαιτέρω αξιολόγηση της επίδρασης των ψευδώς θετικών και ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων της εξέτασης με τη συσκευή NC-stat DPNCheck στην παράμετρο κόστος-αποτελεσματικότητα. Χρειάζεται προσπάθεια προς την κατεύθυνση πιθανής μελλοντικής ενσωμάτωσης της νεότερης μεθόδου σε κλινικά πρωτόκολλα αποτελεσματικής και ασθενοκεντρικής μελέτης και αντιμετώπισης της ΔΠΠ ιδίως σε άτομα με άτυπες εκδηλώσεις της (Perkins et al., 2008).

3.2. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ NC-stat DPNCheck ΜΕ ΤΙΣ ΚΛΑΣΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΥΣ ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Διαπιστώθηκε υψηλή συσχέτιση του ύψους των δυναμικών μεταξύ της συσκευής NC-stat και των κλασικών μεθόδων ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης (συντελεστής συσχέτισης μεταξύ του ύψους των δυναμικών στο γαστροκνημιαίο νεύρο 0.95). Ωστόσο η νεότερη μέθοδος μπορεί να υποεκτιμά κατά 1,2 μV (μέσος όρος) το ύψος των δυναμικών σε σύγκριση με τις κλασικές μεθόδους κι αυτό ερμηνεύεται από την αδυναμία της να ανιχνεύει τιμές ύψους των δυναμικών $<2\mu\text{V}$. Το εκτιμώμενο εύρος απόκλισης υπολογίστηκε σε $1,2\pm 3,4 \mu\text{V}$. Τιμές ύψους των δυναμικών $>6\mu\text{V}$ θεωρούνται φυσιολογικές. Ωστόσο η ευαισθησία και η ειδικότητα της νεότερης μεθόδου βρέθηκαν 92% και 82% αντιστοίχως με θετική και αρνητική προγνωστική αξία 92% και 82% αντιστοίχως. Η συνολική ακρίβεια της νεότερης μεθόδου (πηλίκο αθροίσματος αληθώς θετικών και αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων προς το συνολικό αριθμό των αποτελεσμάτων) βρέθηκε 89%. Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκε η παλιότερη συσκευή NC-stat με την οποία έγιναν μετρήσεις στο γαστροκνημιαίο νεύρο. (Perkins, Grewal, Ng, Ngo & Brill, 2006).

Άλλη μελέτη κατέδειξε επίσης υψηλή συσχέτιση του ύψους των δυναμικών μεταξύ των δύο μεθόδων (συντελεστής συσχέτισης μεταξύ του ύψους των δυναμικών στο γαστροκνημιαίο νεύρο 0,91). Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκε η παλιότερη συσκευή NC-stat με την οποία έγιναν μετρήσεις στα εξής νεύρα: μέσο, περνιαίο, γαστροκνημιαίο. Ο συντελεστής συσχέτισης μεταξύ διαφόρων παραμέτρων σε όλα τα νεύρα κυμάνθηκε μεταξύ 0,76 και 0,91. Η συσκευή NC-stat εμφάνισε ευαισθησία 88% και ειδικότητα 82% ως προς την ανίχνευση ΔΠΠ (Perkins, Orszag, Grewal, Ng, Ngo & Bril, 2008).

Αξιολόγηση της εγκυρότητας της νεότερης μεθόδου έγινε και σε συγκριτική μελέτη κινητικών νεύρων (περνιαίο και οπίσθιο κνημιαίο) με τη συσκευή NC-stat και με τις κλασικές ηλεκτρομυογραφικές μεθόδους σε άτομα με συμπτωματολογία και/ή σημειολογία περιφερικής νευροπάθειας. Η συσχέτιση μεταξύ των δύο μεθόδων ως προς τις περισσότερες παραμέτρους που εξετάστηκαν υπήρξε υψηλή (Jabre, Salzsieder & Gnemi, 2007).

Όπως φάνηκε σε πρόσφατη συγκριτική μελέτη με τις κλασικές ηλεκτροφυσιολογικές μεθόδους η συσκευή NC-stat DPNCheck έχει άριστη αξιοπιστία και αναπαραγωγιμότητα, συγκρίσιμες με αυτές των κλασικών μεθόδων, αποδεκτή ακρίβεια και επαρκή διαγνωστική εγκυρότητα (Lee, Halpern, Lovblom, Yeung, Bril & Perkins, 2014).

Η αναπαραγωγιμότητα της συσκευής NC-stat DPNCheck εξετάστηκε ως προς τον ίδιο εξεταστή και ως προς διαφορετικούς εξεταστές τόσο για το ύψος των δυναμικών (sural nerve amplitude potential-SNAP) όσο και για την ταχύτητα αγωγής (sural nerve conduction velocity-SNCV). Στην πρώτη περίπτωση οι συντελεστές συσχέτισης ήταν 0,97 και 0,94 για τις παραμέτρους SNAP και SNCV αντιστοίχως. Στη δεύτερη περίπτωση οι συντελεστές ήταν 0,83 και 0,79 για τις παραμέτρους SNAP και SNCV αντιστοίχως. Σημειώνεται ότι τιμή συντελεστή συσχέτισης $>0,75$ δηλώνει άριστη αξιοπιστία και αναπαραγωγιμότητα (Lee et al., 2014).

Διαπιστώθηκε υψηλή ακρίβεια ως προς την παράμετρο SNAP με ελάχιστη ίσως υποεκτίμησή της ($-0,1 \pm 3,6 \mu\text{V}$ κατά μέσο όρο). Δόθηκαν δύο πιθανές ερμηνείες: α) τιμές $\text{SNAP} < 2 \mu\text{V}$ μηδενίζονται αυτομάτως με βάση το πρωτόκολλο της συσκευής NC-stat DPNCheck και β) η συσκευή NC-stat DPNCheck διεγείρει το νεύρο ορθόδρομα σε αντίθεση με τις κλασικές ηλεκτροφυσιολογικές μεθόδους που διεγείρουν το νεύρο αντίδρομα. Ως προς την παράμετρο SNCV διαπιστώθηκε μια συστηματική υπερεκτίμησή

της (+8,4±6,4 m/sec κατά μέσο όρο). Δόθηκαν τρεις πιθανές ερμηνείες: α) ο λανθάνων χρόνος του ερεθίσματος (latency) υπολογίζεται με διαφορετικό τρόπο από τη συσκευή NC-stat DPNCHECK (έναρξη υπολογισμού από τη λήξη της ώσης του ηλεκτροδίου διέγερσης) και από τις κλασικές ηλεκτροφυσιολογικές μεθόδους (έναρξη υπολογισμού από την έναρξη της ώσης του ηλεκτροδίου διέγερσης), β) ο αλγόριθμος διόρθωσης ως προς τη θερμοκρασία διαφέρει μεταξύ των δύο μεθόδων και γ) ο τρόπος ανίχνευσης του σήματος διαφέρει μεταξύ των δύο μεθόδων (φαρδύς βιοαισθητήρας της συσκευής NC-stat DPNCHECK και λεπτά ηλεκτρόδια των κλασικών ηλεκτροφυσιολογικών μεθόδων). Αυτή η «προκατάληψη» στις μετρήσεις οδήγησε στην προσπάθεια ορισμού τιμών αναφοράς που να διακρίνουν τις φυσιολογικές από τις παθολογικές μετρήσεις SNAP και SNCV. Οι τιμές αναφοράς που μεγιστοποίησαν την ευαισθησία και την ειδικότητα για τον προσδιορισμό των παθολογικών μετρήσεων ήταν: $S_{SNAP} \leq 6 \mu V$ (ευαισθησία 88% και ειδικότητα 94%) και $S_{SNCV} \leq 48 \text{ m/sec}$ (ευαισθησία 94% και ειδικότητα 82%) (Lee et al., 2014).

Στα μειονεκτήματα της τελευταίας μελέτης συγκαταλέγονται το μικρό δείγμα (44 άτομα), η εξέταση ενός μόνο περιφερικού νεύρου, η μη εκτίμηση της επίδρασης του μεγέθους της γαστροκνημίας, η μη εκτίμηση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας και η μη εκτίμηση της δυνατότητας χρήσης της συσκευής NC-stat DPNCHECK σε άτομα που εμφανίζουν παθολογικά ευρήματα κατά την αρχική εκτίμηση με απλούστερα εξεταστικά μέσα. Τέλος επισημαίνονται δύο στοιχεία που πιθανώς να περιορίζουν τη διαγνωστική ακρίβεια της συσκευής NC-stat DPNCHECK: α) η ορθόδρομη διέγερση του νεύρου, όπως προαναφέρθηκε και β) η αυτόματη επαναδιέγερση του νεύρου χωρίς να μπορεί να ελεγχθεί αν ενδιάμεσα ανιχνεύονται έγκυρες αντιδράσεις (Lee et al., 2014).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας έρευνας ήταν η σύγκριση των αποτελεσμάτων δύο γνωστών κλινικών πρωτοκόλλων ανίχνευσης της ΔΠΠ, του United Kingdom Screening Test (UK) και του Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) με τα αποτελέσματα της εξέτασης με την ηλεκτρονική συσκευή NC-stat DPNCheck. Η συγκεκριμένη συσκευή έχει αξιολογηθεί ως αξιόπιστη εναλλακτική μέθοδος των κλασικών μεθόδων ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης της ΔΠΠ, η λειτουργία της βασίζεται στις ίδιες αρχές με αυτές και στην παρούσα έρευνα θεωρήθηκε το «χρυσό πρότυπο» (gold standard) της διάγνωσης και της σταδιοποίησης της ΔΠΠ.

Συγκρίθηκαν με το «χρυσό πρότυπο» τόσο οι συνολικές βαθμολογίες των δύο κλινικών πρωτοκόλλων (UK-TOTAL και MNSI-TOTAL) όσο και οι επιμέρους βαθμολογίες συμπτωματολογίας (UK-NSS) και σημειολογίας (UK-NDS) του ενός πρωτοκόλλου. Διευκρινίζεται ότι η αρχική πρόθεση ήταν να αξιολογηθεί και το σκέλος της συμπτωματολογίας του MNSI δεδομένου ότι το MNSI-TOTAL αντικατοπτρίζει ουσιαστικά μόνο το σκέλος της σημειολογίας του εν λόγω πρωτοκόλλου. Ωστόσο φάνηκε ότι το σκέλος της συμπτωματολογίας του MNSI υστέρησε χαρακτηριστικά αποβαίνοντας αρνητικό για παρουσία ΔΠΠ στο σύνολο των 47 ατόμων που εξετάστηκαν.

Επίσης μελετήθηκε ο βαθμός πρόβλεψης των αποτελεσμάτων της συσκευής NC-stat DPNCheck από τα αποτελέσματα ορισμένων καθιερωμένων παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη ΔΠΠ.

Τέλος εξετάστηκε ο βαθμός συσχέτισης των αποτελεσμάτων των επιμέρους σκελών του πρωτοκόλλου UK (UK-NSS και UK-NDS) τόσο μεταξύ τους όσο και με το τελικό αποτέλεσμά του (UK-TOTAL).

Ευχής έργο θα ήταν κάθε ιατρός της πρωτοβάθμιας περίθαλψης ασχολούμενος με τη φροντίδα ατόμων με ΣΔ να διαθέτε στο ιατρείο του τη συσκευή NC-stat DPNCheck. Επειδή όμως κάτι τέτοιο αποτελεί την εξαίρεση και όχι τον κανόνα, ακόμη και σε επίπεδο

Νοσοκομείων, προέχει η καθιέρωση ενός κλινικού πρωτοκόλλου ανίχνευσης της ΔΠΠ κατά το δυνατόν αξιόπιστου και απλού για εφαρμογή στην καθημερινή κλινική πρακτική. Κρίθηκε σκόπιμο να διερευνηθεί πιθανή υπεροχή κάποιου από τα δύο παραπάνω πρωτόκολλα ώστε να προκριθεί η χρήση του.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η παρούσα έρευνα ήταν ποσοτική, επιδημιολογική και αναλυτική (επαγωγική) με χρήση ερωτηματολογίου κλειστού τύπου και μετρήσεων χρονικής στιγμής.

2.1. ΔΕΙΓΜΑ

Ως μέθοδος δειγματοληψίας επιλέχθηκε η μέθοδος ευκολίας. Επιλέχθηκαν με τυχαίο τρόπο από το αρχείο ιδιωτικού ιατρείου Ειδικού Παθολόγου 47 άτομα της Λευκής φυλής (28 άνδρες και 19 γυναίκες) με ΣΔ τύπου 1 (2 άτομα) και ΣΔ τύπου 2 (45 άτομα) και εύρος ηλικιών μεταξύ 37-81 ετών.

Αποκλείστηκαν από την έρευνα έγκυες γυναίκες, άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών, άτομα με ΣΔ τύπου 1 διάρκειας κάτω των πέντε ετών, άτομα με παθολογικές τιμές B12, φυλλικού οξέος και TSH, άτομα με χρόνια νεφρική νόσο τέταρτου και πέμπτου σταδίου (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης <30 ml/min), άτομα με συνυπάρχουσες παθήσεις που προκαλούν περιφερική πολυνευροπάθεια (όπως αυτές αναφέρονται στο κεφάλαιο «Διαφορική διάγνωση») και άτομα που στη φαρμακευτική αγωγή τους συμπεριλαμβάνονταν φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ΔΠΠ (τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, πρεγκαμπαλίνη, ντουλοξετίνη, βενλαφαξίνη, βαλπροϊκό νάτριο, καψαϊκίνη, λιδοκαΐνη, α-λιποϊκό οξύ) και/ή φάρμακα που προκαλούν περιφερική πολυνευροπάθεια (όπως αυτά αναφέρονται στο κεφάλαιο «Διαφορική διάγνωση»).

2.2. ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Για τη συγκέντρωση των πρωτογενών δεδομένων πραγματοποιήθηκαν:

α) Συνεντεύξεις για τη συγκέντρωση των δημογραφικών χαρακτηριστικών με τη βοήθεια του παρακάτω ερωτηματολογίου.

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ

1. Φύλο (Α: Άνδρας - Γ: Γυναίκα):
2. Ηλικία (έτη):
3. Τύπος ΣΔ (1: Τύπου 1 - 2: Τύπου 2):
4. Διάρκεια ΣΔ (έτη):
5. Κάπνισμα τσιγάρων (ΝΑΙ-ΟΧΙ):
6. Ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης (ΝΑΙ-ΟΧΙ):

β) Μετρήσεις κλινικών παραμέτρων όπως περιγράφεται στον παρακάτω πίνακα.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ

1. Ύψος (cm):
2. Βάρος (kg):
3. BMI (kg/m²):
4. ΣΑΠ (mmHg):
5. ΔΑΠ (mmHg):

γ) Μετρήσεις εργαστηριακών παραμέτρων όπως περιγράφεται στον παρακάτω πίνακα.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ

1. HbA1c (%):
2. CREA (mg/dl):
3. aMDRD (ml/min):
4. CHOL (mg/dl):
5. TG (mg/dl):
6. HDL (mg/dl):
7. LDL (mg/dl):
8. TSH (μIU/ml):
9. B12 (pg/ml):
10. FOLIC (ng/ml):

2.2.1. ΟΡΓΑΝΑ

Χρησιμοποιήθηκαν τα παρακάτω όργανα:

α) Επιτοίχιο αναστημόμετρο της εταιρείας SECA με εύρος μετρήσεων 0-220 cm για μέτρηση του ύψους σε εκατοστά (cm).

β) Επιδαπέδιος αναλογικός ζυγός της εταιρείας SECA με εύρος μετρήσεων 0-150 kg για μέτρηση του βάρους σε χιλιόγραμμα (kg).

γ) Τροχήλατο υδραργυρικό πιεσόμετρο της εταιρείας RIESTER με μήκος περιχειρίδας 53 cm και πλάτος περιχειρίδας 14 cm για μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, συστολικής και διαστολικής, σε mmHg.

δ) Νευρολογικό σφυρί τύπου S07 της εταιρείας KaWe για εξέταση των Αχίλλειων αντανακλαστικών.

ε) Διαπασών 128Hz της εταιρείας GIMA για εξέταση της παλλαισθησίας.

στ) Καρφίδα μεταλλική.

ζ) Ράβδος, μεταλλική στη μία άκρη και πλαστική στην άλλη άκρη, της εταιρείας GIMA για εξέταση της αντίληψης της θερμοκρασίας.

η) Συσκευή NCstat-DPNCheck για εξέταση του ύψους των δυναμικών (amplitude) σε μV και της ταχύτητας αγωγής (velocity) σε m/sec του γαστροκνημιαίου νεύρου, της εταιρείας NeuroMetrix, με καλώδιο για μεταφορά των αποτελεσμάτων σε ηλεκτρονικό υπολογιστή.

θ) Σωληνάριο γέλης για κάλυψη με γέλη της κεφαλής των ηλεκτροδίων διέγερσης του γαστροκνημιαίου νεύρου.

ι) Γάζες μιας χρήσεως εμποτισμένες με οινόπνευμα με ένα τεμάχιο ανά συσκευασία για καθαρισμό του δέρματος.

ια) Εξεταστικό κρεβάτι.

ιβ) Φορητός ηλεκτρονικός υπολογιστής για καταγραφή, αρχειοθέτηση και επεξεργασία των αποτελεσμάτων των μετρήσεων με τη συσκευή NCstat-DPNCheck.

ιγ) Ρολόι χειρός με δευτερολεπτοδείκτη.

2.2.2. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ

Χρησιμοποιήθηκαν τα ερωτηματολόγια και των δύο κλινικών πρωτοκόλλων: United Kingdom Screening Test (UK) και Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI).

Το ερωτηματολόγιο UK αποτελεί ουσιαστικά το σκέλος NSS (Neuropathy Symptom Score) του αντίστοιχου κλινικού πρωτοκόλλου, όπως περιγράφηκε αναλυτικά στο κεφάλαιο «Πρωτόκολλα κλινικού ελέγχου της διαβητικής περιφερικής πολυνευροπάθειας», και συμπληρώθηκε από τον εξεταστή.

Το ερωτηματολόγιο MNSI, όπως περιγράφηκε αναλυτικά στο κεφάλαιο «Πρωτόκολλα κλινικού ελέγχου της διαβητικής περιφερικής πολυνευροπάθειας», συμπληρώθηκε από κάθε εξεταζόμενο χωριστά και μάλιστα χωρίς να φαίνεται στο παρεχόμενο φυλλάδιο ο τρόπος της βαθμολόγησης.

Στοιχεία σχετικά με την εγκυρότητα και την αξιοπιστία των δύο ερωτηματολογίων παρατέθηκαν παραπάνω στο κεφάλαιο «Πρωτόκολλα κλινικού ελέγχου της διαβητικής περιφερικής πολυνευροπάθειας».

2.2.3. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Οι συμμετέχοντες εξετάστηκαν χωριστά στον ίδιο χώρο (ιδιωτικό ιατρείο) από τον ίδιο εξεταστή (Ειδικό Παθολόγο) αφού προηγήθηκε ενημέρωσή τους για το σκοπό της έρευνας και λήφθηκε έγγραφη συγκατάθεση από όλους (βλ. Παράρτημα Α). Η εξέταση των συμμετεχόντων πραγματοποιήθηκε στο χρονικό διάστημα από 21/06/14 έως και 24/07/14. Η θερμοκρασία του χώρου της εξέτασης διατηρούνταν μεταξύ 22-24°C.

Η επιλογή των συμμετεχόντων έγινε τυχαία από το αρχείο ασθενών του εξεταστή αφού όμως ελέγχθηκε ο ιατρικός φάκελος του καθενός ώστε να πληρούνται οι προϋποθέσεις ένταξης του στην έρευνα όπως αυτές περιγράφηκαν παραπάνω (διάρκεια ΣΔ, συνοδές παθήσεις, φαρμακευτική αγωγή). Μετά από δωδεκάωρη νηστεία έγινε εργαστηριακός έλεγχος που συμπεριέλαβε τις παρακάτω βιοχημικές εξετάσεις: γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη ολικού αίματος (HbA1c), κρεατινίνη ορού (CREA), ολική χοληστερόλη ορού (CHOL), τριγλυκερίδια ορού (TG) και υψηλής πυκνότητας

λιποπρωτεΐνη ορού (HDL). Επίσης προσδιορίστηκαν η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη ορού (TSH), η βιταμίνη B12 ορού (B12) και το φυλλικό οξύ ορού (FOLIC). Απαραίτητη προϋπόθεση για την ένταξη στην έρευνα ήταν να υπάρχουν φυσιολογικές τιμές των τριών τελευταίων παραμέτρων ώστε να αποκλείονται άτομα με πιθανή περιφερική πολυνευροπάθεια λόγω υποθυρεοειδισμού ή λόγω έλλειψης B12 και/ή φυλλικού οξέος.

Από την τιμή της κρεατινίνης ορού σε mg/dl υπολογίστηκε ο εκτιμώμενος (estimated) ρυθμός σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate-eGFR) σε ml/min με εφαρμογή της εξίσωσης aMDRD (Modification of Diet in Renal Disease) GFR Equation στην οποία συμπεριλαμβάνονται η τιμή της κρεατινίνης ορού, η ηλικία, η φυλή και το φύλο. Η εξίσωση έχει ως εξής: $GFR = 175 \times CREA^{-1.154} \times ΗΛΙΚΙΑ^{-0.203} \times 1.212$ (για άτομα της Μαύρης φυλής) $\times 0.742$ (για γυναίκες) (MDCalc. 2014). Απαραίτητη προϋπόθεση για την ένταξη στην έρευνα ήταν τιμές eGFR >30 ml/min ώστε να αποκλείονται άτομα με πιθανή περιφερική πολυνευροπάθεια λόγω ουραιμίας.

Από τις τιμές (σε mg/dl) της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της HDL υπολογίστηκε η τιμή της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (low-density lipoprotein-LDL) σε mg/dl με εφαρμογή της εξίσωσης Friedewald-Levy-Fredrickson. Η εξίσωση έχει ως εξής: $LDL = CHOL - HDL - TG/5$. Υπενθυμίζεται ότι η παραπάνω εξίσωση μπορεί να εφαρμοστεί μόνο όταν η τιμή των τριγλυκεριδίων είναι <400 mg/dl (MDCalc. 2014).

Παρακάτω αναφέρονται οι μέθοδοι προσδιορισμού των παρακλινικών-εργαστηριακών παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν στην έρευνα.

Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) ως ποσοστό % υπολογίστηκε με ανοσολογική θολωσιμετρική μέθοδο σε δείγμα ολικού αίματος με προσθήκη αντιπηκτικού. Αφού προκλήθηκε αρχικά αιμόλυση προστέθηκε ειδικό αντίσωμα anti-HbA1c με επακόλουθο σχηματισμό διαλυτών συμπλεγμάτων αντιγόνου (HbA1c) - αντισώματος (anti-HbA1c). Το μόριο της HbA1c διαθέτει μία μόνο θέση δέσμευσης του anti-HbA1c. Κατόπιν προστέθηκε πολυαπτίνη με επακόλουθο σχηματισμό αδιάλυτων συμπλεγμάτων πολυαπτίνης-περίσσειας αντισώματος (anti-HbA1c). Με βάση το πρωτόκολλο της μελέτης DCCT το πιστοποιημένο από το Εθνικό Πρόγραμμα Τυποποίησης της Γλυκοζυλιωμένης Αιμοσφαιρίνης (NGSP-National Glycohemoglobin Standardization Program) η HbA1c (%) παρέχεται από τον τύπο: HbA1c

$(\%) = (\text{HbA1c}/\text{Hb}) * 91,5 + 2,15$, όπου Hb είναι η τιμή της αιμοσφαιρίνης όπως προκύπτει από τη γενική αίματος. Φυσιολογικές τιμές: 4,8-5,6% (Roche Diagnostics. 2012).

Η κρεατινίνη ορού (CREA) υπολογίστηκε με ενζυμική χρωματομετρική μέθοδο που βασίζεται στη μετατροπή της κρεατινίνης σε χρωμογόνο κινονοϊμίνη μέσω τεσσάρων ενδιάμεσων αντιδράσεων. Η ένταση του χρώματος της χρωμογόνου κινονοϊμίνης είναι ευθέως ανάλογη προς την αρχική συγκέντρωση της κρεατινίνης. Φυσιολογικές τιμές: άνδρες 0,67-1,17 mg/dl, γυναίκες 0,51-0,95 mg/dl (Roche Diagnostics. 2013).

Η ολική χοληστερόλη ορού (CHOL) υπολογίστηκε με ενζυμική χρωματομετρική μέθοδο που βασίζεται στη μετατροπή των εστέρων της χοληστερόλης σε ερυθρή χρωστική κινονοϊμίνη μέσω τριών ενδιάμεσων αντιδράσεων. Η ένταση του χρώματος της κινονοϊμίνης είναι ευθέως ανάλογη προς την αρχική συγκέντρωση της χοληστερόλης. Φυσιολογικές τιμές: <190 mg/dl (Roche Diagnostics. 2010).

Τα τριγλυκερίδια ορού (TG) υπολογίστηκαν με ενζυμική χρωματομετρική μέθοδο που βασίζεται στη μετατροπή των τριγλυκεριδίων σε ερυθρή χρωστική κινονοϊμίνη μέσω τεσσάρων ενδιάμεσων αντιδράσεων. Η ένταση του χρώματος της κινονοϊμίνης είναι ευθέως ανάλογη προς την αρχική συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων. Φυσιολογικές τιμές: <150 mg/dl (Roche Diagnostics. 2011).

Η υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη ορού (HDL) υπολογίστηκε με ενζυμική χρωματομετρική μέθοδο που βασίζεται στη μετατροπή των εστέρων της HDL σε κυανή χρωστική κινονοϊμίνη μέσω τριών ενδιάμεσων αντιδράσεων. Η ένταση του χρώματος της κινονοϊμίνης είναι ευθέως ανάλογη προς την αρχική συγκέντρωση της HDL. Φυσιολογικές τιμές: άνδρες >40 mg/dl, γυναίκες >50 mg/dl (Roche Diagnostics. 2014).

Η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη ορού (TSH) υπολογίστηκε με ανοσολογική μέθοδο ηλεκτροχημειοφωταύγειας που βασίζεται στην αρχή της διπλής ανοσοσήμανσης («σάντουιτς») με δύο μονοκλωνικά αντισώματα. Φυσιολογικές τιμές: 0,27-4,2 μIU/ml (Roche Diagnostics. 2010).

Η βιταμίνη B12 ορού (B12) υπολογίστηκε με ανοσολογική μέθοδο ηλεκτροχημειοφωταύγειας που βασίζεται στην αρχή του ανταγωνισμού με εξωγενώς προστιθέμενη βιταμίνη B12 για τις θέσεις δέσμευσης του σημασμένου με ρουθίνιο ενδογενούς παράγοντα. Φυσιολογικές τιμές: 160-970 pg/ml (Roche Diagnostics. 2010).

Το φυλλικό οξύ ορού (FOLIC) υπολογίστηκε με μέθοδο δέσμευσης που βασίζεται στην αρχή του ανταγωνισμού με εξωγενώς προστιθέμενο φυλλικό οξύ για τις θέσεις δέσμευσης της σημασμένης με ρουθίνιο πρωτεΐνης δέσμευσης του φυλλικού οξέος. Φυσιολογικές τιμές: 3-19,9 ng/ml (Roche Diagnostics. 2010).

Αρχικά έγινε καταγραφή των δημογραφικών στοιχείων των συμμετεχόντων (φύλο, ηλικία, τύπος ΣΔ, διάρκεια ΣΔ), των καπνιστικών συνήθειών τους και των συνοδών παθήσεών τους με έμφαση στο ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης. Θεωρήθηκε ότι ένας εξεταζόμενος έχει αρτηριακή υπέρταση αν αυτή ήταν ήδη διαγνωσμένη και ο εξεταζόμενος λάμβανε ήδη αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή.

Μετρήθηκαν το ύψος σε cm και το βάρος σε kg χωρίς τα υποδήματα και στις δύο περιπτώσεις. Ο υπολογισμός του δείκτη μάζας σώματος (BMI) έγινε από τον τύπο: $BMI = \text{ΒΑΡΟΣ (kg)} / \text{ΥΨΟΣ (m)}^2$ (φυσιολογικές τιμές: 18,5-25 kg/m²).

Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε μετά από παραμονή του εξεταζόμενου σε καθιστή θέση για τουλάχιστον πέντε λεπτά και ενώ είχαν δοθεί οδηγίες για αποφυγή σωματικής άσκησης, καπνίσματος τσιγάρων, λήψης τροφής, καφέ και/ή άλλων καφεϊνούχων ροφημάτων κατά την τελευταία μία ώρα πριν από τη μέτρηση. Έγιναν τρεις διαδοχικές μετρήσεις στο βραχίονα της πλευράς με τις μεγαλύτερες τιμές αρτηριακής πίεσης (πληροφορία από τον ιατρικό φάκελο κάθε εξεταζόμενου) με μεσοδιαστήματα τριών λεπτών μεταξύ δύο διαδοχικών μετρήσεων. Καταγράφηκε η τιμή της αρτηριακής πίεσης της τελευταίας μέτρησης.

Ακολούθησε η εξέταση με βάση το πρωτόκολλο United Kingdom Screening Test (βλ. Παράρτημα Δ). Πρώτα εξετάστηκε η συμπτωματολογία με βάση το NSS (Neuropathy Symptom Score) και στη συνέχεια εξετάστηκε η σημειολογία με βάση το NDS (Neuropathy Disability Score) όπως αναπτύχθηκε λεπτομερώς παραπάνω στο κεφάλαιο «Πρωτόκολλα κλινικού ελέγχου της διαβητικής περιφερικής πολυνευροπάθειας».

Σημειώνεται ότι στην έρευνα παραλλάχθηκε το αρχικό πρωτόκολλο ως προς τον τρόπο εξέτασης της παλλαισθησίας και αντί για βιοθεσιόμετρο χρησιμοποιήθηκε διαπασών 128 Hz. Το βιοθεσιόμετρο είναι όργανο που δεν είναι εύκολα προσβάσιμο για χρησιμοποίηση στην καθημερινή κλινική πρακτική, μειονεκτεί ως προς το κόστος και ως προς την ανάγκη τακτικής βαθμονόμησης για εξασφάλιση αξιόπιστων αποτελεσμάτων.

Η διερεύνηση της σημειολογίας περιελάμβανε τις παρακάτω κλινικές εξετάσεις και στα δύο κάτω άκρα:

α) Εξέταση των Αχιλλείων αντανακλαστικών με τον εξεταζόμενο χαλαρωμένο και καθιστό στην άκρη του εξεταστικού κρεβατιού με τα κάτω άκρα χαλαρωμένα και κρεμασμένα αφού αφαιρούνταν τα υποδήματα και οι κάλτσες. Γινόταν άμεση πλήξη του Αχιλλείου τένοντα με το νευρολογικό σφυρί αφού προηγουμένως ο εξεταστής κρατούσε με το ένα χέρι του τον άκρο πόδα του εξεταζόμενου σε θέση ελαφράς ραχιαίας έκτασης για εξασφάλιση της βέλτιστης διάταξης του αντίστοιχου μυός (δικέφαλος γαστροκνήμιος). Σε περίπτωση που δεν παρατηρούνταν άμεση έκλυση του αντανακλαστικού προκαλούνταν ενίσχυσή του με το χειρισμό Jendrassic που περιλαμβάνει σύσφιξη των δακτύλων των άκρων χειρών μεταξύ τους και συνεχή έλξη τους. Τα Αχιλλεία αντανακλαστικά βαθμολογούνταν ως εξής για κάθε κάτω άκρο: 1) παρόντα: 0 βαθμοί, 2) παρόντα με ενίσχυση: 1 βαθμός, 3) απόντα: 2 βαθμοί.

β) Εξέταση της αντίληψης της παλλαισθησίας με διαπασών 128Hz στη ραχιαία επιφάνεια του μεγάλου δακτύλου του άκρου ποδός στο ύψος της άπω μεσοφαλαγγικής άρθρωσης με τον εξεταζόμενο χαλαρωμένο και σε ύπτια θέση με τα μάτια κλειστά. Αρχικά τοποθετούνταν το διαπασών στο μεγάλο δάκτυλο χωρίς να δονείται και κατόπιν τοποθετούνταν δονούμενο ώστε να εξασφαλιστεί ότι ο εξεταζόμενος διέκρινε την απλή επαφή του μη δονούμενου διαπασών από την επαφή του δονούμενου διαπασών. Στη συνέχεια το διαπασών επανατοποθετούνταν δονούμενο στο μεγάλο δάκτυλο. Τη στιγμή που ο εξεταζόμενος ανέφερε ότι δεν αντιλαμβανόταν πλέον τη δόνηση το διαπασών τοποθετούνταν αμέσως στη ραχιαία επιφάνεια του δείκτη του εξεταστή στο ύψος της άπω μεσοφαλαγγικής άρθρωσης. Ο εξεταστής μετρούσε το χρόνο σε δευτερόλεπτα κατά τον οποίο εξακολουθούσε να αντιλαμβάνεται τη δόνηση του διαπασών στο δείκτη του. Αν ο χρόνος αυτός ήταν <10 δευτερόλεπτα η αντίληψη της παλλαισθησίας θεωρούνταν φυσιολογική (0 βαθμοί). Αν ο χρόνος αυτός ήταν ≥ 10 δευτερόλεπτα η αντίληψη της παλλαισθησίας θεωρούνταν ελαττωμένη (1 βαθμός). Αν δεν υπήρχε εξ' αρχής καμία αντίληψη δόνησης του διαπασών από τον εξεταζόμενο η αντίληψη της παλλαισθησίας θεωρούνταν απύσχα (1 βαθμός). Διευκρινίζεται ότι η δύναμη πρόσκρουσης του διαπασών στην παλάμη του εξεταστή πριν αυτό τοποθετηθεί στο μεγάλο δάκτυλο ήταν τέτοια ώστε να μην προκαλείται ακουστή δόνηση.

γ) Εξέταση της αντίληψης του πόνου με νυγμό καρφίδας στη ραχιαία επιφάνεια του μεγάλου δακτύλου του άκρου ποδός στο ύψος της άπω μεσοφαλαγγικής άρθρωσης με τον εξεταζόμενο χαλαρωμένο και σε ύπτια θέση με τα μάτια κλειστά. Έγιναν τέσσερις νυγμοί σε κάθε πλευρά με άτακτο (μη ρυθμικό) τρόπο και με ένταση τόση ώστε μόλις που να προκαλείται ορατή παραμόρφωση του δέρματος και σημειώθηκε πόσοι από τους οκτώ συνολικά νυγμούς δεν έγιναν αντιληπτοί. Η βαθμολόγηση έγινε ως εξής: 1) μη αντιληπτοί νυγμοί ≤ 1 : αντίληψη του πόνου φυσιολογική (0 βαθμοί), 2) μη αντιληπτοί νυγμοί 2-4: αντίληψη του πόνου ελαττωμένη (1 βαθμός), 3) μη αντιληπτοί νυγμοί ≥ 5 : αντίληψη του πόνου απύσα (1 βαθμός).

Αποφασίστηκε να χρησιμοποιηθεί αυτή η μέθοδος εξέτασης και βαθμολόγησης της αντίληψης του πόνου γιατί έχει αξιολογηθεί σε μελέτη 426 ατόμων με ΣΔ όπου μάλιστα συγκρίθηκε με τις κλασικές μεθόδους ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης. Το όριο μη αντιληπτών νυγμών ≥ 5 εμφάνισε ειδικότητα 97% στην ανίχνευση της ΔΠΠ (Perkins, Olaleye, Zinman & Brill, 2001). Αναφέρεται και διαφορετικός τρόπος βαθμολόγησης της αντίληψης του πόνου με νυγμό καρφίδας στα πλαίσια του NDS όπου αξιολογείται η ικανότητα διάκρισης οξείας και αμβλείας αίσθησης του νυγμού (οξεία αίσθηση: 0 βαθμοί, αμβλεία αίσθηση: 1 βαθμός) (Kanji et al., 2010).

δ) Εξέταση της αντίληψης της θερμοκρασίας με ειδική ράβδο μεταλλική στη μία άκρη και πλαστική στην άλλη άκρη στη ραχιαία επιφάνεια του μεγάλου δακτύλου του άκρου ποδός στο ύψος της άπω μεσοφαλαγγικής άρθρωσης με τον εξεταζόμενο χαλαρωμένο και σε ύπτια θέση με τα μάτια κλειστά. Έγιναν τέσσερις επαναλήψεις σε κάθε πλευρά με τυχαίο τρόπο εναλλαγής των δύο άκρων της ράβδου και σημειώθηκε πόσες από τις οκτώ συνολικά απαντήσεις ήταν λανθασμένες. Η βαθμολόγηση έγινε ως εξής: 1) λανθασμένες απαντήσεις ≤ 1 : αντίληψη της θερμοκρασίας φυσιολογική (0 βαθμοί), 2) λανθασμένες απαντήσεις 2-4: αντίληψη της θερμοκρασίας ελαττωμένη (1 βαθμός), 3) λανθασμένες απαντήσεις ≥ 5 : αντίληψη της θερμοκρασίας απύσα (1 βαθμός).

Σημειώνεται ότι όλα τα όργανα που χρησιμοποιήθηκαν (διαπασών 128Hz, καρφίδα, ράβδος) εφαρμόστηκαν αρχικά στη ραχιαία επιφάνεια του καρπού του εξεταζόμενου για λόγους εξοικείωσης με κάθε όργανο και συνειδητοποίησης του αντίστοιχου ερεθίσματος. Ο εξεταζόμενος έχοντας τα μάτια κλειστά καλούνταν να περιγράψει το είδος της αίσθησης που αντιλαμβάνόταν σε κάθε περίπτωση.

Ακολούθησε η εξέταση με βάση το πρωτόκολλο Michigan Neuropathy Screening Instrument (βλ. Παράρτημα Δ). Πρώτα εξετάστηκε η συμπτωματολογία με βάση το ερωτηματολόγιο MNSI το οποίο χορηγήθηκε στους εξεταζόμενους και συμπληρώθηκε από τον καθένα χωριστά αφού εξασφαλίστηκε να μη φαίνεται στο έντυπο του ερωτηματολογίου η επιμέρους βαθμολογία κάθε ερώτησης και στη συνέχεια εξετάστηκε η σημειολογία όπως αναπτύχθηκε λεπτομερώς παραπάνω στο κεφάλαιο «Πρωτόκολλα κλινικού ελέγχου της διαβητικής περιφερικής πολυνευροπάθειας».

Η διερεύνηση της σημειολογίας περιελάμβανε τις παρακάτω κλινικές εξετάσεις και στα δύο κάτω άκρα:

α) Αμφοτερόπλευρη επισκοπική εξέταση των άκρων ποδών για διαπίστωση παραμορφώσεων, ξηροδερμίας, τύλων, λοιμώξεων, σχάσεων του δέρματος και/ή άλλων διαταραχών με διευκρίνιση του είδους τους.

β) Αμφοτερόπλευρη επισκοπική εξέταση των άκρων ποδών για παρουσία έλκους.

γ) Εξέταση των Αχίλλειων αντανakλαστικών δεν επαναλαμβανόταν αφού είχε ήδη γίνει κατά την εξέταση με το πρωτόκολλο United Kingdom Screening Test και απλώς άλλαξε ο τρόπος βαθμολόγησης.

δ) Εξέταση της αντίληψης της παλλαισθησίας με διαπασών 128Hz δεν επαναλαμβανόταν αφού είχε ήδη γίνει κατά την εξέταση με το πρωτόκολλο United Kingdom Screening Test και απλώς άλλαξε ο τρόπος βαθμολόγησης.

Στο τέλος γινόταν η εξέταση με τη συσκευή NC-stat DPNCheck με τον εξεταζόμενο ξαπλωμένο σε πλάγια θέση και με το υπό εξέταση κάτω άκρο ακάλυπτο από ρούχα μέχρι το γόνατο. Η μέτρηση γινόταν αρχικά στο δεξί κάτω άκρο και στη συνέχεια επαναλαμβανόταν στο αριστερό κάτω άκρο. Κάθε φορά το προς εξέταση κάτω άκρο βρισκόταν στην επάνω πλευρά και ακουμπούσε ευθειασμένο πάνω στο αντίθετο κάτω άκρο που βρισκόταν στην κάτω πλευρά και ήταν λυγισμένο στην άρθρωση του γόνατος.

Υπενθυμίζεται ότι επιτυγχάνεται αύξηση της ευαισθησίας της μεθόδου με αμφοτερόπλευρη εξέταση και αποδοχή του παθολογικού αποτελέσματος οποιασδήποτε πλευράς. Αξιολογήθηκε το «χειρότερο» από τα αποτελέσματα των δύο πλευρών

εκτιμώντας πρώτα την τιμή του ύψους των δυναμικών και κατόπιν την τιμή της ταχύτητας αγωγής.

Αρχικά εξηγούνταν στον εξεταζόμενο ο τρόπος της εξέτασης και το αίσθημα που πιθανόν να ένιωθε κατά τη διάρκειά της (αίσθημα παλμού ή νυγμού κατά τη διέγερση του γαστροκνημιαίου νεύρου) ώστε να αποφευχθεί πιθανός αιφνιδιασμός του με επακόλουθο αίσθημα δυσφορίας και/ή απότομη μετακίνηση του υπό εξέταση κάτω άκρου με συνέπεια αλλοίωση των μετρήσεων. Τονιζόταν ο σύντομος χρόνος από την τοποθέτηση της συσκευής στην περιοχή του γαστροκνημιαίου νεύρου μέχρι την εμφάνιση των αποτελεσμάτων στην οθόνη της (περίπου 10-15 δευτερόλεπτα). Βασική επιδίωξη ήταν να εξασφαλιστεί η κατά το δυνατό μεγαλύτερη χαλάρωση του εξεταζόμενου και η παραμονή του σε ακινησία καθ' όλη τη διάρκεια της εξέτασης.

Αναγνωριζόταν ψηλαφητικά ο Αχίλλειος τένοντας και το έξω σφυρό ενώ παράλληλα επισκοπούνταν η περιοχή για τυχόν ύπαρξη οιδήματος, έλκους και/ή άλλης δερματικής διαταραχής που θα μπορούσε να δυσχεράνει τη σωστή εφαρμογή της συσκευής στο κάτω άκρο.

Με τη χρήση γάζας μιας χρήσεως εμποτισμένης με οινόπνευμα γινόταν επιμελής καθαρισμός του δέρματος της περιοχής μεταξύ Αχίλλειου τένοντα και έξω σφυρού καθώς και της κάτω-έξω επιφάνειας της γαστροκνημίας όπου θα εφαπτόταν ο βιοαισθητήρας της συσκευής. Δεν γινόταν τοποθέτηση της συσκευής στην περιοχή του γαστροκνημιαίου νεύρου πριν στεγνώσει το δέρμα.

Στη συνέχεια ενεργοποιούνταν η συσκευή με στιγμιαία πίεση του κομβίου ενεργοποίησης, τοποθετούνταν ο βιοαισθητήρας στη θυρίδα εισαγωγής του και πιέζονταν ελαφρά πάνω στο αφρολέξ προσκόλλησής του με προσοχή ώστε να είναι παραλληλισμένος με το αφρολέξ σε όλες τις πλευρές. Κατόπιν αφαιρούνταν το προστατευτικό αυτοκόλλητο του βιοαισθητήρα.

Τοποθετούνταν μικρή ποσότητα γέλης σε μία καθαρή μη αποστειρωμένη γάζα και μέσω αυτής στην κορυφή κάθε ηλεκτροδίου με μέριμνα ώστε να μη «γεφυρώνονται» τα ηλεκτρόδια μέσω της γέλης. Σημειώνεται ότι δεν συστήνεται η τοποθέτηση γέλης απευθείας στο δέρμα ή σε ιατρικά γάντια.

Τοποθετούνταν η συσκευή στην περιοχή του γαστροκνημιαίου νεύρου με τον επιμήκη άξονά της παράλληλο με τον Αχιλλεο τένοντα και με το γαστροκνημιαίο νεύρο έτσι ώστε αυτή να είναι προσανατολισμένη προς την οπίσθια επιφάνεια του σύστοιχου γόνατος και να μη διασταυρώνεται ο επιμήκης άξονάς της με τη μέση γραμμή ή με τον Αχιλλεο τένοντα. Το οπίσθιο χείλος του βιοαισθητήρα έπρεπε να βρίσκεται δίπλα από τη μέση γραμμή ή τον Αχιλλεο τένοντα. Τα ηλεκτρόδια εφάπτονταν στο δέρμα της μεσότητας μεταξύ Αχιλλεο τένοντα και έξω σφυρού με την κάθοδο τοποθετημένη σε απόσταση περίπου 2,5 εκατοστών πίσω από το κέντρο του έξω σφυρού και όχι επάνω στο έξω σφυρό. Ελέγχονταν επίσης η καλή επαφή και των δύο πλευρών του βιοαισθητήρα με τη γαστροκνημία.

Ο καθορισμός της επιθυμητής πλευράς ελέγχου γινόταν με παρατεταμένη πίεση του κομβίου ενεργοποίησης της συσκευής ώστε να επιλέγεται η ένδειξη “r” αν επρόκειτο να εξεταστεί το δεξί κάτω άκρο και η ένδειξη “l” αν επρόκειτο να εξεταστεί το αριστερό κάτω άκρο. Οι ενδείξεις “r” και “l” εμφανίζονταν αρχικά ταυτόχρονα στην οθόνη της συσκευής.

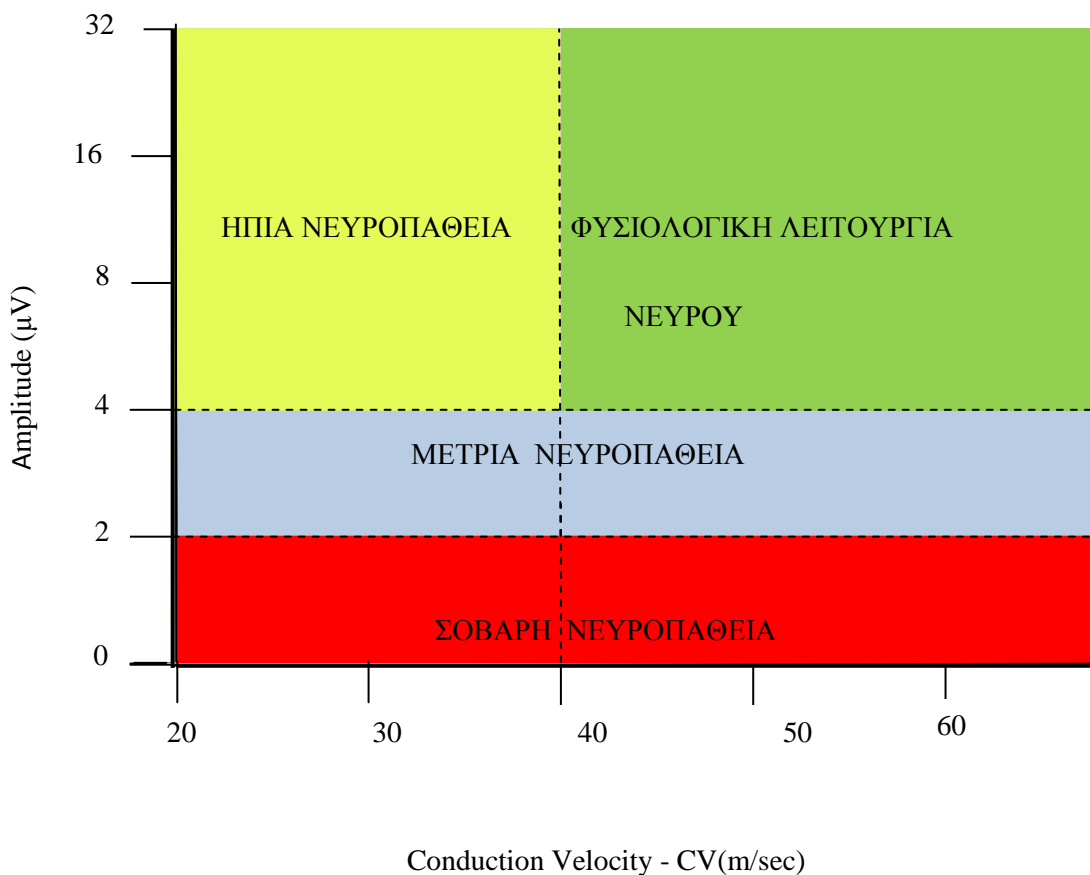
Η διέγερση του νεύρου ξεκινούσε με στιγμιαία πίεση του κομβίου ενεργοποίησης της συσκευής και σε χρόνο μερικών δευτερολέπτων εμφανιζόταν στην οθόνη της συσκευής αρχικά η ένδειξη του ύψους των δυναμικών (amplitude) σε μV και στη συνέχεια η ταχύτητα αγωγής του νεύρου (velocity) σε m/sec .

Καθ’ όλη τη διάρκεια της εξέτασης ο εξεταστής φρόντιζε να ασκεί ήπια και ομοιόμορφη πίεση στο βιοαισθητήρα και στα ηλεκτρόδια αποφεύγοντας οποιαδήποτε μετακίνησή τους. Επίσης φρόντιζε να ενημερώνεται από την οθόνη της συσκευής για τυχόν τεχνικά προβλήματα που ενδεχομένως να προέκυπταν (όπως για παράδειγμα λανθασμένη τοποθέτηση της συσκευής στο κάτω άκρο).

Στο τέλος της εξέτασης καθαρίζονταν οι άκρες των ηλεκτροδίων με γάζα και αφαιρούνταν ο βιοαισθητήρας.

Γενικά για τη σωστή διενέργεια της εξέτασης με τη συσκευή NC-stat DPNCheck, με βάση και τις συστάσεις της κατασκευάστριας εταιρείας, απαιτείται η σωστή εφαρμογή του τρίπτυχου “3P” (position-preparation-placement) δηλαδή: α) θέση εξεταζόμενου, β) προετοιμασία κάτω άκρου, γ) τοποθέτηση συσκευής.

Η εκτίμηση των αποτελεσμάτων της εξέτασης με τη συσκευή NC-stat DPNCheck έγινε με βάση το παρακάτω διάγραμμα (βλ. και Παράρτημα Ε).



ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ	AMPLITUDE	CV
ΑΠΟΥΣΙΑ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ
ΗΠΙΑ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ	ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ
ΜΕΤΡΙΑ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ	ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ	ΟΠΟΙΟΔΗΠΟΤΕ
ΣΟΒΑΡΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ	ΜΗ ΑΝΙΧΝΕΥΣΙΜΟ	-

2.2.4. ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Από τις μεταβλητές της παρούσας έρευνας εξαρτημένη ήταν τα αποτελέσματα της μέτρησης με τη συσκευή NCstat DPNCheck και ανεξάρτητες ήταν τα αποτελέσματα της εξέτασης με τα κλινικά πρωτόκολλα UK και MNSI και τα αποτελέσματα των παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη ΔΠΠ.

Οι ερευνητικές υποθέσεις που διατυπώθηκαν είναι οι παρακάτω:

α) Τα αποτελέσματα της εξέτασης με τη συσκευή NCstat DPNCheck προβλέπονται από τα αποτελέσματα των δύο επιμέρους σκελών UK-NSS και UK-NDS του πρωτοκόλλου UK.

β) Τα αποτελέσματα της εξέτασης με τη συσκευή NCstat DPNCheck προβλέπονται από τα αποτελέσματα της εξέτασης με τα κλινικά πρωτόκολλα UK-TOTAL και MNSI-TOTAL.

γ) Τα αποτελέσματα της εξέτασης με τη συσκευή NCstat DPNCheck προβλέπονται από τα αποτελέσματα των παραγόντων κινδύνου (φύλο, ηλικία, διάρκεια ΣΔ, κάπνισμα τσιγάρων, ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, ύψος, βάρος, BMI, συστολική αρτηριακή πίεση-ΣΑΠ, διαστολική αρτηριακή πίεση-ΔΑΠ, HbA1c, CREA, aMDRD, CHOL, TG, HDL, LDL).

δ) Τα αποτελέσματα των δύο επιμέρους σκελών (UK-NSS και UK-NDS) του πρωτοκόλλου UK εμφανίζουν ισχυρή συσχέτιση τόσο μεταξύ τους όσο και με το τελικό αποτέλεσμά του (UK-TOTAL).

Για την πρώτη ερευνητική υπόθεση χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Chi-Square (χ^2).

Για τη δεύτερη ερευνητική υπόθεση χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Chi-Square (χ^2).

Για την τρίτη ερευνητική υπόθεση χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Chi-Square (χ^2) για τις ποιοτικές μεταβλητές (φύλο, κάπνισμα τσιγάρων, ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης) και η μέθοδος της Πολλαπλής Λογιστικής Παλινδρόμησης (Regression, Binary Logistic) για τις ποσοτικές μεταβλητές (ηλικία, διάρκεια ΣΔ, ύψος, βάρος, BMI, ΣΑΠ, ΔΑΠ, HbA1c, CREA, aMDRD, CHOL, TG, HDL, LDL).

Για την τέταρτη ερευνητική υπόθεση χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Chi-Square (χ^2).

Σημειώνεται ότι η μέθοδος Chi-Square (χ^2) χρησιμοποιείται για τη σύγκριση δύο ποιοτικών μεταβλητών, ενώ η μέθοδος της Πολλαπλής Λογιστικής Παλινδρόμησης χρησιμοποιείται για τον έλεγχο του κατά πόσο μία εξαρτημένη μεταβλητή (αποτέλεσμα της μέτρησης με τη συσκευή NCstat DPNCheck) με δύο τιμές (NAI: παρουσία ΔΠΠ – OXI: απουσία ΔΠΠ) επηρεάζεται από άλλες (περισσότερες της μίας) ανεξάρτητες

μεταβλητές (παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΔΠΠ). Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για όλους τους ελέγχους πλην του τελευταίου ελέγχου αξιοπιστίας kappa ορίστηκε η τιμή $p < 0,05$.

Για την ανάλυση των στατιστικών δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) SOFTWARE VER. 20.0.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

Οι ποιοτικές μεταβλητές περιγράφηκαν με ποσοστά. Διευκρινίζεται ότι επειδή το δείγμα της έρευνας περιέλαβε λιγότερα από 100 άτομα δεν χρησιμοποιήθηκαν δεκαδικά ψηφία στην περιγραφή των ποσοστών. Από τα 47 άτομα που συμμετείχαν στην έρευνα τα 28 ήταν άνδρες (60%) και τα 19 ήταν γυναίκες (40%), τα 2 είχαν ΣΔ τύπου 1 (4%) και τα 45 είχαν ΣΔ τύπου 2 (96%), τα 14 ήταν καπνιστές (30%) και τα 33 ήταν μη καπνιστές (70%), τα 35 είχαν αρτηριακή υπέρταση (74%) και τα 12 δεν είχαν αρτηριακή υπέρταση (26%). Λόγω του ότι οι ποιοτικές μεταβλητές ήταν λιγότερες από 5 για τη σχηματική απόδοσή τους χρησιμοποιήθηκαν γραφήματα τύπου πίτας (βλ. Παράρτημα Β).

Οι ποσοτικές μεταβλητές περιγράφηκαν με το μέσο όρο και την τυπική απόκλιση ενώ για τη σχηματική απόδοσή τους χρησιμοποιήθηκαν γραφήματα τύπου ιστογράμματος (βλ. Παράρτημα Γ). Ο μέσος όρος της ηλικίας ήταν 65,19 έτη και η τυπική απόκλιση 10,80 έτη, ο μέσος όρος της διάρκειας του ΣΔ ήταν 12 έτη και η τυπική απόκλιση 6,99 έτη, ο μέσος όρος του ύψους ήταν 169,11 cm και η τυπική απόκλιση 9,68 cm, ο μέσος όρος του βάρους ήταν 84,96 kg και η τυπική απόκλιση 15,75 kg, ο μέσος όρος του BMI ήταν 29,68 kg/m² και η τυπική απόκλιση 4,82 kg/m², ο μέσος όρος της ΣΑΠ ήταν 135,53 mmHg και η τυπική απόκλιση 13,52 mmHg, ο μέσος όρος της ΔΑΠ ήταν 78 mmHg και η τυπική απόκλιση 7,91 mmHg, ο μέσος όρος της HbA1c ήταν 7,78% και η τυπική απόκλιση 1,83%, ο μέσος όρος της CREA ήταν 0,91 mg/dl και η τυπική απόκλιση 0,31 mg/dl, ο μέσος όρος του aMDRD ήταν 87,76 ml/min και η τυπική απόκλιση 28,45 ml/min, ο μέσος όρος της CHOL ήταν 163,81 mg/dl και η τυπική απόκλιση 39,49 mg/dl, ο μέσος όρος των TG ήταν 153,51 mg/dl και η τυπική απόκλιση 69,33 mg/dl, ο μέσος όρος της HDL ήταν 47,15 mg/dl και η τυπική απόκλιση 12,22 mg/dl και ο μέσος όρος της LDL ήταν 85,56 mg/dl και η τυπική απόκλιση 34,24 mg/dl.

Από τα 47 άτομα που συμμετείχαν στην έρευνα, τα αποτελέσματα της εξέτασης με βάση τα σκέλη UK-NSS και UK-NDS του πρωτοκόλλου UK ήταν όμοια: 26 άτομα είχαν ΔΠΠ (55%) ενώ 21 δεν είχαν (45%). Με βάση το τελικό αποτέλεσμα του πρωτοκόλλου UK (UK-TOTAL) 17 άτομα είχαν ΔΠΠ (36%) ενώ 30 δεν είχαν (64%). Με βάση το τελικό αποτέλεσμα του πρωτοκόλλου MNSI (MNSI-TOTAL) 31 άτομα είχαν ΔΠΠ (66%)

ενώ 16 δεν είχαν (34%). Με βάση την εξέταση με τη συσκευή NCstat DPNCheck 27 άτομα είχαν ΔΠΠ (57%) ενώ 20 δεν είχαν (43%).

Με βάση το ερωτηματολόγιο του πρωτοκόλλου MNSI, και δεδομένου ότι για να θεωρηθεί αυτό θετικό για παρουσία ΔΠΠ χρειάζονται τουλάχιστον 7 βαθμοί, κανένα άτομο δεν είχε ΔΠΠ (0%). Ένα άτομο συγκέντρωσε 5 βαθμούς, 3 άτομα 4 βαθμούς, 6 άτομα 3 βαθμούς, 7 άτομα 2 βαθμούς, 12 άτομα 1 βαθμό και 18 άτομα 0 βαθμούς.

Τα αποτελέσματα της μέτρησης με τη συσκευή NCstat DPNCheck ήταν όμοια με τα αποτελέσματα του UK-NSS σε 26 άτομα (55%), με τα αποτελέσματα του UK-NDS σε 32 άτομα (68%), με τα αποτελέσματα του UK-TOTAL σε 29 άτομα (62%) και με τα αποτελέσματα του MNSI-TOTAL σε 29 άτομα (62%). Σε 25 άτομα (53%) τα αποτελέσματα τόσο των UK-NSS και UK-NDS όσο και του UK-TOTAL ήταν όμοια.

3.2. ΕΠΑΓΩΓΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

Με βάση τη στατιστική ανάλυση, όπως φαίνεται στους παρακάτω πίνακες, βρέθηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των αποτελεσμάτων της μέτρησης με τη συσκευή NCstat DPNCheck και των αποτελεσμάτων της εξέτασης με τα σκέλη UK-NSS και UK-NDS του πρωτοκόλλου UK (Πίνακες 1-4), αλλά και με τα τελικά αποτελέσματα των δύο κλινικών πρωτοκόλλων (UK-TOTAL και MNSI-TOTAL) (Πίνακες 5-8) ($p < 0,05$ στο σύνολο των τεσσάρων επιμέρους ελέγχων).

Πίνακας 1. «Συσχέτιση NC-stat και UK-NSS»

		ncstat * uknss			Total
			NAI	OXI	
ncstat	Count	1	0	0	1
	Expected Count	,0	,5	,4	1,0
	Count	0	16	11	27
	Expected Count	,6	14,6	11,8	27,0
	Count	0	10	10	20
	Expected Count	,4	10,8	8,8	20,0
Total	Count	1	26	21	48
	Expected Count	1,0	26,0	21,0	48,0

Πίνακας 2. «Αποτελέσματα συσχέτισης NC-stat και UK-NSS» (p<0,05)

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	48,407 ^a	4	,000
Likelihood Ratio	10,120	4	,038
N of Valid Cases	48		

Πίνακας 3. «Συσχέτιση NC-stat και UK-NDS»

ncstat * uknds						
		uknds			Total	
			NAI	OXI		
ncstat	Count	1	0	0	1	
		Expected Count	,0	,5	,4	1,0
	NAI	Count	0	19	8	27
		Expected Count	,6	14,6	11,8	27,0
	OXI	Count	0	7	13	20
		Expected Count	,4	10,8	8,8	20,0
Total	Count	1	26	21	48	
	Expected Count	1,0	26,0	21,0	48,0	

Πίνακας 4. «Αποτελέσματα συσχέτισης NC-stat και UK-NDS» (p<0,05)

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	53,939 ^a	4	,000
Likelihood Ratio	15,631	4	,004
N of Valid Cases	48		

Πίνακας 5. «Συσχέτιση NC-stat και UK-TOTAL»

ncstat * uktotal						
		ukttotal			Total	
			NAI	OXI		
ncstat	Count	1	0	0	1	
		Expected Count	,0	,4	,6	1,0
	NAI	Count	0	13	14	27
		Expected Count	,6	9,6	16,9	27,0
	OXI	Count	0	4	16	20
		Expected Count	,4	7,1	12,5	20,0
Total	Count	1	17	30	48	
	Expected Count	1,0	17,0	30,0	48,0	

Πίνακας 6. «Αποτελέσματα συσχέτισης NC-stat και UK-TOTAL» ($p < 0,05$)

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	52,027 ^a	4	,000
Likelihood Ratio	13,825	4	,008
N of Valid Cases	48		

Πίνακας 7. «Συσχέτιση NC-stat και MNSI-TOTAL»

ncstat * mnsitotal					
		mnsitotal			Total
			NAI	OXI	
ncstat	Count	1	0	0	1
	Expected Count	,0	,6	,3	1,0
	Count	0	20	7	27
	Expected Count	,6	17,4	9,0	27,0
	Count	0	11	9	20
	Expected Count	,4	12,9	6,7	20,0
Total	Count	1	31	16	48
	Expected Count	1,0	31,0	16,0	48,0

Πίνακας 8. «Αποτελέσματα συσχέτισης NC-stat και MNSI-TOTAL» ($p < 0,05$)

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	49,901 ^a	4	,000
Likelihood Ratio	11,577	4	,021
N of Valid Cases	48		

Σε ό,τι αφορά την τρίτη ερευνητική υπόθεση βρέθηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p < 0,05$) μεταξύ των αποτελεσμάτων της μέτρησης με τη συσκευή NCstat DPNCheck και των αποτελεσμάτων δύο μόνων από τους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΔΠΠ, του καπνίσματος τσιγάρων και του ιστορικού αρτηριακής υπέρτασης (Πίνακες 9-17).

Πίνακας 9. «Συσχέτιση NC-stat και φύλου»

Crosstab

		ΦΥΛΟ		Total
		ΑΝΔΡΑΣ	ΓΥΝΑΙΚΑ	
ncstat	NAI	16	11	27
	OXI	12	8	20
Total		28	19	47

Πίνακας 10. «Αποτελέσματα συσχέτισης NC-stat και φύλου» ($p > 0,05$)

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,003 ^a	1	,959		
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,003	1	,959		
Fisher's Exact Test				1,000	,599
N of Valid Cases	47				

Πίνακας 11. «Συσχέτιση NC-stat και καπνίσματος τσιγάρων»

Crosstab

		ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΤΣΙΓΑΡΩΝ			Total
			NAI	OXI	
ncstat	NAI	1	0	0	1
	OXI	0	7	20	27
	Total	1	14	33	48

Πίνακας 12. «Αποτελέσματα συσχέτισης NC-stat και καπνίσματος τσιγάρων» ($p < 0,05$)

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	48,462 ^a	4	,000
Likelihood Ratio	10,171	4	,038
N of Valid Cases	48		

Πίνακας 13. «Συσχέτιση NC-stat και αρτηριακής υπέρτασης»

		Crosstab			Total
		ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ			
			NAI	OXI	
ncstat	NAI	1	0	0	1
	OXI	0	20	7	27
	Total	1	35	12	48

Πίνακας 14. «Αποτελέσματα συσχέτισης NC-stat και αρτηριακής υπέρτασης» ($p < 0,05$)

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	48,005 ^a	4	,000
Likelihood Ratio	9,727	4	,045
N of Valid Cases	48		

Πίνακας 15. «Συσχέτιση NC-stat και υπόλοιπων παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη ΔΠΠ» ($p > 0,05$)

Variables in the Equation						
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0 Constant	-,300	,295	1,035	1	,309	,741

Πίνακας 16. «Συσχέτιση NC-stat και υπόλοιπων παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη ΔΠΠ» ($p > 0,05$)

Variables not in the Equation				
		Score	df	Sig.
Step 0 Variables	ΗΛΙΚΙΑ	,590	1	,443
	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΣΔ	,307	1	,580
	ΥΨΟΣ	,464	1	,496
	ΒΑΡΟΣ	3,380	1	,066
	BMI	2,903	1	,088
	ΣΑΠ	,345	1	,557
	ΔΑΠ	,051	1	,821
	HbA1c	,959	1	,327
	CREA	,001	1	,970
	aMDRD	,241	1	,624
	CHOL	,414	1	,520
	TG	1,707	1	,191
	HDL	1,524	1	,217
	LDL	,584	1	,445
	Overall Statistics		14,500	14

Πίνακας 17. «Συσχέτιση NC-stat και υπόλοιπων παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη ΔΠΠ» (p>0,05)

		Variables in the Equation					Exp(B)
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	
Step 1 ^a	ΗΛΙΚΙΑ	-,052	,054	,942	1	,332	,949
	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΣΔ	-,013	,059	,051	1	,821	,987
	ΥΨΟΣ	-,186	,298	,388	1	,533	,831
	ΒΑΡΟΣ	,108	,294	,136	1	,712	1,115
	BMI	-,549	,844	,424	1	,515	,577
	ΣΑΠ	-,031	,046	,467	1	,494	,969
	ΔΑΠ	,066	,077	,741	1	,389	1,069
	HbA1c	-,230	,261	,777	1	,378	,794
	CREA	1,977	2,332	,718	1	,397	7,218
	aMDRD	,026	,026	1,006	1	,316	1,026
	CHOL	-,223	1,237	,033	1	,857	,800
	TG	,055	,247	,049	1	,825	1,056
	HDL	,198	1,236	,026	1	,873	1,219
	LDL	,210	1,236	,029	1	,865	1,234
	Constant	39,331	50,910	,597	1	,440	120570866291625216,000

Τέλος βρέθηκε ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση (p<0,05) μεταξύ των αποτελεσμάτων του UK-NSS, του UK-NDS και του UK-TOTAL (Πίνακες 18-23).

Πίνακας 18. «Συσχέτιση UK-NSS και UK-NDS»

		Crosstab			Total
		uknds			
			NAI	OXI	
uknss	NAI	1	0	0	1
	OXI	0	17	9	26
	Total	1	26	21	48

Πίνακας 19. «Αποτελέσματα συσχέτισης UK-NSS και UK-NDS» (p<0,05)

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	50,436 ^a	4	,000
Likelihood Ratio	12,120	4	,016
N of Valid Cases	48		

Πίνακας 20. «Συσχέτιση UK-NSS και UK-TOTAL»

Crosstab

		ukttotal			Total
			NAI	OXI	
uknss	NAI	1	0	0	1
	OXI	0	13	13	26
	Total	0	4	17	21
Total		1	17	30	48

Πίνακας 21. «Αποτελέσματα συσχέτισης UK-NSS και UK-TOTAL» (p<0,05)

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	52,923 ^a	4	,000
Likelihood Ratio	14,740	4	,005
N of Valid Cases	48		

Πίνακας 22. «Συσχέτιση UK-NDS και UK-TOTAL»

Crosstab

		ukttotal			Total
			NAI	OXI	
uknds	NAI	1	0	0	1
	OXI	0	17	9	26
	Total	0	0	21	21
Total		1	17	30	48

Πίνακας 23. «Αποτελέσματα συσχέτισης UK-NDS και UK-TOTAL» (p<0,05)

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	69,969 ^a	4	,000
Likelihood Ratio	37,692	4	,000
N of Valid Cases	48		

Πραγματοποιήθηκε επίσης έλεγχος αξιοπιστίας kappa στα πλαίσια της μεθόδου Chi-Square (χ^2). Σημειώνεται ότι η ύπαρξη υψηλής αξιοπιστίας προϋποθέτει τιμή Value>0,8 και τιμή Approx. Sig.(p)>0,6 με σημαντικότερη την πρώτη. Τα αποτελέσματα για τα τρία ζεύγη ελέγχων (UK-NSS με UK-NDS, UK-NSS με UK-TOTAL και UK-NDS με UK-TOTAL) φαίνονται στους παρακάτω πίνακες (Πίνακες 24-26).

Πίνακας 24. «Έλεγχος αξιοπιστίας UK-NSS με UK-NDS»

Symmetric Measures					
		Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Measure of Agreement	Kappa	,272	,141	1,996	,046
N of Valid Cases		48			

Η τιμή (value) 0,272 του συντελεστή kappa είναι χαμηλή (<0,8) με τιμή p επίσης χαμηλή (<0,6).

Πίνακας 25. «Έλεγχος αξιοπιστίας UK-NSS με UK-TOTAL»

Symmetric Measures					
		Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Measure of Agreement	Kappa	,337	,126	2,659	,008
N of Valid Cases		48			

Η τιμή (value) 0,337 του συντελεστή kappa είναι χαμηλή (<0,8) με τιμή p επίσης χαμηλή (<0,6).

Πίνακας 26. «Έλεγχος αξιοπιστίας UK-NDS με UK-TOTAL»

Symmetric Measures					
		Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Measure of Agreement	Kappa	,649	,100	5,120	,000
N of Valid Cases		48			

Η τιμή (value) 0,649 του συντελεστή kappa είναι μέτρια/υψηλή (<0,8) αλλά κι εδώ η τιμή του p είναι επίσης χαμηλή (<0,6).

Τα αποτελέσματα δείχνουν πιθανή διαγνωστική επάρκεια του πρωτοκόλλου UK ακόμη και στην περίπτωση που χρησιμοποιείται ένα από τα δύο σκέλη του (UK-NSS ή UK-NDS) με μικρή υπεροχή του NDS ως προς την αξιοπιστία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας στην πλειοψηφία τους στηρίζουν τις αρχικές ερευνητικές υποθέσεις. Τόσο το πρωτόκολλο UK όσο και το πρωτόκολλο MNSI φαίνεται ότι μπορούν να προβλέψουν το αποτέλεσμα της εξέτασης με τη συσκευή NCstat DPNChek. Κατά συνέπεια θα μπορούσε να προταθεί η εφαρμογή τους στην καθημερινή κλινική πρακτική των ιατρών της πρωτοβάθμιας περίθαλψης.

Σε ό,τι αφορά τη σύγκριση των αποτελεσμάτων της παρούσας έρευνας με αυτά άλλων ερευνών σημειώνεται ότι υπάρχουν στοιχεία κυρίως για το πρωτόκολλο MNSI. Το MNSI συγκρινόμενο με τη συσκευή NCstat DPNChek που θεωρήθηκε ως εναλλακτικό «χρυσό πρότυπο» στη θέση των κλασικών μεθόδων ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης της ΔΠΠ έδειξε ευαισθησία 80% και ειδικότητα 57% σε μελέτη 195 ατόμων με ΣΔ τύπου 1 (Pambianco et al., 2011 (b)). Επίσης το MNSI συγκρινόμενο με τις κλασικές μεθόδους ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης της ΔΠΠ έδειξε ευαισθησία 65%, ειδικότητα 83%, θετική προγνωστική αξία 71% και αρνητική προγνωστική αξία 79% σε μελέτη 176 ατόμων με ΣΔ τύπου 2 (Moghtaderi et al., 2006).

Με βάση τα στοιχεία της παρούσας έρευνας και όπως προκύπτει από τον παρακάτω πίνακα, το MNSI-TOTAL έδειξε ευαισθησία 74%, ειδικότητα 45%, θετική προγνωστική αξία 64,51% και αρνητική προγνωστική αξία 56,25%.

Πίνακας 27. «Χαρακτηριστικά πρωτοκόλλου MNSI»

MNSI - TOTAL	NC - stat	
	NAI	OXI
NAI	20	11
OXI	7	9

Ευαισθησία = $20/27 = 74\%$, Ειδικότητα = $9/20 = 45\%$,

Θετική προγνωστική αξία = $20/31 = 64,51\%$, Αρνητική προγνωστική αξία = $9/16 = 56,25\%$

Επισημαίνεται ότι το τελικό αποτέλεσμα του MNSI (MNSI-TOTAL) στην παρούσα έρευνα αντικατοπτρίζει ουσιαστικά το κλινικό σκέλος του MNSI δεδομένου ότι το ερωτηματολόγιο του MNSI υστέρησε χαρακτηριστικά στην ανίχνευση ΔΠΠ (έδειξε απουσία ΔΠΠ και στα 47 άτομα που εξετάστηκαν) και κρίθηκε σκόπιμο να μη συμπεριληφθεί στη στατιστική ανάλυση. Συνεπώς διαπιστώθηκε υπεροχή του

πρωτοκόλλου UK έναντι του πρωτοκόλλου MNSI ως προς το σκέλος της εκτίμησης της συμπτωματολογίας.

Το πρωτόκολλο UK χρησιμοποιήθηκε κυρίως για την εκτίμηση του επιπολασμού της ΔΠΠ και της συσχέτισής του με την ηλικία και τη διάρκεια του ΣΔ και όχι τόσο ως διαγνωστικό εργαλείο για τη ΔΠΠ. Ίσως να είναι αυτός ο λόγος που δεν υπάρχουν μελέτες σύγκρισής του με τη συσκευή NCstat DPNChech. Υπενθυμίζεται ότι στο πρωτόκολλο αυτό δεν χρησιμοποιήθηκαν οι κλασικές κλίμακες NSS και NDS, για τις οποίες υπάρχουν μελέτες στη βιβλιογραφία, αλλά παραλλαγές τους και ότι στην παρούσα έρευνα το πρωτόκολλο παραλλάχθηκε περαιτέρω με χρησιμοποίηση του διαπασών 128 Hz αντί του βιοθεσιομέτρου.

Με βάση τα στοιχεία της παρούσας έρευνας και όπως προκύπτει από τον παρακάτω πίνακα, το UK-TOTAL έδειξε ευαισθησία 48,14%, ειδικότητα 80%, θετική προγνωστική αξία 76,47% και αρνητική προγνωστική αξία 53,33%.

Πίνακας 28. «Χαρακτηριστικά πρωτοκόλλου UK»

UK - TOTAL	NC - stat	
	NAI	OXI
NAI	13	4
OXI	14	16

Ευαισθησία = $13/27 = 48,14 \%$, Ειδικότητα = $16/20 = 80\%$,

Θετική προγνωστική αξία = $13/17 = 76,47 \%$, Αρνητική προγνωστική αξία = $16/30 = 53,33 \%$

Σχετικά με την πρόβλεψη των αποτελεσμάτων της συσκευής NCstat DPNChech από τα αποτελέσματα των παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη ΔΠΠ αναφέρεται μελέτη σε 176 άτομα με ΣΔ τύπου 1 στην οποία επίσης δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση με το ύψος, το βάρος και την HDL αλλά ούτε και με το κάπνισμα τσιγάρων, ενώ διαπιστώθηκε συσχέτιση με την ηλικία, τη διάρκεια του ΣΔ και τις τιμές της HbA1c (Pambianco et al., 2011 (a)).

Σημειώνεται ότι η πλειοψηφία των ατόμων που συμμετείχαν στην παρούσα έρευνα λάμβαναν αντιυπερτασική (74%) και υπολιπιδαιμική (85%) αγωγή.

Στους περιορισμούς της παρούσας έρευνας θα μπορούσαν να συμπεριληφθούν τα παρακάτω: α) το μικρό μέγεθος του δείγματος, β) η μη καταγραφή του μορφωτικού,

κοινωνικού και οικονομικού επιπέδου των συμμετεχόντων, το οποίο ίσως επηρεάζει τον τρόπο με τον οποίο αντιλαμβάνονται και περιγράφουν τα συμπτώματά τους αλλά και το επίπεδο συνεργασιμότητάς τους κατά τη διάρκεια της εξέτασης, γ) ο τρόπος βαθμολόγησης της παλλαισθησίας, της αντίληψης του πόνου και της αντίληψης της θερμοκρασίας με βάση το πρωτόκολλο UK (ίδια βαθμολογία σε περίπτωση ελαττωμένης και απύσας αισθητικότητας), δ) ειδικότερα ο τρόπος αξιολόγησης της αντίληψης του πόνου με νυγμό καρφίδας (βαθμολόγηση αντίληψης-μη αντίληψης και όχι διάκρισης του πόνου σε οξύ και αμβλύ).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Συμπερασματικά επισημαίνεται ότι υπάρχουν τρόποι αξιόπιστης εκτίμησης της ΔΠΠ στα πλαίσια της πρωτοβάθμιας φροντίδας με τη χρήση απλών και φθηνών εργαλείων (ερωτηματολόγιο συμπτωματολογίας, νευρολογικό σφυρί, διαπασών 128 Hz, καρφίδα, ράβδος μεταλλική στη μία άκρη και πλαστική στην άλλη άκρη) με δυνατότητα γρήγορης διάγνωσης της ΔΠΠ και λήψης αποφάσεων για την περαιτέρω αντιμετώπισή της (παραπομπή για ηλεκτροφυσιολογική μελέτη προς επιβεβαίωση και σταδιοποίησή της, τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής, μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις όπως για παράδειγμα εφαρμογή ναρθίκων και/ή παραπομπή σε εξειδικευμένους επαγγελματίες υγείας όπως για παράδειγμα Ποδολόγους, Αγγειοχειρουργούς, Ορθοπαιδικούς). Τα κλινικά πρωτόκολλα UK και MNSI φαίνεται ότι μπορούν να αξιοποιηθούν προς αυτή την κατεύθυνση.

Ίσως θα ήταν σκόπιμο να γίνει προσπάθεια βελτίωσης του ερωτηματολογίου κατά MNSI ώστε αυτό να αξιοποιηθεί καλύτερα στη διερεύνηση της ΔΠΠ αλλά και να ενσωματωθεί το αποτέλεσμά του στο τελικό αποτέλεσμα του πρωτοκόλλου MNSI.

Επίσης ίσως είναι προτιμότερο να χρησιμοποιείται το διαπασών 128 Hz έναντι του βιοθεσιόμετρου στα πλαίσια του ελέγχου με το πρωτόκολλο UK για λόγους διαθεσιμότητας και κόστους. Συζήτηση χρειάζεται και για το κατά πόσο επηρεάζεται η αξιοπιστία του συγκεκριμένου πρωτοκόλλου από τον τρόπο βαθμολόγησης της αισθητικότητας (ίδια βαθμολογία τόσο σε περίπτωση ελάττωσης όσο και σε περίπτωση απουσίας της αντίστοιχης αισθητικής λειτουργίας).

Από την παρούσα έρευνα υπογραμμίστηκε επίσης η δυσμενής επίδραση του καπνίσματος τσιγάρων και της αρτηριακής υπέρτασης στην ανάπτυξη ΔΠΠ πέρα από τη γνωστή δυσμενή επίδρασή τους στο συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Χρειάζεται προσπάθεια για αύξηση της διαθεσιμότητας τόσο της συσκευής NCstat DPNChek όσο και του διαδερμικού επιθέματος Neuropad στην πρωτοβάθμια περίθαλψη αλλά και στα Νοσοκομεία. Μέχρι να επιτευχθεί κάτι τέτοιο όμως απαιτείται συνεχής εκπαίδευση και επαγρύπνηση των ιατρών ώστε να εφαρμόζουν κατά το δυνατόν ακριβέστερα τα υπάρχοντα κλινικά πρωτόκολλα ελέγχου της ΔΠΠ. Κρίνεται σκόπιμο να τονιστεί και η ανάγκη ενσωμάτωσης του μονοϊνιδίου 10g στη διαγνωστική φαρέτρα της

ΔΠΠ μιας και αποτελεί αξιολογημένο και προτεινόμενο από ειδικούς διαγνωστικό εργαλείο.

Τέλος δεδομένης της ολοένα αυξανόμενης διείσδυσης του ΣΔ, και ειδικά του ΣΔ τύπου 2, σε πληθυσμιακές ομάδες μικρότερης ηλικίας (παιδιά, έφηβοι) προτείνεται η επαρκής αξιολόγηση των κλινικών πρωτοκόλλων UK και MNSI, σε συνδυασμό και με το μονοϊνίδιο 10g, και στις ομάδες αυτές.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Abbott, C.A., Carrington, A.L., Ashe, H., Bath, S., Every, L.C., Griffiths, J., Hann, A.W., Hussein, A., Jackson, N., Johnson, K.E., Ryder, C.H., Torkington, R., Van Ross, E.R.E., Whalley, A.M., Widdows, P., Williamson, S., Boulton, A.J.M. (2002). The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. **Diabetes UK. Diabetic Medicine**, 19, 377-384.

Abbott, C.A., Malik, R.A., Van Ross, E., Kulkarni, J., Boulton, A.J.M. (2011). Prevalence and Characteristics of Painful Diabetic Neuropathy in a Large Community-Based Diabetic Population in the U.K.. **Diabetes Care**, 34, 2220-2224.

Asad, A., Hameed, M.A., Khan, U.A., Butt, M.-ur-R.A., Ahmed, N., Nadeem, A. (2009). Comparison of nerve conduction studies with diabetic neuropathy symptom score and diabetic neuropathy examination score in type-2 diabetics for detection of Sensorimotor Polyneuropathy. **J Pak Med Assoc**, **59** (9), 594-598.

Bax, G., Fagherazzi, C., Piarulli, F., Nicolucci, A., Fedele, D. (1996). Reproducibility of Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI). A comparison with tests using the vibratory and thermal perception thresholds. **Diabetes Care**, **19** (8), 904-905.

Boulton, A.J.M., Malik, R.A. (2010). Neuropathy of Impaired Glucose Tolerance and Its Measurement. **Diabetes Care**, 33, 207-209.

Boulton, A.J.M., Malik, R.A., Arezzo, J.C., Sosenko, J.M. (2004). Diabetic Somatic Neuropathies. **Diabetes Care**, 33, 1458-1486.

Boulton, A.J.M., Vinik, A.I., Arezzo, J.C., Bril, V., Feldman, E.L., Freeman, R., Malik, R.A., Maser, R.E., Sosenko, J.M., Ziegler, D. (2005). Diabetic Neuropathies. A statement by the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, **28** (4), 956-962.

CONSENSUS STATEMENT. (1988). Report and Recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. **Diabetes Care**, **11** (7), 592-597.

Davies, M., Brophy, S., Williams, R., Taylor, A. (2006). The Prevalence, Severity, and Impact of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, **29** (7), 1518-1522.

Dyck, P.J. (1988). DETECTION, CHARACTERIZATION, AND STAGING OF POLYNEUROPATHY: ASSESSED IN DIABETICS. **MUSCLE & NERVE**, **11**, 21-32.

Dyck, P.J., Albers, J.W., Andersen, H., Arezzo, J.C., Biessels, G.-J., Bril, V., Feldman, E.L., Litchy, W.J., O'Brien, P.C., Russell, J.W. (2011). Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. **Diabetes Metab Res Rev**, **27**, 620-628.

Dyck, P.J., Kratz, K.M., Karnes, J.L., Litchy, W.J., Klein, R., Pach, J.M., Wilson, D.M., O'Brien, P.C., Melton, L.J. (1993). The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort. The Rochester Diabetic Neuropathy Study. **NEUROLOGY**, **43**, 817-824.

Dyck, P.J., Kratz, K.M., Lehman, K.A., Karnes, J.L., Melton, L.J., O'Brien, P.C., Litchy, W.J., Windebank, A.J., Smith, B.E., Low, P.A., Service, F.J., Rizza, R.A., Zimmerman, B.R. (1991). The Rochester Diabetic Neuropathy Study: Design, criteria for types of neuropathy, selection bias, and reproducibility of neuropathic tests. **NEUROLOGY**, **41**, 799-807.

Dyck, P.J., Sherman, W.R., Hallcher, L.M., Service, F.J., O'Brien, P.C., Grina, L.A., Palumbo, P.J., Swanson, C.J. (1980). Human Diabetic Endoneurial Sorbitol, Fructose, and myo-Inositol Related to Sural Nerve Morphometry. **Ann Neurol**, **8**, (6), 590-596.

Edwards, J.L., Vincent, A., Cheng, T., Feldman, E.L. (2008). Diabetic Neuropathy: Mechanisms to Management. **Pharmacol Ther**, **120** (1), 1-87.

Elliott, J., Tesfaye, S., Chaturvedi, N., Gandhi, R.A., Stevens, L.K., Emery, C., Fuller, J.H. (2009). Large-Fiber Dysfunction in Diabetic Peripheral Neuropathy Is Predicted by Cardiovascular Risk Factors. **Diabetes Care**, **32** (10), 1896-1900.

England, J.D., Cronseth, G.S., Franklin, G., Miller, R.G., Asbury, A.K., Carter, G.T., Cohen, J.A., Fisher, M.A., Howard, J.F., Kinsella, L.J., Latov, N., Lewis, R.A., Low, P.A.,

Sumner, A.J. (2005). Distal symmetric polyneuropathy: A definition for clinical research: Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. **Neurology**, 64, 199-207.

Escandon, J.C., Lovato, L.C., Simons-Morton, D.G., Kendall, D.M., Pop-Busui, R., Cohen, R.M., Bonds, D.E., Fonseca, V.A., Ismail-Beigi, F., Banerji, M.A., Failor, A., Hamilton, B. (2010). Effect of Intensive Compared With Standard Glycemia Treatment Strategies on Mortality by Baseline Subgroup Characteristics. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. **Diabetes Care**, **33** (4), 721-727.

Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson & Loscalzo, (2010). **HARRISON-ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ**. 17^η Έκδοση. Αθήνα: ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΣ.

Fedele, D., Comi, G., Coscelli, C., Cucinotta, D., Feldman, E.L., Ghirlanda, G., Greene, D.A., Negrin, P., Santeusanio, F. (1997). A Multicenter Study on the Prevalence of Diabetic Neuropathy in Italy. **Diabetes Care**, **20** (5), 836-843.

Feldman, E.L., Stevens, M.J., Thomas, P.K., Brown, M.B., Canal, N., Greene, D.A. (1994). A Practical Two-Step Quantitative Clinical and Electrophysiological Assessment for the Diagnosis and Staging of Diabetic Neuropathy. **Diabetes Care**, **17** (11), 1281-1289.

Forrest, K.Y.-Z., Maser, R.E., Pambianco, G., Becker, D.J., Orchard, T.J. (1997). Hypertension as a Risk Factor for Diabetic Neuropathy. **Diabetes**, 46, 665-670.

Franse, L.V., Valk, G.D., Dekker, J.H., Heine, R.J., Eijk, J.T.M. (2000). 'Numbness of the feet' is a poor indicator for polyneuropathy in Type 2 diabetic patients. **Diabetic Medicine**, 17, 105-110.

Gadia, M.T., Natori, N., Ramos, L.B., Ayyar, D.R., Skyler, J.S., Sosenko, J.M. (1987). Influence of Height on Quantitative Sensory, Nerve-Conduction, and Clinical Indices of Diabetic Peripheral Neuropathy. **Diabetes Care**, **10** (5), 613-616.

Giannini, C., Dyck, P.J. (1994). Ultrastructural Morphometric Abnormalities of Sural Nerve Endoneurial Microvessels in Diabetes Mellitus. **Ann Neurol**, **36** (3), 408-415.

Gin, H., Rigalleau, V., Baillet, L., Rabemanantsoa, C. (2002). COMPARISON BETWEEN MONOFILAMENT, TUNING FORK AND VIBRATION PERCEPTION TESTS FOR SCREENING PATIENTS AT RISK OF FOOT COMPLICATION. **Diabetes Metab (Paris)**, **28** (6), 457-461.

Gordois, A., Scuffham, P., Shearer, A., Oglesby, A., Tobian, J.A. (2003). The Health Care Costs of Diabetic Peripheral Neuropathy in the United States. **Diabetes Care**, **26** (6), 1790-1795.

Hyllienmark, L., Brismar, T., Ludvigsson, J. (1995). Subclinical nerve dysfunction in children and adolescents with IDDM. **Diabetologia**, **38**, 685-692.

Jabre, J.F., Salzsieder, B.T., Gnemi, K.E. (2007). Criterion validity of the NC-stat automated nerve conduction measurement instrument. **Physiol. Meas.**, **28**, 95-104.

Jaiswal, M., Lauer, A., Martin, C.L., Bell, R.A., Divers, J., Dabelea, D., Pettitt, D.J., Saydah, S., Pihoker, C., Standiford, D.A., Rodriguez, B.L., Pop-Busui, R., Feldman, E.L. (2013). Peripheral Neuropathy in Adolescents and Young Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes From the SEARCH for Diabetes in Youth Follow-up Cohort. **Diabetes Care**, **36**, 3903-3908.

Kanji, J.N., Anglin, R.E.S., Hunt, D.L., Panju, A. (2010). Does This Patient With Diabetes Have Large-Fiber Neuropathy? **JAMA**, **303** (15), 1526-1532.

Kästenbauer, T., Irsigler, P., Sauseng, S., Grimm, A., Prager, R. (2004). The prevalence of symptoms of sensorimotor and autonomic neuropathy in Type 1 and Type 2 diabetic subjects. **Journal of Diabetes and Its Complications**, **18**, 27-31.

Kong, X., Lesser, E.A., Gozani, S.N. (2009). Repeatability of nerve conduction measurements derived entirely by computer methods. **BioMedical Engineering Online**, **8** (33).

Kong, X., Lesser, E.A., Potts, F.A., Gozani, S. (2008). Utilization of Nerve Conduction Studies for the Diagnosis of Polyneuropathy in Patients with Diabetes: A Retrospective Analysis of a Large Patient Series. **Journal of Diabetes Science and Technology**, **2** (2), 268-274.

Lavery, L.A., Armstrong, D.G., Boulton, A. (2004). Screening for Diabetic Peripheral Neuropathy. (OCTOBER2004). **DIABETIC MICROVASCULAR COMPLICATIONS TODAY**, 17-19.

Lee, J.A., Halpern, E.M., Lovblom, L.E., Yeung, E., Bril, V., Perkins, B.A. (2014). Reliability and Validity of a Point-of-Care Sural Nerve Conduction Device for Identification of Diabetic Neuropathy. **PLOS ONE**, **9** (1), 1-7.

Llewelyn, J.G., Thomas, P.K., Gilbey, S.G. Watkins, P.J., Muddle, J.R. (1988). Pattern of myelinated fibre loss in the sural nerve in neuropathy related to Type 1 (insulin-dependent) diabetes. **Diabetologia**, **31**, 162-167.

Lunetta, M., Le Moli, R., Grasso, G., Sangiorgio, L. (1998). A simplified diagnostic test for ambulatory screening of peripheral diabetic neuropathy. **Diabetes Research and Clinical Practice**, **39**, 165-172.

Malik, R.A., Veves, A., Tesfaye, S., Smith, G., Cameron, N., Zochodne, D., Lauria, G. (2011). Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. **Diabetes Metab Res Rev**, **27**, 678-684.

Martin, C.L., Albers, J., Herman, W.H., Cleary, P., Waberski, B., Greene, D.A., Stevens, M.J., Feldman, E.L. (2006). Neuropathy Among the Diabetes Control and Complications Trial Cohort 8 Years After Trial Completion. **Diabetes Care**, **29** (2), 340-344.

Maser, R.E., Becker, D.J., Drash, A.L., Ellis, D., Kuller, L.H., Greene, D.A., Orchard T.J. (1992). Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. **Diabetes Care**, **15** (4), 525-527.

Maser, R.E., Laudadio, C., DeCherney, S. (1993). The Effects of Age and Diabetes Mellitus on Nerve Function. **J Am Geriatr Soc**, **41** (11), 1202-1204.

Maser, R.E., Steenkiste, A.R., Dorman, J.S. Nielsen, V.K., Bass, E.B., Manjoo, Q., Drash, A.L., Becker, D.J., Kuller, L.H., Greene, D.A., Orchard, T.J. (1989). Epidemiological Correlates of Diabetic Neuropathy. **Diabetes**, **38**, 1456-1461.

MDCalc. 2014. MDRD GFR Equation. Available at: <http://www.mdcalc.com>.,
Ημερομηνία Ανάκτησης: 11 Μαΐου 2014.

Meijer, J.W.G., Smit, A.J., Lefrandt, J.D., Van Der Hoeven, J.H., Hoogenberg, K., Links, T.P. (2005). Back to Basics in Diagnosing Diabetic Polyneuropathy With the Tuning Fork! **Diabetes Care**, **28** (9), 2201-2205.

Meijer, J.W.G., Sonderen, E.V., Blaauwwekel, E.E., Smit, A.J., Groothoff, J.W., Eisma, W.H., Links, T.P. (2000). Diabetic Neuropathy Examination. **Diabetes Care**, **23** (6), 750-753.

Mendell, J.R., Sahenk, Z. (2003). Painful Sensory Neuropathy. **The New England Journal of Medicine**, **348** (13), 1243-1255.

Mitchell, B.D., Hawthorne, V.M., Vinik, A.I. (1990). Cigarette Smoking and Neuropathy in Diabetic Patients. **Diabetes Care**, **13** (4), 434-437.

Moghtaderi, A., Bakhshipour, A., Rashidi, H. (2006). Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, **108**, 477-481.

NeuroMetrix. 2013. **NC-stat DPNCheck User Manual**. Available at: <http://www.neurometrix.com>, Ημερομηνία Ανάκτησης: 11 Μαΐου 2014.

Olaleye, D., Perkins, B.A., Bril, V. (2001). Evaluation of three screening tests and a risk assessment model for diagnosing peripheral neuropathy in the diabetes clinic. **Diabetes Research and Clinical Practice**, **54**, 115-128.

Orszag, A., Shin, T.M., Bril, V., Perkins, B.A. (2011). Dorsal versus ventral monofilament testing of the great toe for the identification of diabetic sensorimotor polyneuropathy. **DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE**, **93**, e71-e73.

Pambianco, G., Costacou, T., Strotmeyer, E., Orchard, T.J. (2011). Risk Factor Associations with Clinical Distal Symmetrical Polyneuropathy and Various Neuropathy Screening Instruments and Protocols in Type 1 Diabetes. **Diabetes Res Clin Pract**, **91** (1), e15-e20.

Pambianco, G., Costacou, T., Strotmeyer, E., Orchard, T.J. (2011). The assessment of clinical distal symmetric polyneuropathy in type 1 diabetes: A comparison from the

Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Cohort. **Diabetes Res Clin Pract**, **92** (2), 280-287.

Papanas, N., Vinik, A.I., Ziegler, D. (2011). Neuropathy in prediabetes: does the clock start ticking early? **Nat.Rev.Endocrinol.**, **7**, 682-690.

Partanen, J., Niskanen, L., Lehtinen, J., Mervaala, E., Siitonen, O., Uusitupa, M. (1995). Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. **The New England Journal of Medicine**, **333** (2), 89-94.

Perkins, B., Bril, V. (2003). Diabetic neuropathy: a review emphasizing diagnostic methods. **Clinical Neurophysiology**, **114**, 1167-1175.

Perkins, B.A., Grewal, J., Ng, E., Ngo, M., Bril, V. (2006). Validation of a Novel Point-of-Care Nerve Conduction Device for the Detection of Diabetic Sensorimotor Polyneuropathy. **Diabetes Care**, **29** (9), 2023-2027.

Perkins, B.A., Olaleye, D., Zinman, B., Bril, V. (2001). Simple Screening Tests for Peripheral Neuropathy in the Diabetes Clinic. **Diabetes Care**, **24** (2), 250-256.

Perkins, B.A., Orszag, A., Grewal, J., Ng, E., Ngo, M., Bril, V. (2008). Multi-Site Testing With a Point-of-Care Nerve Conduction Device Can Be Used in an Algorithm to Diagnose Diabetic Sensorimotor Polyneuropathy. **Diabetes Care**, **31** (3), 522-524.

Perkins, B.A., Orszag, A., Ngo, M., Ng, E., New, P., Bril, V. (2010). Prediction of Incident Diabetic Neuropathy Using the Monofilament Examination. **Diabetes Care**, **33** (7), 1549-1554.

Pirart, J. (1978). Diabetes Mellitus and Its Degenerative Complications: A Prospective Study of 4.400 Patients Observed Between 1947-1973. **Diabetes Care**, **1** (3), 168-188.

Rith-Najarian, S.J., Stolusky, T., Gohdes, D.M. (1992). Identifying Diabetic Patients at High Risk for Lower Extremity Amputation in a Primary Health Care Setting. **Diabetes Care**, **15** (10), 1386-1389.

Roche Diagnostics. 2010. **CHOL2-Cholesterol Gen.2**. Available at: <http://www.roche.com>., Ημερομηνία Ανάκτησης: 20 Αυγούστου 2014.

Roche Diagnostics. 2010. **Folate II-Φυλλικό οξύ**. Available at: <http://www.roche.com>., Ημερομηνία Ανάκτησης: 20 Αυγούστου 2014.

Roche Diagnostics. 2010. **TSH-Θυρεοτροπίνη**. Available at: <http://www.roche.com>., Ημερομηνία Ανάκτησης: 20 Αυγούστου 2014.

Roche Diagnostics. 2010. **Vitamin B12-Βιταμίνη B12**. Available at: <http://www.roche.com>., Ημερομηνία Ανάκτησης: 20 Αυγούστου 2014.

Roche Diagnostics. 2011. **Triglycerides**. Available at: <http://www.roche.com>., Ημερομηνία Ανάκτησης: 20 Αυγούστου 2014.

Roche Diagnostics. 2012. **Tina-quant Hemoglobin A1c Gen.2**. Available at: <http://www.roche.com>., Ημερομηνία Ανάκτησης: 20 Αυγούστου 2014.

Roche Diagnostics. 2013. **CREP2-Κρεατινίνη plus έκδ.2**. Available at: <http://www.roche.com>., Ημερομηνία Ανάκτησης: 20 Αυγούστου 2014.

Roche Diagnostics. 2014. **HDLC3-Μέθοδος προσδιορισμού HDL-Cholesterol plus 3^{ης} γενιάς**. Available at: <http://www.roche.com>., Ημερομηνία Ανάκτησης: 20 Αυγούστου 2014.

Sands, M.L., Shetterly, S.M., Franklin, G.M., Hamman, R.F. (1997). Incidence of Distal Symmetric (Sensory) Neuropathy in NIDDM. The San Luis Valley Diabetes Study. **Diabetes Care**, **20** (3), 322-329.

Shepherd, M.M. (2010). Clinical Outcomes of Electrodiagnostic Testing Conducted in Primary Care. **J Am Board Fam Med**, **23** (5), 584-590.

Sorensen, L., Molyneaux, L., Yue, D.K. (2006). The Relationship Among Pain, Sensory Loss, and Small Nerve Fibers in Diabetes. **Diabetes Care**, **29** (4), 883-887.

Tesfaye, S., Boulton, A.J.M., Dyck, P.J., Freeman, R., Horowitz, M., Kempner, P., Lauria, G., Malik, R.A., Spallone, V., Vinik, A., Bernardi, L., Valensi, P. (2010). Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. **Diabetes Care**, **33** (10), 2285-2293.

Tesfaye, S., Chaturvedi, N., Eaton, S.E.M., Ward, J.D., Manes, C., Ionescu-Tirgoviste, C., Witte, D.R., Fuller, J.H. (2005). Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy. **The New England Journal of Medicine**, **352** (4), 341-350.

Tesfaye, S., Vileikyte, L., Rayman, G., Sindrup, S.H., Perkins, B.A., Baconja, M., Vinik, A.I., Boulton, A.J.M. (2011). Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. **Diabetes Metab Res Rev**, **27**, 629-638.

THE DCCT RESEARCH GROUP. (1988). Factors in Development of Diabetic Neuropathy. **Diabetes**, **37**, 476-481.

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. (1993). The effects of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **The New England Journal of Medicine**, **329** (14), 977-986.

Thomson, F.J., Masson, E.A., Boulton, A.J.M. (1993). The Clinical Diagnosis of Sensory Neuropathy in Elderly People. **DIABETIC MEDICINE**, **10**, 843-846.

Trojaborg W.T., Moon, A., Andersen, B.B., Trojaborg, N.S. (1992). SURAL NERVE CONDUCTION PARAMETERS IN NORMAL SUBJECTS RELATED TO AGE, GENDER, TEMPERATURE, AND HEIGHT: A REAPPRAISAL. **MUSCLE & NERVE**, **15**, 666-671.

UpToDate. 2014. **Diabetic Neuropathy**. Available at: <http://www.uptodate.com>., Ημερομηνία Ανάκτησης: 24 Αυγούστου 2014.

Valk, G.D., De Sonnaville, J.J.J., Van Houtum, W.H., Heine, R.J., Van Eijk, J.T.M., Bouter, L.M., Bertelsmann, F.W. (1997). THE ASSESSMENT OF DIABETIC POLYNEUROPATHY IN DAILY CLINICAL PRACTICE: REPRODUCIBILITY AND VALIDITY OF SEMMES WEINSTEIN MONOFILAMENTS EXAMINATION AND CLINICAL NEUROLOGICAL EXAMINATION. **MUSCLE & NERVE**, **20**, 116-118.

Veves, A., Backonja, M., Malik, R.A. (2008). Painful Diabetic Neuropathy: Epidemiology, Natural History, Early Diagnosis, and Treatment Options. **PAIN MEDICINE**, **9** (6), 660-674.

Veves, A., Giurini, J.M. & LoGefro, F.W. (2011). **ΤΟ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟ ΠΟΔΙ**. Επιμέλεια: Παναγιώτης Β. Τσακλής. Θεσσαλονίκη: University Studio Press.

Veves, A., Malik, R.A., Lye, R.H., Masson, E.A., Sharma, A.K., Schady, W., Boulton, A.J.M. (1991). The Relationship Between Sural Nerve Morphometric Findings and Measures of Peripheral Nerve Function in Mild Diabetic Neuropathy. **DIABETIC MEDICINE**, **8**, 917-921.

Walsh, M.G., Zgibor, J., Borch-Johnsen, K., Orchard, T.J. (2004). A Multinational Comparison of Complications Assessment in Type 1 Diabetes. **Diabetes Care**, **27** (7), 1610-1617.

Wiggin, T.D., Sullivan, K.A., Pop-Busui, R., Amato, A., Sima, A.A.F., Feldman, E.L. (2009). Elevated Triglycerides Correlate With Progression of Diabetic Neuropathy. **Diabetes**, **58**, 1634-1640.

Young, M.J., Boulton, A.J.M., Macleod, A.F., Williams, D.R.R., Sonksen, P.H. (1993). A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. **Diabetologia**, **36**, 150-154.

Ziegler, D., Rathmann, W., Dickhaus, T., Meisinger, C., Mielck, A. (2008). Prevalence of Polyneuropathy in Pre-Diabetes and Diabetes Is Associated With Abdominal Obesity and Macroangiopathy. **Diabetes Care**, **31** (3), 464-469.

Καραμήτσος, Δ. (2009). **ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΑ**. Αθήνα: Σιώκης.

Μυγδάλης, Η. (2008). **ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ**. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις ΖΗΤΑ.

Μυγδάλης, Η. (2012). **Στρατηγικές στο Σακχαρώδη Διαβήτη**. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις ΖΗΤΑ.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

Α. ΕΓΓΡΑΦΗ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΥ

Ο/Η κάτωθι υπογεγραμμένος/η.....

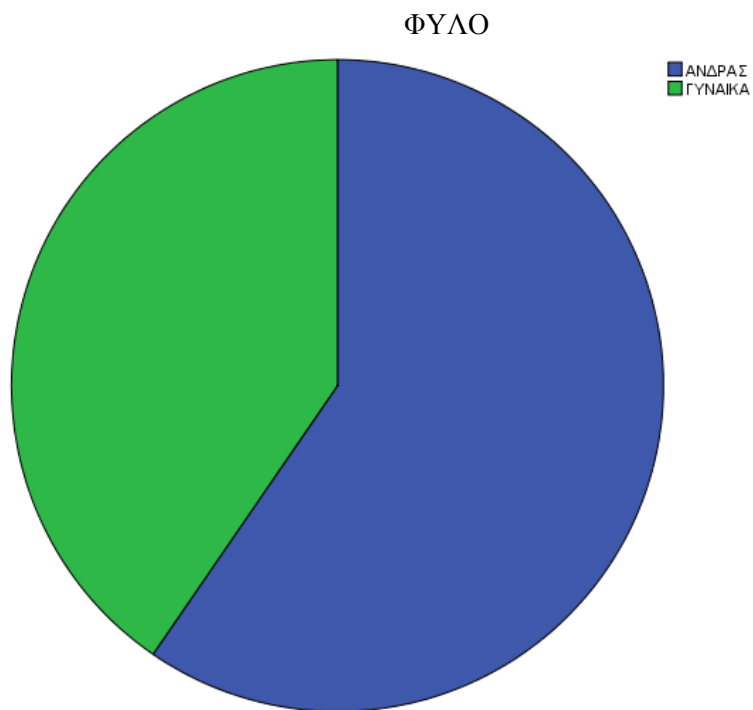
δηλώνω υπεύθυνα ότι ενημερώθηκα λεπτομερώς από το μεταπτυχιακό φοιτητή Μπατάνη Γεώργιο του Βασιλείου για το σκοπό της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας του με τίτλο “Εκτίμηση της περιφερικής πολυνευροπάθειας σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη” και δέχομαι να συμμετάσχω ως εξεταζόμενος σε αυτήν.

Ημερομηνία.....

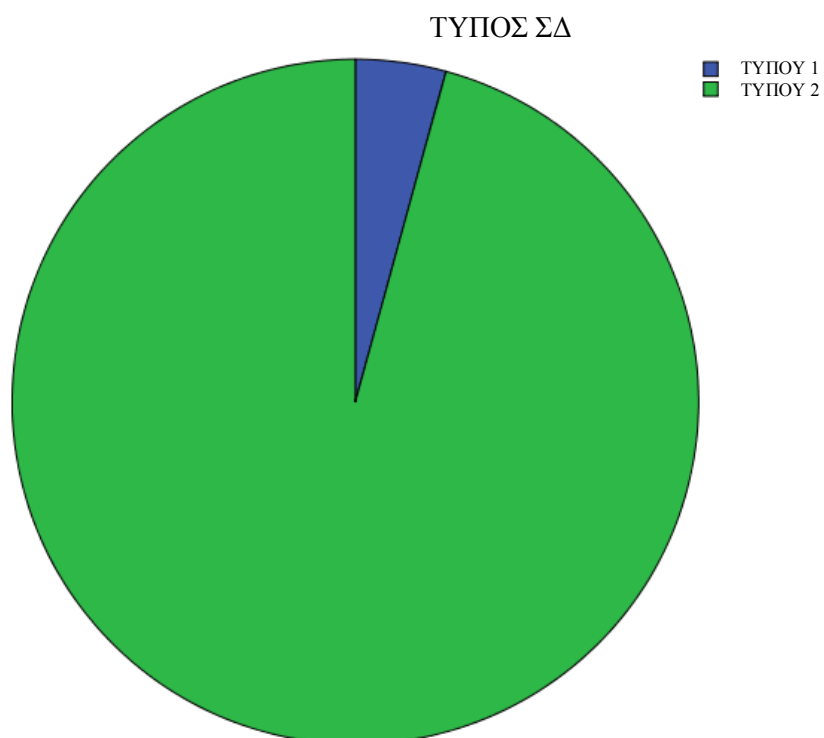
Ο/Η Δηλών/ούσα

(Υπογραφή)

Β. ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ ΠΟΙΟΤΙΚΩΝ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ

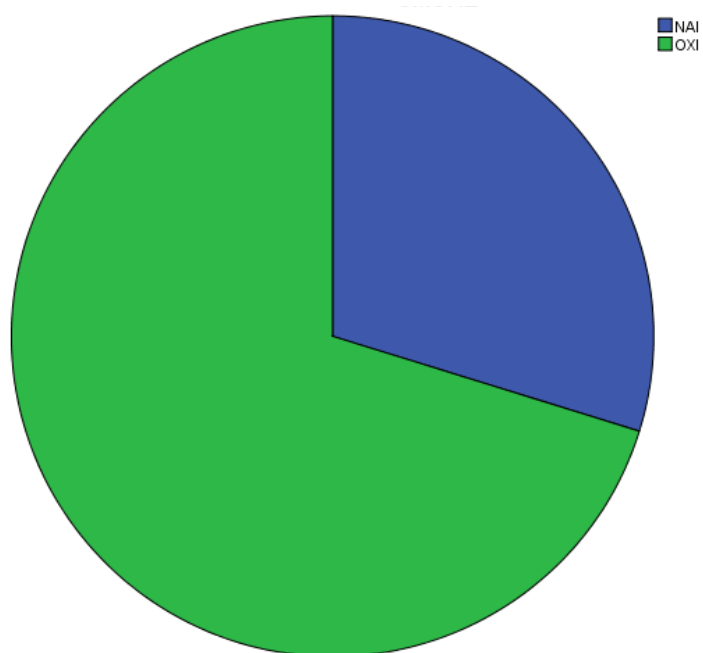


Γράφημα 1. «Κατανομή φύλου»



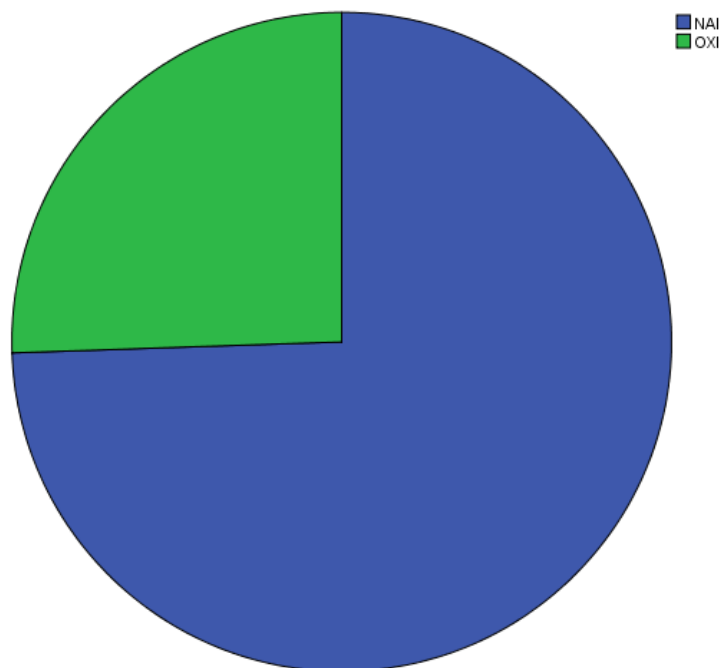
Γράφημα 2. «Κατανομή τύπου ΣΔ»

ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΤΣΙΓΑΡΩΝ



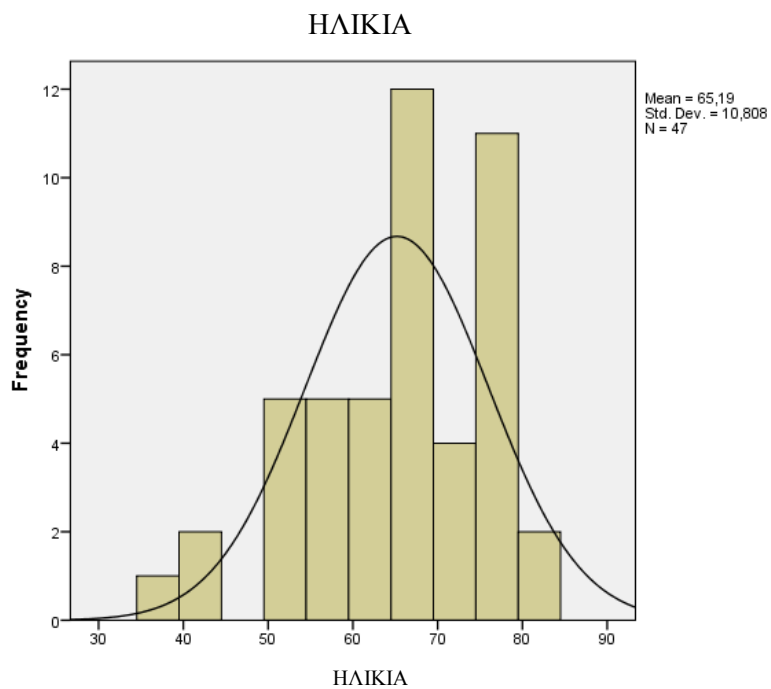
Γράφημα 3. «Κατανομή καπνιστικών συνηθειών»

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

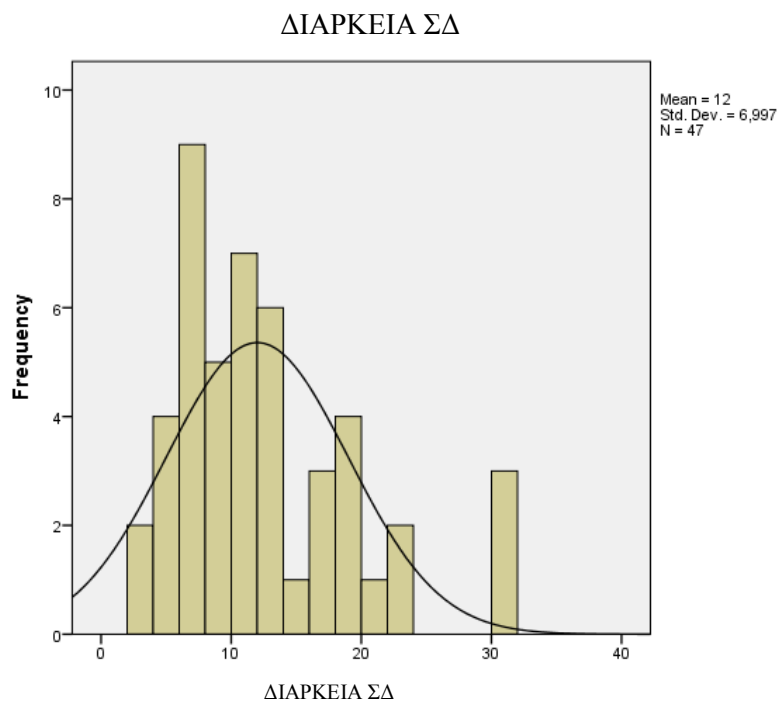


Γράφημα 4. «Κατανομή αρτηριακής υπέρτασης»

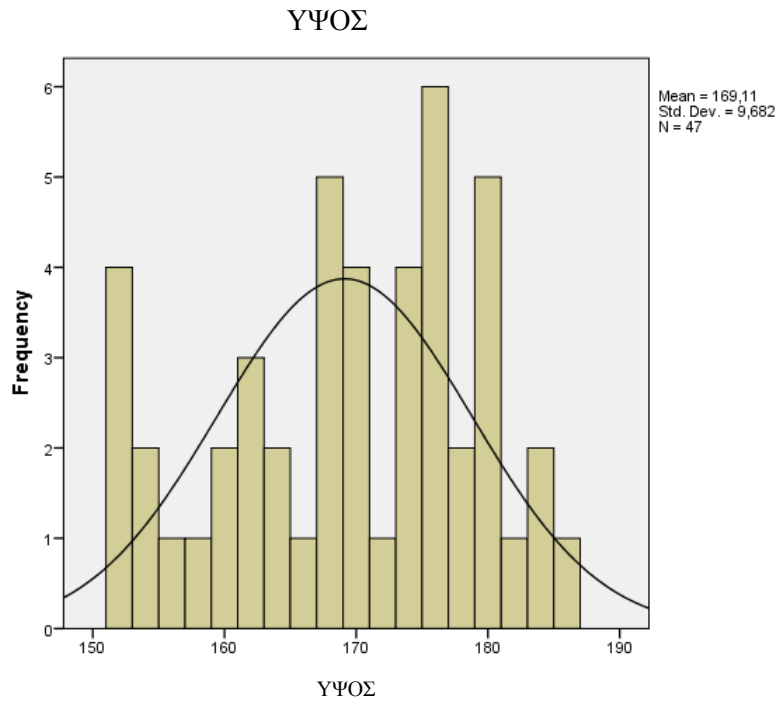
Γ. ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ ΠΟΣΟΤΙΚΩΝ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ



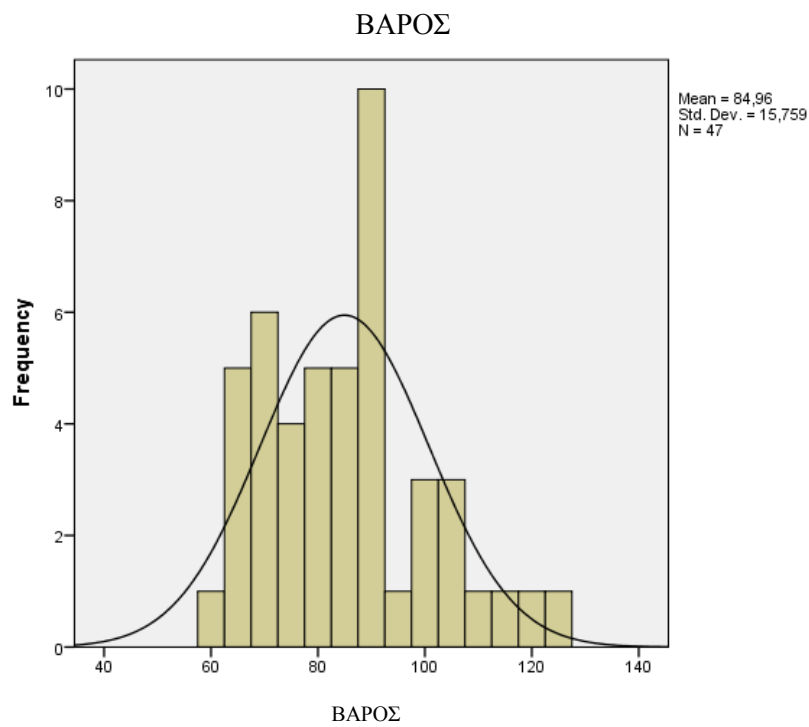
Γράφημα 5. «Κατανομή ηλικίας»



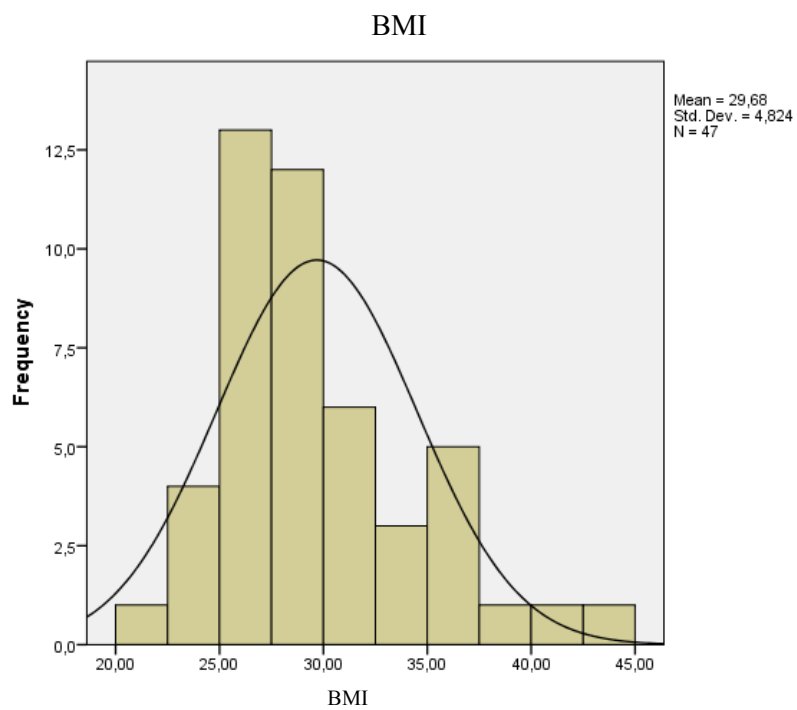
Γράφημα 6. «Κατανομή διάρκειας ΣΔ»



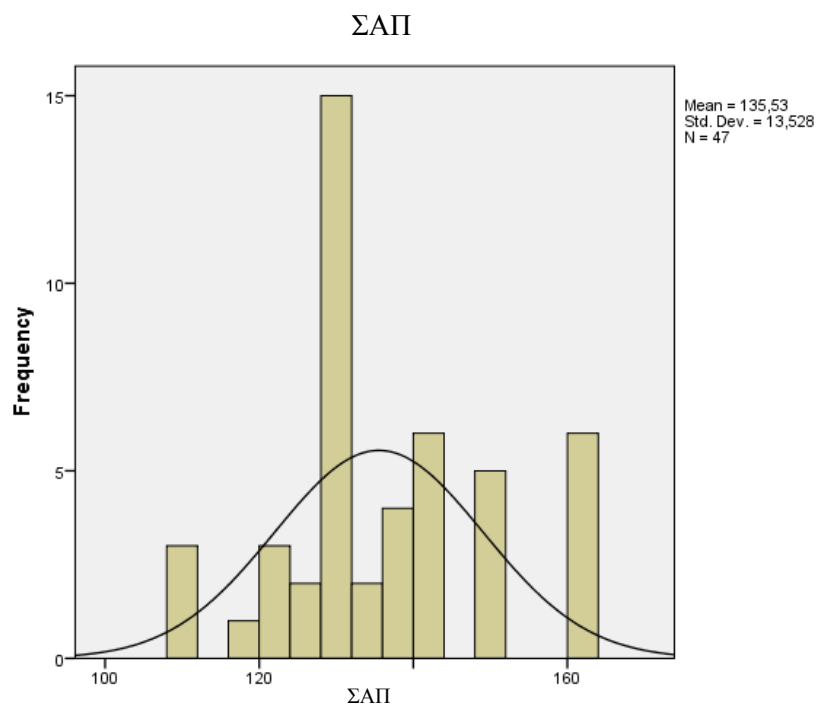
Γράφημα 7. «Κατανομή ύψους»



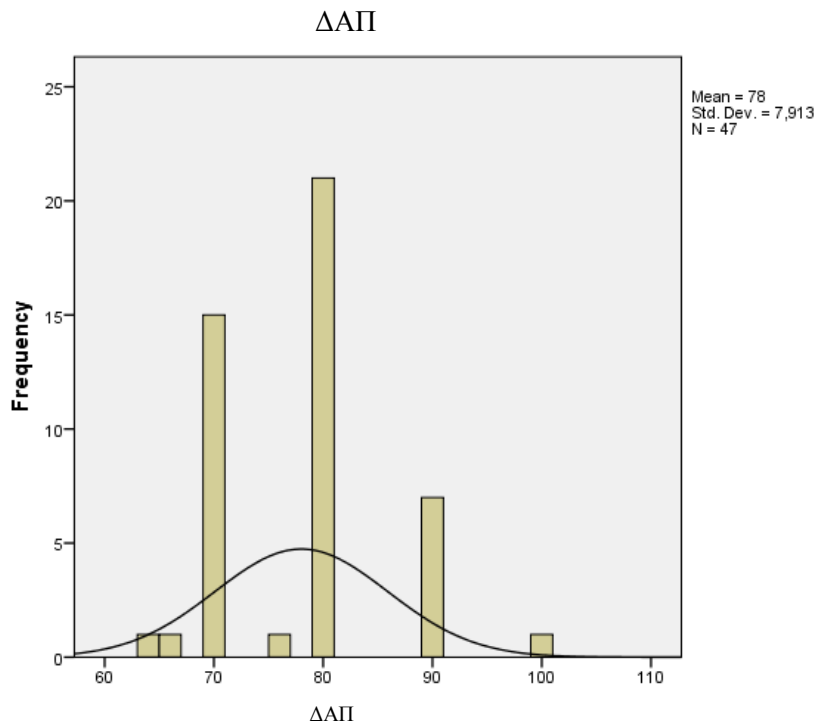
Γράφημα 8. «Κατανομή βάρους»



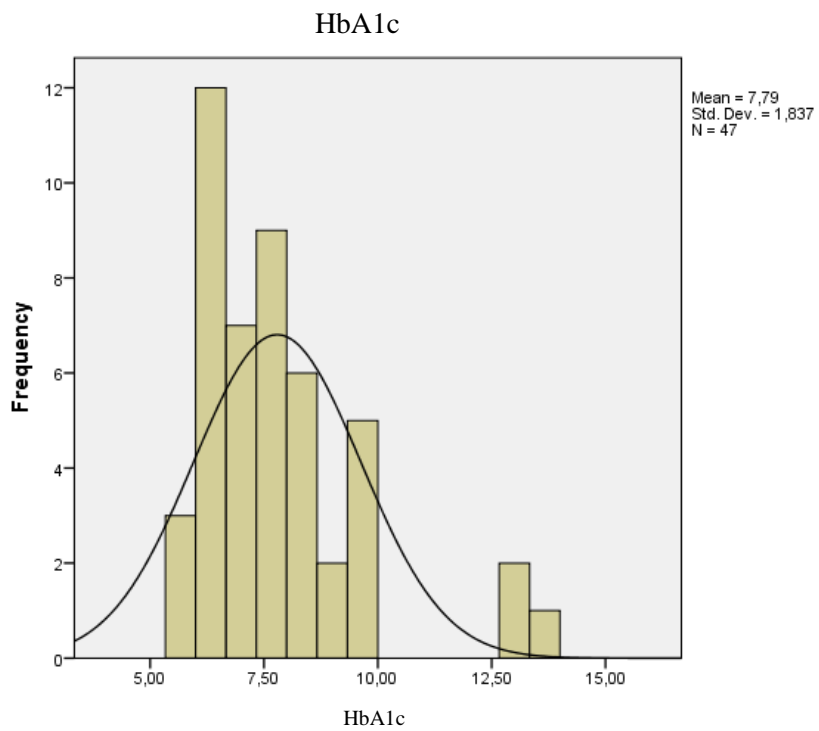
Γράφημα 9. «Κατανομή ΒΜΙ»



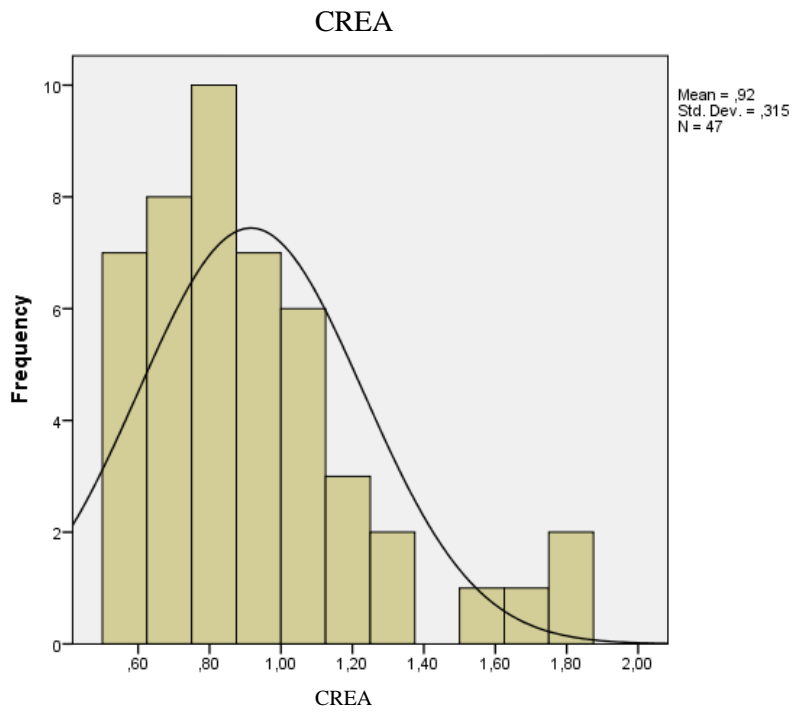
Γράφημα 10. «Κατανομή ΣΑΠ»



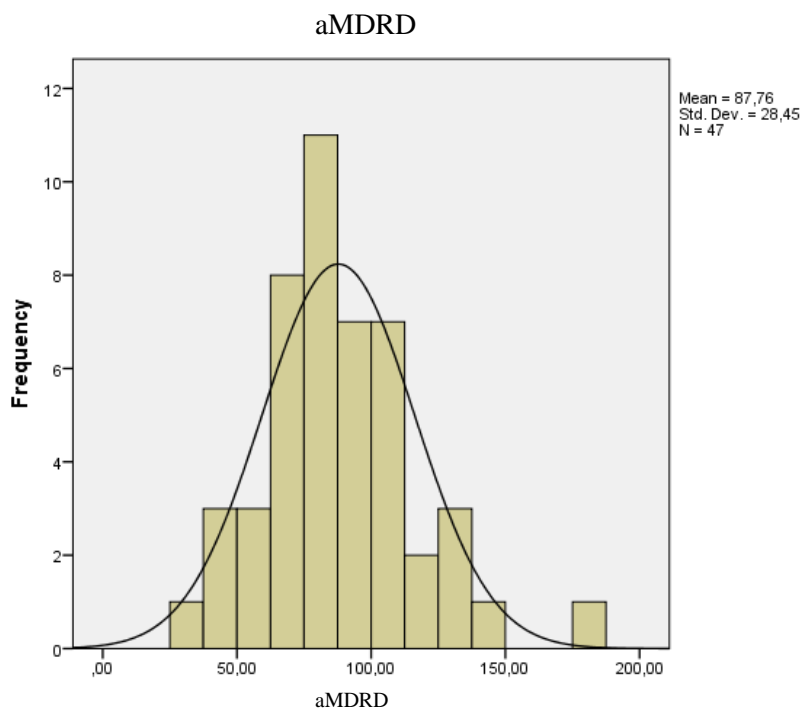
Γράφημα 11. «Κατανομή ΔΑΠ»



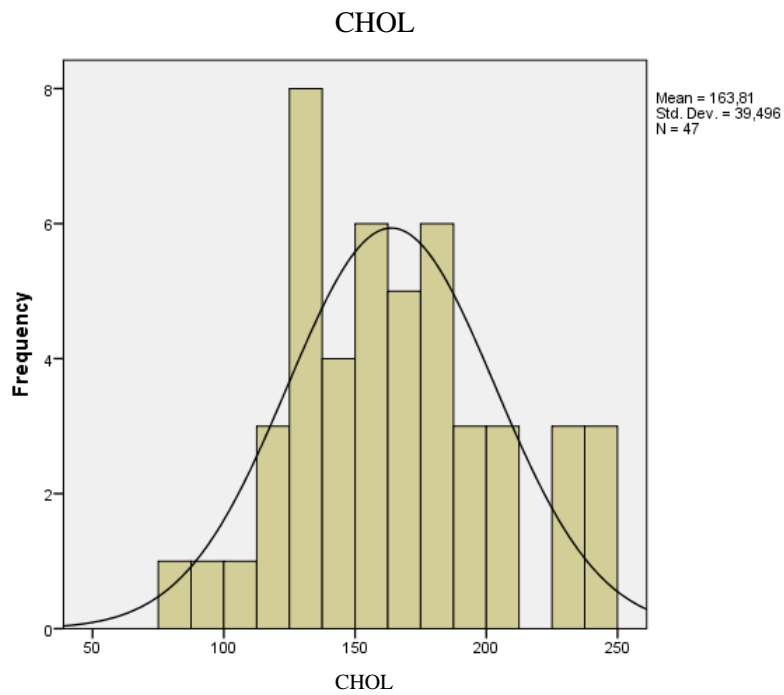
Γράφημα 12. «Κατανομή HbA1c»



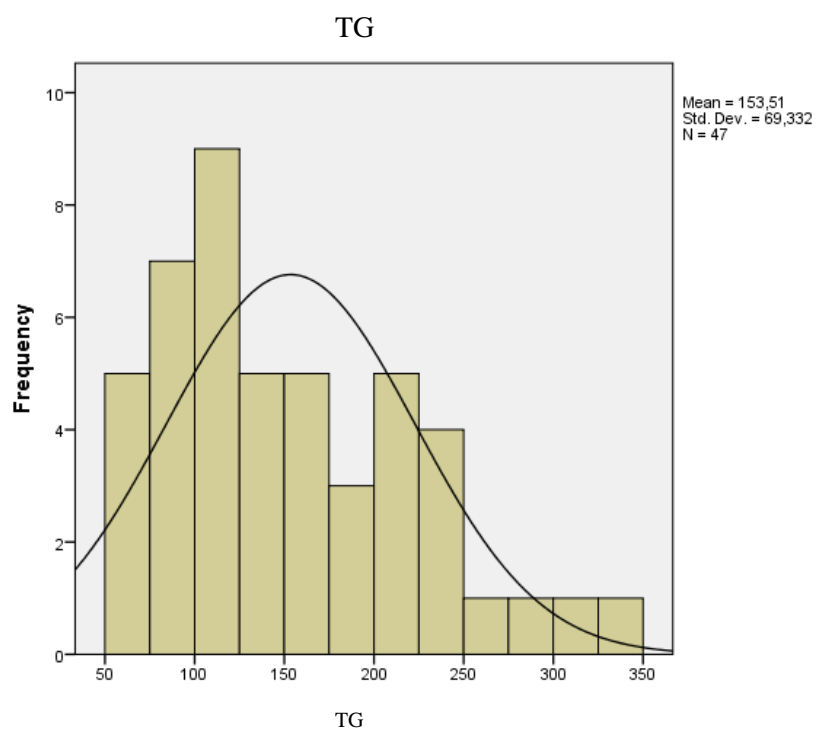
Γράφημα 13. «Κατανομή CREA»



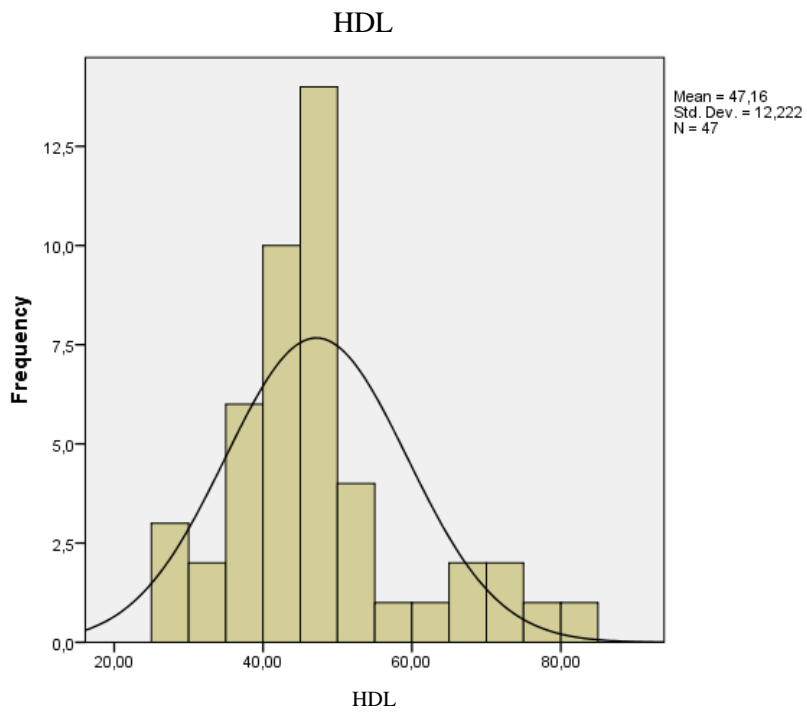
Γράφημα 14. «Κατανομή aMDRD»



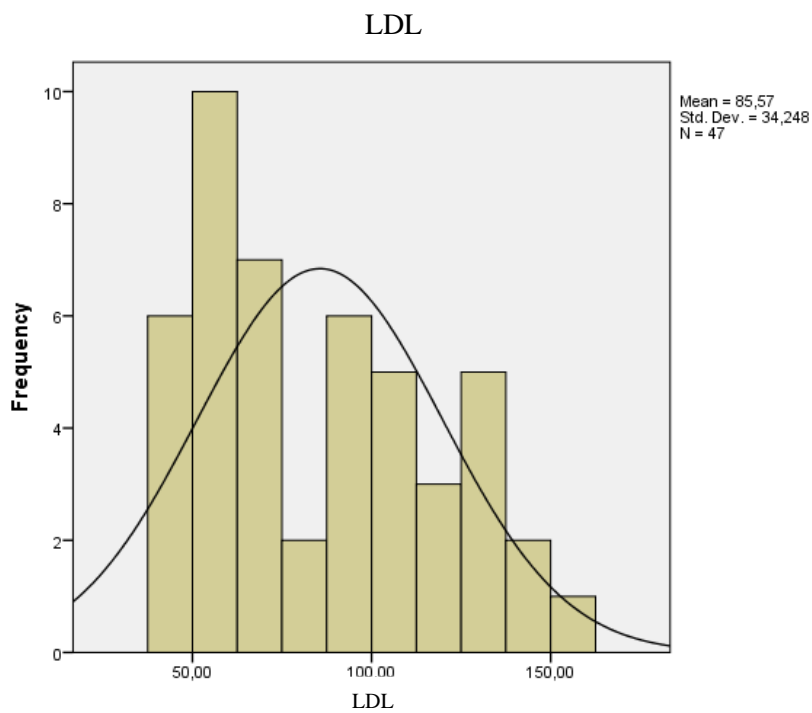
Γράφημα 15. «Κατανομή CHOL»



Γράφημα 16. «Κατανομή TG»



Γράφημα 17. «Κατανομή HDL»



Γράφημα 18. «Κατανομή LDL»

Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ UK ΚΑΙ MNSI

	UK - NSS	UK - NDS	UK - TOTAL	ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ MNSI	MNSI - TOTAL
ΑΠΟΥΣΙΑ ΔΠΠ					
ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΔΠΠ					
ΗΠΙΑ ΔΠΠ					
ΜΕΤΡΙΑ ΔΠΠ					
ΣΟΒΑΡΗ ΔΠΠ					

Ε. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΥΣΚΕΥΗΣ NC-stat DPNChech

	NC-stat	DPNChech
ΑΠΟΥΣΙΑ ΔΠΠ		
ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΔΠΠ		
ΗΠΙΑ ΔΠΠ		
ΜΕΤΡΙΑ ΔΠΠ		
ΣΟΒΑΡΗ ΔΠΠ		