

ΝΕΟΤΕΡΑ ΜΕΣΑ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ

Καλλιόπη Παφίλη, Νικόλαος Παπάνας

Διαβητολογικό Κέντρο-Ιατρείο Διαβητικού Ποδιού, Β' Παθολογική Κλινική, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

Περίληψη

Εισαγωγή: Η διαβητική περιφερική νευροπάθεια (ΔΠΝ) παραμένει πολύ συχνή χρόνια επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ). Χρειάζεται να βελτιωθεί η δυνατότητα για την πολύ έγκαιρη ανίχνευσή της καθώς και να διευκολυνθεί η γρήγορη κλινική εξέταση σε μεγαλύτερο αριθμό ατόμων με ΣΔ.

Σκοπός: Να ανασκοπηθούν με συντομία τα νεότερα μέσα που έχουν αναπτυχθεί για τη διάγνωση της ΔΠΝ.

Αποτελέσματα: Τα κύρια νεότερα διαγνωστικά μέσα είναι το αυτοκόλλητο επίθεμα ελέγχου της εφίδρωσης Neuropad, η φορητή συσκευή NC-stat®/DPNCheck™ για την αυτοματοποιημένη νευροφυσιολογική μελέτη του γαστροκνημιαίου νεύρου από μη ειδικούς, η μικροσκοπική φορητή συσκευή VibraTip για τον έλεγχο της παλ্লাισθησίας και η πολύ απλή δοκιμασία ελέγχου της αισθητικότητας IpswichTouchTest. Στην κλινική πράξη, σημαντικότερη και πιο διαδεδομένη δοκιμασία είναι η εξέταση με το επίθεμα Neuropad. Το τελευταίο έχει φανεί πολύ χρήσιμο ως εργαλείο διαλογής (screening test) ιδίως για τον αποκλεισμό της ΔΠΝ.

Συμπεράσματα: Τα νεότερα διαγνωστικά μέσα είναι χρήσιμα για τη διευκόλυνση της διάγνωσης της ΔΠΝ.

Λέξεις ευρετηρίου: διαβητική νευροπάθεια, διάγνωση, επίθεμα Neuropad, επιπλοκές, σακχαρώδης διαβήτης

NEW TESTS FOR THE DIAGNOSIS OF DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY

Kalliopi Pafili, Nikolaos Papanas

Diabetes Centre-Diabetic Foot Clinic, Second Department of Internal Medicine, Democritus University of Thrace, University Hospital of Alexandroupolis

Abstract

Introduction: Diabetic peripheral neuropathy (DPN) remains a very common chronic complication of diabetes mellitus (DM). Its early diagnosis needs to be improved. We also need to enable quick examination for DPN in an increased number of subjects with DM.

Aim: To provide a brief overview of the new tests that have been developed for the diagnosis of DPN.

Results: The most important of these are the indicator test Neuropad for the detection of reduced sweating, the NC-stat®/DPNCheck™ device for the automated nerve conduction study of the sural nerve by non-experts, the very small portable VibraTip device for the examination of vibratory sensation and the very simple Ipswich Touch Test for sensory examination. In clinical practice, the most important and widely used new test is Neuropad. It has been shown that the latter is a very useful screening test mainly to exclude DPN.

Conclusions: The new tests are useful to facilitate the diagnosis of DPN.

Key words: complications, diabetes mellitus, diabetic neuropathy, diagnosis, Neuropad test

1. Εισαγωγή

Η διαβητική περιφερική νευροπάθεια (ΔΠΝ) ορίζεται ως συμμετρική, εξαρτώμενη από το μήκος των νευρικών ινών αισθητικοκινητική νευροπάθεια η οποία οφείλεται σε μεταβολικές και μικροαγγειακές μεταβολές, οι οποίες με τη σειρά τους αποδίδονται στην έκθεση στη χρόνια υπεργλυκαιμία και άλλους συντελεστές καρδιαγγειακής νοσηρότητας¹.

Στους προδιαθεσικούς παράγοντες περιλαμβάνονται η ηλικία, η χρόνια υπεργλυκαιμία και καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου, όπως η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα². Επίσης, η ΔΠΝ έχει συσχετισθεί με το ύψος³⁻⁵ και με τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D⁶, αλλά και με γενετικούς παράγοντες⁷⁻⁹.

Σημαντική πιο πρόσφατη γνώση είναι ότι η ΔΠΝ μπορεί να εκδηλώνεται και σε άτομα με ΣΔ πρόσφατης έναρξης, ακόμα και σε εκείνα με προδιαβήτη, επιστημονώντας την ανάγκη έγκαιρης διάγνωσης¹⁰⁻¹³.

2. Καθιερωμένη κλινική εξέταση

Παραδοσιακά, στη βασική κλινική εξέταση χρησιμοποιούνται κλίμακες νευρολογικών ελλειμμάτων, συχνότερη από τις οποίες είναι ο δείκτης νευρολογικής ανικανότητας (διεθνής όρος: Neuropathy Disability Score, NDS)¹⁴. Η εξέταση αυτή περιλαμβάνει αξιολόγηση των Αχίλλειων αντανάκλαστικών, της παλλισαίσθησας, της αντίληψης του νυγμού και της αντίληψης της διαφοράς θερμοκρασίας (θερμού-ψυχρού)¹⁴.

Επιπλέον, η λειτουργία των μεγάλων νευρικών ινών αξιολογείται με τη μέτρηση του ουδού αντίληψης των ηλεκτρικών δονήσεων (vibration perception threshold, VPT) με νευροθεσίμετρο¹⁵. Ειδική αξία έχει η εξέταση της προστατευτικής αισθητικότητας με το μονοϊνίδιο 10 γραμμαρίων (SemmesWeinsteinmonofilament, SWMF)¹⁶. Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία και η Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία συνιστούν μάλλον ετήσια κλινική εξέταση, σε συνδυασμό με το μονοϊνίδιο, για την έγκαιρη ανίχνευση των ατόμων με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβητικού ποδιού¹⁷.

Επιπρόσθετη διαγνωστική δοκιμασία αποτελεί η θερμογραφία, η οποία εξετάζει τη δυσλειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην περιφέρεια και τον μελλοντικό κίνδυνο εξέλιξης του ποδιού^{18, 19}.

Σημαντική για την επιβεβαίωση είναι και η νευροφυσιολογική μελέτη των κάτω άκρων. Για πρακτικούς όμως λόγους, χρησιμοποιείται κυρίως σε ειδικές περιπτώσεις, όπως ασύμμετρη εντόπιση, αιφνίδια έναρξη, μονονευρίτιδες, καθ' υπερβολήν προσβολή του κινητικού μηχανισμού, προσβολή κυρίως των άνω άκρων κ.λπ.²⁰. Πλεονεκτήματά της είναι οι αντικειμενικές μετρήσεις και η δυνατότητα παρακολούθησης της ΔΠΝ ιδίως έπειτα από θεραπεία. Ωστόσο, δεν αντικατοπτρίζει επαρκώς τη λειτουργία των μικρών νευρικών ινών, οι οποίες και φαίνεται να πλήττονται περισσότερο πρώιμα στη ΔΠΝ²¹.

Πέραν της καθιερωμένης γνώσης για τη συσχέτι-

ση της ΔΠΝ με τον κίνδυνο εκδήλωσης διαβητικού ποδιού, δεν πρέπει να παραβλέψουμε και τη συνύπαρξη της με το έμφραγμα του μυοκαρδίου και την αυξημένη θνητότητα²². Η διαπίστωση αυτή τονίζει την ανάγκη έγκαιρης διάγνωσης. Την τελευταία επιχειρούν να διευκολύνουν τα νεότερα διαγνωστικά μέσα, τα κυριότερα από τα οποία θα αναφέρουμε με συντομία στη συνέχεια. Στην κλινική πράξη, η σημαντικότερη και πιο διαδεδομένη δοκιμασία είναι η εξέταση με το αυτοκόλλητο ελέγχου της εφίδρωσης Neuropad, η οποία και θα αναφερθεί τελευταία.

3. Νεότερα διαγνωστικά μέσα

Α. Συσσκευή NC-stat

Η φορητή, μη επεμβατική συσκευή NC-stat®/DPNCheck™ αποτελεί έναν νέο τρόπο για την αυτοματοποιημένη μελέτη αγωγιμότητας (ταχύτητα αγωγιμότητας και εύρος αισθητικού δυναμικού) του γαστροκνημιαίου νεύρου (Εικόνα 1). Συγκεκριμένα, η συσκευή διαθέτει LCD οθόνη (όπου εμφανίζονται τα αποτελέσματα), αισθητήρες διέγερσης μιας χρήσης, ηλεκτρόδια που ανευρίσκονται σε σταθερή απόσταση 9.22 εκατοστών από τους αισθητήρες διέγερσης καθώς και θερμομέτρο, με το αποδεκτό όριο θερμοκρασίας του δέρματος να κυμαίνεται μεταξύ 23° και 30°C²³.

Ο εξεταζόμενος τοποθετείται στην ύπτια θέση και οι αισθητήρες διέγερσης της συσκευής τοποθετούνται μπροστά από τον Αχίλλειο τένοντα και πίσω από το έξω σφυρό, δηλαδή πάνω από την ανατομική περιοχή του γαστροκνημιαίου νεύρου, αφού πρώτα εμποτισθούν με γέλη με σκοπό τη διευκόλυνση της ηλεκτρικής αγωγιμότητας^{23, 24}. Διοχετεύονται 100 mA ρεύματος και στη συνέχεια καταγράφονται: α) η ταχύτητα αγωγιμότητας του γαστροκνημιαίου νεύρου σε μέτρα ανά δευτερόλεπτο, β) το εύρος αισθητικού δυναμικού²⁴.

Συγκρινόμενη με την κλασική ηλεκτροφυσιολογική μελέτη σε μικτό πληθυσμό 44 ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) και τύπου 2 (ΣΔ2)²⁴, η συσκευή αυτή παρουσίασε εξαιρετικά υψηλή ευαισθησία 95% και ικανοποιητική ειδικότητα 71% για τη διάγνωση της ΔΠΝ, όταν το παθολογικό αποτέλεσμα αφορούσε μία παράμετρο αγωγιμότητας. Η διάρκεια της εξέτασης ήταν 15-30 δευτερόλεπτα και ο χρόνος προηγούμενης εκπαίδευσης των εξεταστών μόλις 30-60 λεπτά της ώρας²⁴. Η ειδικότητα της μεθόδου άγγιξε το 89%, όταν και οι δύο παράμετροι αγωγιμότητας ήταν παθολογικές. Στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε άριστη επαναληψιμότητα της μεθόδου μεταξύ διαφορετικών εξετάσεων από τον ίδιο εξεταστή και για τις δύο παραμέτρους (συντελεστής συσχέτισης 0.97 και 0.94 για το εύρος δυναμικού και την ταχύτητα αγωγιμότητας, αντίστοιχα)²⁴. Ομοίως, άριστη συμφωνία τεκμηριώθηκε και για τις δύο παραμέτρους αγωγιμότητας σε εξετάσεις από διαφορετικούς εξεταστές (συντελεστής

Εικόνα 1. Η συσκευή NC-stat®/DPNCheck™

συσχέτισης 0.83 και 0.79, για το εύρος δυναμικού και την ταχύτητα αγωγιμότητας, αντίστοιχα)²⁴.

Σε διαφορετική μελέτη που συμπεριέλαβε 72 άτομα με ΣΔ1 και ΣΔ2, το ελαττωμένο εύρος δυναμικού του γαστροκνημιαίου νεύρου παρουσίασε 92% ευαισθησία και 82% ειδικότητα, για τη διάγνωση της ΔΠΝ, συγκριτικά με την καθιερωμένη ηλεκτροφυσιολογική μελέτη²⁵.

Η ομάδα μας συνέκρινε τη συσκευή NC-stat®/DPNCheck™ με την κλινική εξέταση σε 114 άτομα με ΣΔ2²⁶. Για την τελευταία, χρησιμοποιήθηκε ως μέθοδος αναφοράς ο δείκτης νευρολογικής ανικανότητας (NDS) με ουδό ≥ 3 ²⁶. Διαπιστώσαμε άριστη ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία (90.5% και 93.9%, αντίστοιχα) και υψηλή ειδικότητα 86.1%²⁶.

Πιο πρόσφατα, σε πληθυσμό 68 ατόμων με ΣΔ1 μέσης ηλικίας 66 ± 8 ετών, η χρήση της συσκευής συγκριτικά με την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη φάνηκε να υπερεκτιμά το ύψος δυναμικού κατά 1.2microvolts και την ταχύτητα αγωγιμότητας κατά 3.5 μέτρα/δευτερόλεπτο, καθένα εκ των οποίων ανέρχεται σε ποσοστό συστηματικού σφάλματος μικρότερο του 5%²⁷.

Βασικός περιορισμός που αφορά τη χρήση της συγκεκριμένης συσκευής είναι ότι διάφορες ανατομικές παραλλαγές στην πορεία του γαστροκνημιαίου νεύρου ή τοπικοί παράγοντες (όπως οίδημα και παρουσία λιπώδους ιστού) μπορεί να προκαλέσουν ψευδώς ελαττωμένες τιμές ύψους δυναμικού²³. Ωστόσο, σημαντικότερα είναι τα πλεονεκτήματά της: ευκολία χρήσης,

δυνατότητα μεταφοράς των δεδομένων στον ηλεκτρονικό υπολογιστή, χρήση από μη ειδικούς^{23, 24}. Πράγματι, η συσκευή αυτή επέτρεψε την αξιόπιστη διάγνωση ΔΠΝ από φαρμακοποιούς σε κλινική μελέτη²⁸.

B. VibraTip

Το VibraTip είναι μια καινούρια, φορητή, μικρή σε μέγεθος συσκευή, η οποία παράγει ερέθισμα 128 Hz (όπως ο κλασικός βαθμονομημένος τονοδότης) και έχει σχεδιαστεί με σκοπό την εξέταση της αντίληψης της παλθαισθησίας στον μεγάλο δάκτυλο του άκρου ποδός²⁹. Ο εξεταστής κρατά τη συσκευή μεταξύ του αντίχειρα και του δείκτη και την τοποθετεί δύο φορές στην τελική φάλαγγα του μεγάλου δακτύλου, κάθε φορά για χρονικό διάστημα περίπου ενός δευτερολέπτου (Εικόνα 2)^{29, 30}. Ο εξεταστής ενεργοποιεί με τυχαία σειρά τη συσκευή και ζητά από τον εξεταζόμενο να προσδιορίσει σε ποιο χρονικό διάστημα αντιλήφθηκε τη δόνηση³⁰.

Η συσκευή αυτή συγκρίθηκε με την κλινική εξέταση με βάση το δείκτη νευρολογικής ανικανότητας (NDS) με ουδό ≥ 6 καθώς και με το νευροθεσίμετρο με ουδό ≥ 25 Volts μεταξύ 83 ατόμων με ΔΠΝ.³¹ Διαπιστώθηκε εξαιρετικά μεγάλη συμφωνία μεταξύ του VibraTip και της κάθε μεθόδου ξεχωριστά ($p < 0.001$ και για τις δύο μεθόδους)³¹. Σε άλλη μελέτη που συμπεριέλαβε 141 άτομα με ΣΔ1 και ΣΔ2, το VibraTip συγκρίθηκε με άλλες μεθόδους διάγνωσης της ΔΠΝ (NeuroTip,

Εικόνα 2. Εξέταση με τη συσκευή VibraTip

μονοϊνίδιο 10 γραμμαρίων, τονοδότης 128 Hz, νευροθεσιόμετρο με ουδό ≥ 25 Volts³². Όταν έγινε ανάλυση του εμβადού κάτω από την καμπύλη, το VibraTip καθώς και το μονοϊνίδιο φάνηκε να υπερέχουν διαγνωστικά σε σύγκριση με τις δύο άλλες μεθόδους, με το VibraTip να εμφανίζει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα (84% και 83%, αντίστοιχα)³².

Σε τρίτη μελέτη μικτού πληθυσμού ατόμων με ΣΔ (70 άτομα με ΣΔ2 και 30 με ΣΔ1)³³, τόσο το VibraTip όσο και ο τονοδότης 128 Hz εμφάνισαν εξαιρετικά υψηλή ειδικότητα και θετική προγνωστική αξία ($\geq 94\%$) για την ανίχνευση της ΔΠΝ, όπως αυτή ορίστηκε με βάση τη μειωμένη αντίληψη των ηλεκτρικών δονήσεων με τη χρήση του νευροθεσιόμετρου με ουδό τα 20 Volts. Ωστόσο, αναφορικά με την ευαισθησία και την αρνητική προγνωστική αξία των μεθόδων, το VibraTip υπερείχε στην ευαισθησία και στην αρνητική προγνωστική αξία (μεγαλύτερες από 92%) σε σύγκριση με τον τονοδότη (40% ευαισθησία και 63% αρνητική προγνωστική αξία)³³.

Σε δική μας μελέτη επί 100 ατόμων ΣΔ2³⁴, συγκρίναμε την εξέταση αντίληψης των δονήσεων με τη χρήση

του VibraTip με δύο διαφορετικά πρωτόκολλα (πρωτόκολλο A: στην τελική φάλαγγα του μεγάλου δακτύλου, πρωτόκολλο B: στην τελική φάλαγγα του μεγάλου δακτύλου και στις κεφαλές του 1^{ου} και 3^{ου} μεταταρσίου), με την κλινική εξέταση με βάση το δείκτη νευρολογικής ανικανότητας με ουδό αυτού ≥ 3 και ≥ 6 . Διαπιστώσαμε ότι η διαγνωστική αξία του VibraTip ήταν εξαιρετική και στα δύο πρωτόκολλα, ιδιαίτερα σε σύγκριση με το δείκτη νευρολογικής ανικανότητας με ουδό ≥ 6 , με άριστη αρνητική προγνωστική αξία 100% και για τα δύο πρωτόκολλα³⁴. Η εξέταση περισσότερων σημείων δε φάνηκε να αυξάνει ιδιαίτερα τη διαγνωστική αξία³⁴.

Επειδή η συσκευή αυτή είναι πολλά υποσχόμενη, αλλά ο αριθμός των μελετών είναι ακόμη περιορισμένος, σχεδιάστηκε μελέτη με σκοπό την εξέταση της διαγνωστικής αξίας του VibraTip σε σύγκριση με 5 διαφορετικές μεθόδους ανίχνευσης της παθολογικής αντίληψης των δονήσεων και της ελαττωμένης επιπολής αισθητικότητας σε άτομα με ΣΔ2.³⁵ Ως μέθοδος αναφοράς θα χρησιμοποιηθεί η ταχύτητα αγωγιμότητα του γαστροκνημιαίου νεύρου και τα αποτελέσματα τα αναμένουμε με ιδιαίτερο ενδιαφέρον.

Εικόνα 3. Δοκιμασία Ipswich Touch Test

Γ. Δοκιμασία Ipswich Touch Test (ITT)

Η δοκιμασία IpswichTouchTest (ITT) αφορά την εξέταση της επιπολής αισθητικότητας³⁶. Πρόκειται για μία καινοτομία στη διάγνωση της ΔΠΝ, καθώς δεν απαιτείται εξειδικευμένος εξοπλισμός, παρά μόνο ο δείκτης του χεριού του εξεταστή. Για την εξέτασης, ζητείται από τον εξεταζόμενο να κλείσει τα μάτια και ο εξεταστής τον αγγίζει με το δείκτη για χρονικό διάστημα 1-2 δευτερολέπτων στη ραχιαία επιφάνεια του πρώτου, τρίτου και πέμπτου δακτύλου κάθε άκρου ποδός (Εικόνα 3)³⁶⁻³⁸. Η εξέταση θεωρείται παθολογική, όταν

ο εξεταζόμενος αδυνατεί να αντιληφθεί τουλάχιστον δύο (από τα έξι συνολικά) ερεθίσματα^{37, 38}.

Συγκρινόμενη με την παθολογική αντίληψη των ηλεκτρικών δονήσεων με ουδό ≥ 25 Volts σε 265 άτομα με ΣΔ (εκ των οποίων 209 άτομα με ΣΔ2), η μέθοδος παρουσίασε 77% ευαισθησία, 90% ειδικότητα και 89% θετική προγνωστική αξία³⁶. Διαπιστώθηκε καλή επαναληψιμότητα κατά την εκτέλεση της δοκιμασίας από διαφορετικούς εξεταστές (συντελεστής κάππα του Cohen 0.68) και σχεδόν άριστη συμφωνία με την εξέταση με το μονοϊνίδιο 10 γραμμαρίων(συντελεστής

κάππα του Cohen 0.88)³⁶. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν σε άλλη μελέτη, που συμπεριέλαβε 19 ΣΔ1 και 332 ΣΔ2 άτομα από τη Σαουδική Αραβία³⁹. Η δοκιμασία ITT συγκρίθηκε με τον ουδό αντίληψης των ηλεκτρικών δονήσεων ≥ 25 Volts, το δείκτη νευρολογικής ανικανότητας (με ουδό ≥ 6) και με το μονοϊνίδιο 10 γραμμαρίων. Το κύριο εύρημα ήταν η άριστη ειδικότητα: 92%, 97% και 98%, αντίστοιχα³⁹.

Επειδή η δοκιμασία ITT είναι ιδιαίτερα εύκολη, διερευνήθηκε η αξία της εξέτασης από τους συγγενείς/φίλους 331 ατόμων με ΣΔ⁴⁰. Μελετήθηκε η διαγνωστική αξία της εξέτασης ITT: α) όπως αυτή διενεργήθηκε κατ'οίκον από τους συγγενείς/φίλους των ασθενών και β) όπως αυτή διενεργήθηκε από τους θεράποντες ιατρούς⁴⁰. Έγινε σύγκριση με το μονοϊνίδιο 10 γραμμαρίων. Διαπιστώθηκε σχεδόν τέλεια συμφωνία μεταξύ των δύο διαφορετικών εξετάσεων με τη δοκιμασία ITT, δηλαδή κατ'οίκον και από τους θεράποντες ιατρούς (συντελεστής κάππα του Cohen 0.98, $p < 0.0001$)⁴⁰. Μόλις 7 άτομα (2.1%) παρουσίασαν διαφορετικά αποτελέσματα. Σε σύγκριση με το μονοϊνίδιο 10 γραμμαρίων, η κατ'οίκον δοκιμασία ITT παρουσίασε 93.9% ειδικότητα, 92.8% αρνητική προγνωστική αξία, 78.3% ευαισθησία και 81.2% θετική προγνωστική αξία⁴⁰.

Δ. Αυτοκόλλητο επίθεμα Neuropad

Πρόκειται για την απλούστερη, πιο διαδεδομένη και πιο χρήσιμη στην καθημερινή κλινική πράξη από τις νεότερες διαγνωστικές δοκιμασίες^{37, 38}. Το αυτοκόλλητο επίθεμα Neuropad® εξετάζει την ικανότητα εφίδρωσης στην πελματιαία επιφάνεια των άκρων ποδών και συνεπώς τη λειτουργία του συμπαθητικού σκέλους του αυτόνομου νευρικού συστήματος στην περιφέρεια^{37, 41}. Συγκεκριμένα, το επίθεμα περιέχει το μπλε χρώματος άλως άνυδρο διχλωριούχο κοβάλτιο. Όταν υπάρχει επαρκής ποσότητα ύδατος (δηλαδή ιδρώτα), κάθε μόριο άλως απορροφά 6 μόρια νερού με αποτέλεσμα την αλλαγή του χρώματός του από μπλε σε ροζ.⁴¹ Η εξέταση θεωρείται παθολογική, όταν δεν επέρχεται πλήρης, συμμετρική και ομοιόμορφη αλλαγή του χρώματος του επιθέματος από μπλε σε ροζ εντός δέκα λεπτών από την έναρξη της εξέτασης (Εικόνες 4Α, 4Β)⁴¹.

Από τις νεότερες διαγνωστικές δοκιμασίες, το Neuropad διαθέτει και την πλουσιότερη βιβλιογραφία. Θα συζητήσουμε με συντομία μερικές μόνο από τις μελέτες. Σε πολυκεντρική Ελληνική μελέτη⁴², το επίθεμα Neuropad δοκιμάστηκε σε 1010 άτομα με ΣΔ2 για τη διάγνωση της ΔΠΝ (με βάση τον παθολογικό δείκτη νευρολογικής ανικανότητας), καθώς και με τη βλάβη των μικρών νευρικών ινών (δηλαδή τη μειωμένη αντίληψη του νυγμού και της διάκρισης θερμού-ψυχρού). Ελέγχθηκαν ξεχωριστά δύο ορισμοί παθολογικού αποτελέσματος του Neuropad στα 10 λεπτά: α) ημιτελής αλλαγή του χρώματος του αυτοκόλλητου επιθέματος και β) καμία αλλαγή του

χρώματος. Το σημαντικότερο εύρημα είναι ότι με το δεύτερο ορισμό, διαπιστώθηκε υψηλότερη ειδικότητα (96% έναντι 71.2%) και θετική προγνωστική αξία (82% έναντι 51.2%)⁴².

Για ερευνητικούς σκοπούς έχει χρησιμοποιηθεί και η απόλυτη τιμή του χρόνου μέχρι την πλήρη χρωματική αλλαγή του επιθέματος (σε δευτερόλεπτα). Έχει φανεί ότι η αύξηση του χρόνου αυτού υποδηλώνει αυξημένη κλινική βαρύτητα της ΔΠΝ^{41, 43}. Σε δική μας μελέτη, η αλλαγή χρώματος εντός χρονικού διαστήματος ≤ 6 λεπτών συνηγορούσε υπέρ απουσίας ΔΠΝ, ενώ η αλλαγή χρώματος εντός διαστήματος > 10 λεπτών συνηγορούσε υπέρ μέτριας ή σοβαρής ΔΠΝ⁴³.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η συσχέτιση που διαπιστώθηκε μεταξύ παθολογικής δοκιμασίας Neuropad και έλκους διαβητικού ποδιού⁴⁴. Η συσχέτιση αυτή προέκυψε σε μελέτη επί 379 ατόμων με ΣΔ (15 άτομα με ΣΔ1 και 243 άτομα με ΣΔ2) με τη χρήση μοντέλων πολυπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης (ευαισθησία 97.1% και ειδικότητα 49.3%, $p < 0.001$)⁴⁴.

Τρία επιπλέον ευρήματα αξίζει να τονιστούν ιδιαίτερα. Πρώτον, η εξέταση παρουσιάζει άριστη επαναληψιμότητα⁴⁵. Δεύτερο, υπάρχει εξαιρετική συμφωνία στη διάγνωση της ΔΠΝ με τη χρήση του επιθέματος Neuropad (συντελεστής κάππα του Cohen 0.88) μεταξύ της αυτοεξέτασης από τα άτομα με ΣΔ (ενίοτε με τη βοήθεια των οικείων τους) και της ιατρικής εξέτασης⁴⁶. Επιπλέον, το Neuropad έχει βρεθεί ότι συμβάλλει στην εκπαίδευση των ατόμων με ΣΔ σχετικά με την υγιεινή και φροντίδα του ποδιού και τον κίνδυνο διαβητικού ποδιού^{41, 43, 47}. Ο λόγος είναι ότι το αποτέλεσμα της εξέτασης (μπλε ή ροζ χρώμα) γίνεται εύκολα αντιληπτό οπτικά και από τα ίδια τα άτομα με ΣΔ, τα οποία και έτσι αποκτούν κίνητρο να ενδιαφερθούν για τα πόδια τους^{41, 43, 47}.

Εξαιτίας μάλιστα του μεγάλου ενδιαφέροντος της επιστημονικής κοινότητας για τη συγκεκριμένη εξέταση, πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 18 μελετών με 3470 συμμετέχοντες με ΣΔ1 και ΣΔ2⁴⁸. Ο σχετικός λόγος πιθανοτήτων (διεθνής όρος: OddsRatio, OR) της παθολογικής δοκιμασίας Neuropad για τη διάγνωση της ΔΠΝ ήταν 11.3 (95% διάστημα εμπιστοσύνης 5.3-24.0)⁴⁸. Η μέση ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου ήταν 86% και 65%, αντίστοιχα. Ο λόγος θετικής πιθανοφάνειας (positive likelihood ratio, +LR) ήταν 2.44 και ο λόγος αρνητικής πιθανοφάνειας (negative likelihood ratio, LR) ήταν 0.22⁴⁸. Ο συνδυασμός υψηλής ευαισθησίας και σχεδόν μηδενικού -LR επιβεβαίωσαν την τεράστια αξία του Neuropad ως δοκιμασίας διαλογής (screening tests) κυρίως για τον αποκλεισμό της ΔΠΝ για ευρεία εφαρμογή στην καθημερινή κλινική πράξη⁴⁸.

4. Συμπεράσματα

Η ΔΠΝ παραμένει σημαντικό αίτιο δημιουργίας του διαβητικού ποδιού και αύξησης της νοσηρότητας³⁸.

Εικόνα 4. Εξέταση με το αυτοκόλλητο ελέγχου της εφίδρωσης Neuropad® στην πελματιαία επιφάνεια του άκρου ποδός.
4Α: Αρχικό μπλε χρώμα των επιθεμάτων, **4Β:** Απόλυτο και ομοιόμορφο ροζ χρώμα των επιθεμάτων εντός 10 λεπτών (σε φυσιολογικό αποτέλεσμα)



Έτσι, χρειάζεται να βελτιωθεί η διάγνυσή της με την αύξηση του αριθμού των ασθενών που εξετάζονται^{38, 49, 50}, γεγονός το οποίο εκτιμάται ότι θα επιτρέψει την ευρύτερη υιοθέτηση της σύγχρονης πολυπαραγοντικής αντιμετώπισης, που περιλαμβάνει την αντιδιαβητική θεραπεία, τα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα και ίσως την άσκηση^{38, 51}.

Την πρώτη διάγνωση ακριβώς υπηρετούν και τα νεότερα διαγνωστικά μέσα³⁸. Το κυριότερο είναι το επίθεμα Neuropad, που αποτελεί άριστο εργαλείο διαλογής, ιδίως για τον αποκλεισμό της ΔΠΝ^{38, 41}. Στα λοιπά κύρια νέα διαγνωστικά μέσα ανήκουν η αυτοματοποιημένη νευροφυσιολογική μελέτη του γαστροκνημιαίου νεύρου, η δοκιμασία IpswichTouchTest και η συσκευή VibraTip^{23, 37, 38}.

Σύγκρουση συμφερόντων

Ο **Νικόλαος Παπάνας** έχει διατελέσει μέλος της συμβουλευτικής επιτροπής ειδικών (scientific advisory board) της Trigocare GmbH.

Βιβλιογραφία

1. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association and American Academy of Neurology. *Diabetes Care* 1988;11:592-597.
2. Papanas N, Ziegler D. Risk factors and comorbidities in diabetic neuropathy: an update 2015. *Rev Diabet Stud* 2015;12:48-62.
3. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, Ionescu-Tirgoviste C et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996;39:1377-1384.
4. Shaw JE, Hodge AM, de Courten M, Dowse GK, Gareeboo H, Tuomilehto J, et al. Diabetic neuropathy in Mauritius: prevalence and risk factors. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;42:131-139.
5. Davis TM, Yeap BB, Davis WA, Bruce DG. Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2008;51:562-566.
6. Shehab D, Al-Jarallah K, Mojiminiyi OA, Al-Mohamedy H, Abdella NA. Does Vitamin D deficiency play a role in peripheral neuropathy in Type 2 diabetes? *Diabet Med* 2012;29:43-49.
7. Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Kotsiou S, Christakidis D, Maltezos E. An insertion/deletion polymorphism in the alpha2B adrenoceptor gene is associated with peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115:327-330.
8. Monastiriotis C, Papanas N, Veletza S, Maltezos E. APOE gene polymorphisms and diabetic peripheral neuropathy. *Arch Med Sci* 2012;8:583-588.
9. Monastiriotis C, Papanas N, Trypsianis G, Karanikola K, Veletza S, Maltezos E. The ε4 allele of the APOE gene is associated with more severe peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. *Angiology* 2013;64:451-455.
10. Pafili K, Papanas N, Ziegler D. Neuropathy in diabetes: "One cannot begin it too soon". *Angiology* 2018;69:752-754.
11. Bongaerts BW, Rathmann W, Kowall B, Herder C, Stöckl D, Meisinger C et al. Postchallenge hyperglycemia is positively associated with diabetic polyneuropathy: the KORA F4 study. *Diabetes Care* 2012;35:1891-1893.
12. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A; KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med* 2009;10:393-400.
13. Kassardjian CD, Dyck PJ, Davies JL, Carter RE, Dyck PJ. Does prediabetes cause small fiber sensory polyneuropathy? Does it matter? *J Neurol Sci* 2015;355:196-198.
14. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993;36:150-154.
15. Young MJ, Breddy JL, Veves A, Boulton AJ. The prediction of diabetic neuropathic foot ulceration using vibration perception thresholds. A prospective study. *Diabetes Care* 1994;17:557-560.
16. Booth J, Young MJ. Differences in the performance of commercially available 10-g monofilaments. *Diabetes Care* 2000;23:984-988.
17. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:136-154.
18. Pafili K, Papanas N. Thermography in the follow up of the diabetic foot: best to weigh the enemy more mighty than he seems. *Expert Rev Med Devices* 2015;12:131-133.
19. Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Monastiriotis C, Maltezos E. Foot temperature in type 2 diabetic patients with or without peripheral neuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009;117:44-7.
20. Dyck PJ, Windebank AJ. Diabetic and nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies: new insights into pathophysiology and treatment. *Muscle Nerve* 2002;25:477-491.
21. Sinnreich M, Taylor BV, Dyck PJ. Diabetic neuropathies. Classification, clinical features, and pathophysiological basis. *Neurologist* 2005;11:63-79.
22. Pafili K, Papanas N. Letter to the editor regard-

- ing: diabetic peripheral neuropathy as a predictor of asymptomatic myocardial ischemia in type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Adv Ther* 2016;33:1848-1852.
23. Pafili K, Maltezos E, Papanas N. NC-stat for the diagnosis of diabetic polyneuropathy. *Expert Rev Med Devices* 2017;14:251-254.
24. Lee JA, Halpern EM, Lovblom LE, Yeung E, Bril V, Perkins BA. Reliability and validity of a point-of-care sural nerve conduction device for identification of diabetic neuropathy. *PLoS One* 2014;9:e86515.
25. Perkins BA, Grewal J, Ng E, Ngo M, Bril V. Validation of a novel point-of-care nerve conduction device for the detection of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care* 2006;29:2023-2027.
26. Chatzikosma G, Pafili K, Demetriou M, Vadikolias K, Maltezos E, Papanas N. Evaluation of sural nerve automated nerve conduction study in the diagnosis of peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Sci* 2016;12:390-393.
27. Scarr D, Lovblom LE, Cardinez N, Orszag A, Farooqi MA, Boulet G et al. Validity of a point-of-care nerve conduction device for polyneuropathy identification in older adults with diabetes: Results from the Canadian Study of Longevity in Type 1 Diabetes. *PLoS One* 2018;13:e0196647.
28. Poulouse S, Cheriyan E, Poulouse A, Cheriyan R, Vadakkanezath B, Ziemer P. Usefulness of the NC-stat DPNCheck nerve conduction test in a community pharmacy as an educational tool for patients with diabetes. *Can Pharm J (Ott)* 2015;148:17-20.
29. Willits I, Cole H, Jones R, Dimmock P, Arber M, Craig J et al. VibraTip for testing vibration perception to detect diabetic peripheral neuropathy: a NICE Medical Technology Guidance. *Appl Health Econ Health Policy* 2015;13:315-324.
30. NICE. VibraTip for testing vibration perception to detect diabetic peripheral neuropathy. National Institute for Health and Care Excellence; 2014. <http://www.nice.org.uk/guidance/mtg22>.
31. Bowling FL, Abbott CA, Harris WE, Atanasov S, Malik RA, Boulton AJ. A pocket-sized disposable device for testing the integrity of sensation in the outpatient setting. *Diabet Med* 2012;29:1550-1552.
32. Bracewell NJ, Scammell BE, Jeffcoate JW, Game FL. Evaluating a new device in the assessment of peripheral sensory neuropathy in diabetes: the Vibratip® study. *Diabetologia* 2011;54:1550-1552.
33. Nizar H, Munro N, Nightingale P, Feher MD. Diagnostic accuracy of the VibraTip in detection of diabetic peripheral neuropathy. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2014;14:26-29.
34. Papanas N, Pafili K, Demetriou M, Kyroglou S, Papazoglou D, Maltezos E. Vibratip: evaluation of two examination protocols against two thresholds of clinical polyneuropathy in type 2 diabetes mellitus. Presented at the 15th Scientific Meeting of the Diabetic Foot Study Group of the European Association for the Study of Diabetes, Berlin, 28-30 September 2018. Book of Abstracts, 144 (P064).
35. Goddard K, Vas P, Purves A, McMillan V, Langford T, Reid F et al. Comparing the diagnostic accuracy of simple tests to screen for diabetic peripheral neuropathy: protocol for a cross-sectional study. *JMIR Res Protoc* 2018;7:e72.
36. Rayman G, Vas PR, Baker N, Taylor CG Jr, Gooday C, Alder AI et al. The Ipswich Touch Test: a simple and novel method to identify inpatients with diabetes at risk of foot ulceration. *Diabetes Care* 2011;34:1517-1518.
37. Papanas N, Ziegler D. New vistas in the diagnosis of diabetic polyneuropathy. *Endocrine* 2014;47:690-698.
38. Bönhof GJ, Herder C, Strom A, Papanas N, Roden M, Ziegler D. Emerging biomarkers, tools, and treatments for diabetic polyneuropathy. *Endocr Rev* 2019;40:153-192.
39. Madanat A, Sheshah E, Badawy el-B, Abbas A, Al-Bakheet A. Utilizing the Ipswich Touch Test to simplify screening methods for identifying the risk of foot ulceration among diabetics: The Saudi experience. *Prim Care Diabetes* 2015;9:304-306.
40. Sharma S, Kerry C, Atkins H, Rayman G. The Ipswich Touch Test: a simple and novel method to screen patients with diabetes at home for increased risk of foot ulceration. *Diabet Med* 2014;31:1100-1103.
41. Papanas N, Boulton AJ, Malik RA, Manes C, Schnell O, Spallone V et al. A simple new non-invasive sweat indicator test for the diagnosis of diabetic neuropathy. *Diabet Med* 2013;30:525-534.
42. Manes C, Papanas N, Exiara T, Katsiki N, Papantoniou S, Kirlaki E et al. The indicator test Neuropad in the assessment of small and overall nerve fibre dysfunction in patients with type 2 diabetes: a large multicentre study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014;122:195-199.
43. Papanas N, Paschos P, Papazoglou D, Papatheodorou K, Paletas K, Maltezos E et al. Accuracy of the Neuropad test for the diagnosis of distal symmetric polyneuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1378-1382.
44. Tentolouris N, Voulgari C, Liatis S, Kokkinos A, Eleftheriadou I, Makrilakis K, et al. Moisture status of the skin of the feet assessed by the visual test neuropad correlates with foot ulceration in diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1112-1114.

45. Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Christakidis D, Monastiriotis C, Maltezos E. Reproducibility of the new indicator test for sudomotor function (Neuropad) in patients with type 2 diabetes mellitus: short communication. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005;113:577-581.
46. Tentolouris N, Achtsidis V, Marinou K, Katsilambros N. Evaluation of the self-administered indicator plaster Neuropad for the diagnosis of neuropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:236-237.
47. Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Christakidis D, Monastiriotis C, Maltezos E. The new indicator test (Neuropad): a valuable diagnostic tool for small-fiber impairment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 2007;33:257-8, 260, 262 passim.
48. Tsapas A, Liakos A, Paschos P, Karagiannis T, Bekiari E, Tentolouris N, et al. A simple plaster for screening for diabetic neuropathy: a diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2014;63:584-592.
49. Pafili K, Papanas N, Maltezos E. Treatment of diabetic complications: how can we learn by seeking and blundering? *Angiology* 2015;66:301-303.
50. Papanas N, Trypsianis G, Giassakis G, Vadikolias K, Christakidis D, Piperidou H et al. The sural sensory/radial motor amplitude ratio for the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. *Hippokratia* 2010;14:198-202.
51. Vas PRJ, Pafili K, Papanas N. Exercise to improve diabetic peripheral neuropathy: An additional option? *Neurophysiol Clin* 2018;48:191-193.