



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ-ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

**Διαβητικό πόδι : Απεικονιστική διαγνωστική προσέγγιση - Ο ρόλος της Πυρηνικής Ιατρικής.**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Τάτες Δημήτριος

Αθήνα 2020

Η Εξεταστική Επιτροπή :

1 → Λήδα Γώγου (Επιβλέπων καθηγητής)

2 → Περικλής Παπαβασιλείου( Εξεταστική Επιτροπή)

3 → Ευάγγελος Παπιάς( Εξεταστική Επιτροπή)

## ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένος/η Τάτες Δημήτριος Ανδρέα, με αριθμό μητρώου 14088 φοιτητής/τρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Ακτινολογίας-Ακτινοθεραπείας του Τμήματος Βιοιατρικών Επιστημών, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Ο/Η Δηλών/ούσα

Τάτες Δημήτριος



## Περίληψη

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένα μεταβολικό σύνδρομο το οποίο προκαλείται από απόλυτη ή σχετική ανεπάρκεια στην έκκριση ινσουλίνης. Αποτέλεσμα της ανεπάρκειας ινσουλίνης είναι διαταραχές στον μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών, αλλά και στο ισοζύγιο του ύδατος και ηλεκτρολυτών. Η νόσος προσβάλλει περίπου το 6-8% του πληθυσμού. Βαρύνουσας σημασίας είναι τα προβλήματα που σχετίζονται με τα πόδια, ενώ οι ακρωτηριασμοί των κάτω άκρων είναι πολύ συχνότεροι σε άτομα με διαβήτη. Περίπου 50% των ατόμων με διαβήτη παρουσιάζουν διαβητική νευροπάθεια που σε συνδυασμό με ελάττωση της αιματικής ροής, εμφανίζουν έλκη που οδηγούν σε ακρωτηριασμό κάτω άκρων (11,2%). Σοβαρή επιπλοκή της νόσου είναι το διαβητικό πόδι, ένα μείζων διαγνωστικό πρόβλημα, ιδίως όταν υπάρχει υπόνοια οστεομυελίτιδας, μιας κατάστασης όπου η πρόωμη διάγνωση της είναι καθοριστικής σημασίας για την έκβαση της. Υπολογίζεται ότι στην Ελλάδα οι νοσούντες είναι 400.000 έως πάνω από 500.000, ενώ σε παγκόσμιο επίπεδο ξεπερνούν τα 220 εκ. Η αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης του σακχαρώδη διαβήτη στον αναπτυσσόμενο και αναπτυγμένο κόσμο οδηγεί, παρά τις προσπάθειες βελτίωσης στα προγράμματα πρόληψης και στην περίθαλψη των ασθενών, και στην αύξηση της συχνότητας των επιπλοκών στα πόδια των διαβητικών.

Το διαβητικό πόδι ως επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη αποτελεί μια από τις συνηθέστερες επιπλοκές νοσηλείας των διαβητικών ασθενών καθώς η ανάπτυξη οστεομυελίτιδας στο διαβητικό πόδι είναι κατάσταση που απειλεί την ακεραιότητα του άκρου ή και τη ζωή του ασθενούς. Η διάγνωση της, κλινική και απεικονιστική στο διαβητικό πόδι είναι δύσκολη, λόγω συνύπαρξης πολλών παραγόντων και για αυτό είναι εξαιρετικής σημασίας η έγκαιρη αναγνώριση της. Οι διαγνωστικές μέθοδοι που έχουν εφαρμοστεί τις τελευταίες δεκαετίες δεν παρέχουν ασφαλή αποτελέσματα για την σωστή διαγνωστική προσέγγιση.

Στη παρούσα μελέτη έγινε προσπάθεια να ελέγξει η επάρκεια των απεικονιστικών μεθόδων καθώς επίσης και ο συνδυασμός αυτών. Έγινε ακόμη, αναφορά στο ρόλο της Πυρηνικής Ιατρικής και τον συνδυασμό των ραδιοϊσοτοπικών μεθόδων για την συμβολή τους στην διάγνωση της οστεομυελίτιδας.

Λέξεις κλειδιά : Σακχαρώδης διαβήτης, διαβητικό πόδι, περιφερική νευροπάθεια, οστεομυελίτιδα, οστεοαρθοπάθεια Charcot, υπολογιστική τομογραφία, υπερηχοτομογράφημα, μαγνητική τομογραφία, σπινθηρογράφημα.



## Abstract

Diabetes mellitus is a metabolic syndrome that is caused by an absolute or relative deficiency in insulin secretion. Insulin deficiency results in disorders of carbohydrate, fat and protein metabolism, as well as water and electrolyte balance. The disease affects about 6-8% of the population. Foot problems are of paramount importance, and lower extremity amputations are more common in people with diabetes. About 50% of people with diabetes develop diabetic neuropathy that, along with a decrease in blood flow, results in ulcers, which in turn lead to amputation of lower extremities (11.2%). A serious complication of the disease is the diabetic foot, a major diagnostic problem, especially when there is a suspicion of osteomyelitis, a condition in which early diagnosis is crucial for its outcome. It is estimated that in Greece patients are 400,000 to over 500,000, while they exceed 220.000.000 worldwide. The increasing incidence of diabetes mellitus in the developing and developed world leads to a rise in the complications in the feet of patients despite efforts to improve prevention and patient care programs.

The diabetic foot as a complication of diabetes mellitus is one of the most common complications among diabetic patients as the development of osteomyelitis in it is a condition that threatens the integrity of the limb or even the patient's life. Medical imaging and clinical diagnosis are difficult to take place due to the coexistence of various factors. For this reason, it is extremely important to identify it early. Diagnostic methods applied in recent decades do not provide safe results for the correct diagnostic approach.

In the present study, an attempt was made to check the adequacy of medical imaging methods and their combination. Reference was also made to the role of Nuclear Medicine and the combination of radio isotopic methods for their contribution to the diagnosis of osteomyelitis.

Key words :Diabetes melitus, diabetic foot, peripheral neuropathy, osteomyelitis, osteoarthropathy Charcot, computer tomography, sonography, magnetic resonance imaging, nuclear medicine



*Στην οικογένεια μου.*





## Περιεχόμενα

Περίληψη .....	3
Abstract .....	5
Ευχαριστίες .....	7

### Γενικό μέρος

Εισαγωγή .....	13
----------------	----

### Κεφάλαιο 1 Σακχαρώδης διαβήτης

1.1 Τι είναι ο σακχαρώδης διαβήτης .....	16
1.2 Τύποι σακχαρώδη διαβήτη .....	16
✓ Πρωτοπαθής διαβήτης	
✓ Δευτεροπαθής διαβήτης	
1.3 Παθογένεια.....	22
1.4 Συμπτώματα.....	24
1.5 Διάγνωση .....	25
1.6Επιπλοκές.....	27
✓ Οξείες	
✓ Χρόνιες	

1.7 Κλινική εικόνα.....	38
-------------------------	----

1.8 Επιδημιολογικά στοιχεία .....	40
-----------------------------------	----

1.9 Θεραπεία.....	42
-------------------	----

### Κεφάλαιο 2 Διαβητικό πόδι

2.1 Ορισμός.....	48
------------------	----

2.2 Επιδημιολογία.....	48
------------------------	----

2.3 Αιτιοπαθογένεια.....	49
--------------------------	----

2.4 Ταξινόμηση.....	51
---------------------	----

2.5	Απεικονιστικός έλεγχος-κλινική εξέταση.....	51
2.6	Κόστος .....	53
2.7	Πρόληψη και θεραπεία .....	55

### Ειδικό μέρος

#### Κεφάλαιο 3 Διαβητικό πόδι-Απεικονιστική διαγνωστική προσέγγιση

Εισαγωγή .....	57
Πρόλογος .....	59
3.1 Σκοπός.....	61
α)Οστεομυελίτιδα	
β)Νευροπάθεια Charcot	
γ)Απεικονιστικές μέθοδοι	
δ)Ο ρόλος της Πυρηνικής Ιατρικής	
3.2 Ασθενείς- μέθοδοι.....	86
A	
α1)Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη	
α2)Κλινικοεργαστηριακή εξέταση	
B	
β1)Απλές ακτινογραφίες των άκρων ποδών	
β2)Σπινθηρογράφημα οστών των άκρων ποδών τριών ή τεσσάρων φάσεων με 99mTc-Methylene diphosphonate (MDP, Medronate)	
β3)Σπινθηρογράφημα άκρων ποδών με αυτόλογα, in vitro επισημασμένα με 99mTc-hexamethylpropylene amine oxime ή exametazime (HMPAO) λευκά αιμοσφαίρια	
β4)Σπινθηρογράφημα μυελού των οστών με 99mTc-κολλοειδές κασσιτέρου (tin colloid).	
β5)Ποσοτικοποίηση της ραδιονουκλιδικής απεικόνισης	
β6)Κριτήρια ερμηνείας ευρημάτων σπινθηρογραφικών μελετών	
3.3 Αποτελέσματα.....	91
α)Ανατομική εντόπιση των 54 κλινικά ύποπτων θέσεων	

β)Ευρήματα ακτινογραφιών άκρων ποδών	
γ)Ευρήματα του σπινθηρογραφήματος οστών	
δ)Ευρήματα του σπινθηρογραφήματος με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια	
ε)Ευρήματα του σπινθηρογραφήματος μυελού των οστών	
3.4) Περιπτώσεις ασθενών-συζήτηση .....	115
3.5) Συμπεράσματα.....	123
α)Κλινικοεργαστηριακά ευρήματα	
β)Απεικονιστικές μέθοδοι	
γ)Τελικό συμπέρασμα –Προτεινόμενη διαγνωστική προσέγγιση βασισμένη σε ραδιονουκλιδικές μεθόδους.	
Βιβλιογραφία .....	129



## Γενικό μέρος

### Εισαγωγή

Ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη αυξάνει με επιδημικούς ρυθμούς παγκοσμίως, ιδιαίτερα δε ανησυχητική είναι η σταθερή αύξηση του τύπου 2 του σακχαρώδη διαβήτη μεταξύ νεαρών και παχύσαρκων ατόμων. Ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη σε ενήλικα άτομα παγκοσμίως από 4% το 1995 εκτιμάται ότι θα φτάσει στο 5,4% το 2025. Ο αριθμός των ενηλίκων διαβητικών ατόμων από 194 εκατομμύρια το 2003 αναμένεται να αυξηθεί σε 366 εκατομμύρια το 2030, λόγω της αύξησης του μέσου όρου ζωής και της αλλαγής των διαιτητικών συνθηκών. Μεγαλύτερη αύξηση του διαβητικού πληθυσμού (κατά 170%) εκτιμάται ότι θα σημειωθεί στις αναπτυσσόμενες χώρες, στις οποίες μάλιστα η ηλικία των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 είναι μικρότερη από τις αναπτυγμένες χώρες.

Η αύξηση της συχνότητας της πάθησης σε συνδυασμό με την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης του διαβητικού πληθυσμού, λόγω των προόδων που έχουν σημειωθεί στην θεραπευτική αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της συχνότητας εμφάνισης χρόνιων επιπλοκών της πάθησης. Η παρουσία περιφερικής νευροπάθειας, σε συνδυασμό συχνά με περιφερική αγγειακή νόσο, έχει κυρίαρχο ρόλο στην παθογένεια του διαβητικού ποδιού. Οι επιπλοκές στα πόδια των διαβητικών ασθενών, όπως εξελκώσεις, λοιμώξεις, γάγγραινα και νευροπαθητική οστεοαρθροπάθεια, αποτελούν την συχνότερη αιτία νοσηλείας των διαβητικών ασθενών και ευθύνονται για τις περισσότερες περιπτώσεις μη τραυματικού ακρωτηριασμού των κάτω άκρων.

Εκτιμάται ότι 15%-25% των διαβητικών ασθενών εμφανίζει έλκος στα πόδια κατά την πορεία του σακχαρώδη διαβήτη και αρκετοί από αυτούς (από 3% ως 24% σε διάφορες μελέτες) θα υποβληθούν τελικά σε ακρωτηριασμό. Τα έλκη εποικίζονται από μικροοργανισμούς δυνητικά παθογόνους και, αργά ή γρήγορα, επιμολύνονται με κίνδυνο διασποράς της λοίμωξης στα παρακείμενα οστά.

Η οστεομυελίτιδα στο διαβητικό πόδι δεν είναι σπάνια και στην πλειονότητα των περιπτώσεων οφείλεται σε απευθείας εξάπλωση της λοίμωξης από υπερκείμενο έλκος. Σε μεγάλη μελέτη διαβητικού πληθυσμού στις Η.Π.Α, βρέθηκε ότι περίπου 15% των διαβητικών ασθενών που παρουσιάζουν έλκη στα πόδια αναπτύσσουν τελικά οστεομυελίτιδα. Επειδή η επιπλοκή του έλκους με οστεομυελίτιδα συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ακρωτηριασμού, η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της είναι καθοριστικής σημασίας για την διάσωση του άκρου και την πρόγνωση του ασθενούς. Ανάπτυξη έλκους, το οποίο αργότερα επιμολύνεται, βρέθηκε ότι προηγείται στο 85% των περιπτώσεων μη τραυματικού ακρωτηριασμού του άκρου ποδός σε διαβητικούς ασθενείς.

Ο κίνδυνος ακρωτηριασμού είναι 15-40 φορές μεγαλύτερος σε διαβητικά άτομα συγκριτικά με τον μη διαβητικό πληθυσμό. Πιστεύεται ότι κάθε 30 δευτερόλεπτα ένα κάτω άκρο χάνεται ανά τον κόσμο λόγω κάποιας επιπλοκής του σακχαρώδη διαβήτη. Ο κυριότερος προγνωστικός παράγοντας για μελλοντικό ακρωτηριασμό θεωρείται η ύπαρξη ιστορικού προηγούμενου ακρωτηριασμού. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης νέου έλκους, το οποίο, με επακόλουθη επιμόλυνσή του, θα οδηγήσει σε νέο ακρωτηριασμό. Έτσι, εμφάνιση νέου έλκους παρατηρείται στο 34% των ασθενών ένα έτος μετά τον ακρωτηριασμό, ενώ το 70% των ασθενών έχει εμφανίσει νέο έλκος 5 χρόνια μετά τον ακρωτηριασμό. Το 1/3 των ασθενών που

έχουν υποστεί ακρωτηριασμό, υφίσταται ακρωτηριασμό και στο άλλο πόδι εντός χρονικού διαστήματος 3 ετών [5], ενώ η θνητότητα 3-5 χρόνια μετά τον ακρωτηριασμό υπερβαίνει το 50%.

Εκτιμάται ότι το διαβητικό πόδι θα αποτελέσει ακόμα σημαντικότερο πρόβλημα στο μέλλον, καθόσον οι επιπλοκές του διαβήτη που συμβάλλουν στην παθογένεσή του, όπως η περιφερική νευροπάθεια και η αγγειοπάθεια, είναι παρούσες σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 10% των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 κατά τον χρόνο διάγνωσης του διαβήτη. Αν και όλες οι παθολογικές καταστάσεις στα πόδια των διαβητικών ασθενών δεν μπορούν να προληφθούν, πιστεύεται ότι είναι δυνατή η δραματική μείωση της συχνότητας και νοσηρότητάς τους μέσω συστηματικής προσέγγισης του διαβητικού ποδιού από ομάδα ειδικών, με στόχο την αναγνώριση των υψηλού κινδύνου για εμφάνιση έλκους ασθενών, καθώς και την έγκαιρη αντιμετώπιση των επιπλοκών .

Ιδιαίτερα, σημαντική είναι η έγκαιρη αναγνώριση της οστεομυελίτιδας στο διαβητικό πόδι, καθώς η παρουσία της αποτελεί ισχυρό προδιαθεσικό παράγοντα ακρωτηριασμού. Η άμεση έναρξη εντατικής αντιβιοτικής θεραπείας, πριν να συμβεί εκτεταμένη οστική καταστροφή και νέκρωση του οστού, έχει αποδειχθεί ότι μπορεί επιτυχώς να θεραπεύσει την εντοπισμένη λοίμωξη ώστε να αποφευχθεί ο ακρωτηριασμός . Δυστυχώς, στο επιπεπλεγμένο διαβητικό πόδι, η πρόωμη κλινική διάγνωση της οστεομυελίτιδας είναι δύσκολη. Η άτυπη κλινική της εμφάνιση μπορεί να παραπλανήσει ως προς την ακριβή έκταση της λοίμωξης, ενώ ιδιαίτερα δύσκολη είναι η αναγνώριση της οστεομυελίτιδας σε έδαφος νευροπαθητικής οστεοαρθροπάθειας, λόγω των ομοιοτήτων στην κλινική εικόνα των δύο καταστάσεων, οι οποίες άλλωστε μπορεί να συνυπάρχουν. Τα παραπάνω καθιστούν σημαντικό τον ρόλο της απεικόνισης στην έγκαιρη διάγνωση της οστεομυελίτιδας στο επιπεπλεγμένο διαβητικό πόδι, αλλά και στην επιβεβαίωση της κλινικής διάγνωσης, η οποία είναι εξίσου σημαντική για ασθενείς που πρόκειται να λάβουν παρατεταμένη αντιβιοτική θεραπεία.

# **Κεφάλαιο 1**

## Σακχαρώδης διαβήτης



## 1.1 Τι είναι ο σακχαρώδης διαβήτης

Η λέξη διαβήτης σημαίνει ειδική παθολογική κατάσταση στην οποία έχουμε απώλεια μεγάλων ποσοτήτων ούρων.Ο ΣΔ ως νοσολογική οντότητα έχει αναγνωριστεί από την αρχαιότητα.Η ονομασία διαβήτης δόθηκε στη νόσο λόγω εκτεταμένης διούρησης που προκαλεί ενώ η ονομασία σακχαρώδης προήλθε από το λατινικό(melitus)που σημαίνει(γλυκαθέν με μέλι)και περιγράφει την παρουσία του σακχάρου στα ούρα. Συγκεκριμένα ο Αρεταίος το 200 μ.Χ. έγραψε (Το επίθετο διαβήτης έχει αποδοθεί στη νόσο επειδή μοιάζει σαν να περνάει νερό μέσα από ένα σιφώνιο)(Πολυκανδριώτη και Καλογιάννη,2008).Ο ορισμός της νόσου του διαβήτη λέγεται ότι προέρχεται από το ότι οι παλιοί γιατροί μην έχοντας στην διάθεση τους τα μέσα που σήμερα διατίθενται για τα εργαστηριακά ευρήματα,βάσιζαν τη διάγνωση τους στο εύρημα της γλυκιάς γεύσης (από εδώ προέρχεται το σακχαρώδης)των ούρων των ασθενών τους.Ανεξάρτητα από την αληθοφάνεια αυτών των παραδοσιακών διηγήσεων,πράγματι σήμερα φαίνεται σημαντικό το εύρημα της γλυκόςζης στα ουρά αλλά είναι σημαντική μια πιο εμπεριστατωμένη διάγνωση.Υπάρχουν ακριβείς και λεπτομερείς κατευθύνσεις της διαγνωστικής μεθοδολογίας,συγκρινόμενες με την δυνατότητα να πραγματοποιηθούν μελέτες πολύ εξειδικευμένες,με σκοπό να φέρουν στην επιφάνεια καταστάσεις παθολογικές και για αυτό άμεσα εξαλειφόμενες,εάν ακολουθεί σωστή θεραπεία όταν ακόμα ο μικροβιολόγος δεν βρίσκει τίποτα το μη φυσιολογικό στα ούρα.

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι η διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων,των λιπών και των πρωτεϊνών.Η διαταραχή αυτή οφείλεται σε μείωση της εκκρίσεως ή/και της δράσεως της ινσουλίνης σε πλήρη έλλειψη ινσουλίνης ή σε συνδυασμό και των δυο. Ο ΣΔ αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου και αγγείο-εγκεφαλικών επεισοδίων.Λόγω της μεγάλης προόδου στην τεχνολογία,έχουν υπεισέρθει σημαντικές αλλαγές στις συνήθειες του τρόπου ζωής των ανθρώπων,στην αύξηση της καθιστικής ζωής και στην υιοθέτηση κακών διατροφικών συνηθειών.Αυτό συνέβαλε σημαντικά στην κλιμακωτή αύξηση του διαβήτη.

## 1.2 Τύποι σακχαρώδη διαβήτη-ταξινόμηση

Η συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων με ΣΔ ανήκει σε δυο μεγάλες αιτιοπαθογενετικές κατηγορίες .Στην πρώτη κατηγορία, στον ΣΔτ1,παρατηρείται πλήρης έλλειψη ινσουλίνης.Αντίθετα στη δεύτερη και πιο συχνή κατηγορία,στον ΣΔτ2,ως κύριο αίτιο θεωρείται ο συνδυασμός αντίστασης στην δράση της ινσουλίνης και ανεπαρκούς έκκρισης της ορμόνης από το πάγκρεας.

Η ταξινόμηση του ΣΔ σε κάθε περίπτωση εξαρτάται από τις εκάστοτε επικρατούσες

συνθήκες κατά τη στιγμή της διάγνωσης.

### **1) Πρωτοπαθής.**

**1α)** Τύπος 1 ή ινσουλινο-εξαρτώμενος

**1β)** Τύπος 2 ή μη ινσουλινο-εξαρτώμενος

➤ Κανονικού βάρους --> 20%

➤ Παχύσαρκοι --> 80%

**1γ)** Διαβήτη κυήσεως

### **2) Δευτεροπαθής.**

Μπορεί να προκληθεί στα πλαίσια άλλων νοσημάτων η από γνωστές επιδράσεις.

#### **2α) Παγκρεατική νόσος**

- Χρόνια παγκρεατίτιδα
- Αιμοχρωμάτωση
- Ολική παγκρεατεκτομή
- Όγκοι παγκρέατος
- Μετά-οξεία-παγκρεατίτιδα

#### **2β) Παθήσεις ενδοκρινών αδένων**

- Σύνδρομο Cushing
- Μεγαλακρία
- Φαιοχρωμοκύττωμα
- Γλουκαγόνομα
- Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός

#### **2γ) Φαρμακευτικός-Ιατρογενής ΣΔ.**

- Κορτικοστεροειδή
- Θειαζιδικά διουρητικά
- Αντισυλληπτικά
- Β-ανασταλείς συμπαθητικού
- Ριτοντρίνη
- Διαζεποξίδη
- Ανοσοκατασταλτικά
- Ιντερφερόνη
- Σωματοστατίνη

### **3) Σπάνιες μορφές**

- Σύνδρομο με ανωμαλία στους υποδοχείς της ινσουλίνης
- Σπάνια γενετικά σύνδρομα

Η πλειονότητα των διαβητικών ασθενών πάσχουν από ΣΔτ1. Οι τύποι 1 και 2 ΣΔ, ενώ έχουν κοινό χαρακτηριστικό την υπεργλυκαιμία και τις ίδιες χρόνιες επιπλοκές, διαφέρουν απόλυτα ως προς την αιτιολογία.

### **Πρωτοπαθής διαβήτης-Συχνότητα**

Μέχρι πριν λίγα χρόνια υπήρχε η σκέψη ότι η συχνότητα του κυμαίνεται γύρω στο 1-2%, η οποία ισχύει όταν θεωρήσουμε διαβητικό μόνο εκείνον που η ασθένεια έχει καθορίσει κλινικά. Το επί τοις (%) ποσοστό, όμως φτάνει το 4-6% αν πραγματοποιηθεί μαζικός έλεγχος του πληθυσμού και εντοπιστούν εκείνες οι περιπτώσεις που ο διαβήτης είναι ακόμα, από κλινική άποψη, συμπτωματικός. Μεταπολεμικά, ο διαβήτης αυξήθηκε σημαντικά όσον αφορά τη συχνότητα, και αυτό οφείλεται, εκτός από την καλύτερευση των μέσων μελέτης, που επιτρέπει πιο εμπεριστατωμένο εντοπισμό της ασθένειας, και στην αυξημένη συχνότητα των έτσι καθοριζόμενων παραγόντων επικινδυνότητας (παχυσαρκία, καθιστική ζωή, στρες), καθώς επίσης και στην αύξηση του μέσου όρου ζωής και επομένως στην αύξηση του όρου ζωής και επομένως στην αύξηση του γεροντικού πληθυσμού, που παρουσιάζει μεγαλύτερη συχνότητα στην ασθένεια (16%).

Ο πρωτοπαθής ΣΔ διακρίνεται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τον τύπο 1 (παλαιότερα αποκαλούμενο νεανικό διαβήτη) και τον τύπο 2 (παλαιότερα αποκαλούμενο της ώριμης ηλικίας). Οι δύο αυτοί τύποι ΣΔ περιλαμβάνουν την πλειονότητα των διαβητικών ασθενών και ενώ έχουν κοινό χαρακτηριστικό την υπεργλυκαιμία και τις ίδιες χρόνιες διαβητικές επιπλοκές, διαφέρουν στην αιτιολογία και στην παθοφυσιολογία, ώστε να χρειάζονται διαφορετική θεώρηση και αντιμετώπιση.

**Ο ΣΔτ1 (ινσουλινο-εξαρτώμενος)**, οφείλεται σε αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος και χαρακτηρίζεται από πλήρη απώλεια παραγωγής ινσουλίνης. Αποτελεί το 5-10% όλων των περιπτώσεων Διαβήτη. Οφείλεται συνήθως σε αυτοάνοσους, γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η υποψία για αυτή τη νόσο γίνεται συνήθως στην εφηβική ή ακόμα και παιδική ηλικία. Εντούτοις είναι δυνατόν να εμφανιστεί και πολύ αργότερα. Εάν οι ασθενείς δεν ξεκινήσουν εγκαίρως αντιμετώπιση με σκευάσματα ινσουλίνης, γρήγορα ο διαβήτης τους απορρυθμίζεται και εμφανίζει κετοξέωση. Μέχρι τώρα δεν έχει βρεθεί κάποιος τρόπος πρόληψης του ΣΔτ1 (Καραμητσός, 2000). Ο ΣΔτ1 σχετίζεται με την ανεύρεση, σε μεγαλύτερη συχνότητα, ορισμένων αντιγόνων ιστοσυμβατότητας και με την παρουσία αντινησιδιακών αντισωμάτων κατά την έναρξη της νόσου. Σε περιπτώσεις που τα αντινησιδιακά αντισώματα ανευρίσκονται επί χρόνια μετά την έναρξη του διαβήτη, θεωρείται ότι οι διαβητικοί αυτοί έχουν ειδική μορφή ΣΔ.

Τα συμπτώματα (συχνουρία, υπερβολική δίψα, αιφνίδια απώλεια βάρους και ταυτόχρονη αυξημένη όρεξη, αδυναμία, εξάντληση, θολή όραση, ναυτία, δυσάρεστη αναπνοή) είναι έντονα και εμφανίζονται συνήθως ξαφνικά.

**Ο ΣΔτ2 (μη ινσουλινο-εξαρτώμενος)**, ο πιο συχνός τύπος ΣΔ αποτελώντας το 90-95% όλων των γνωστών περιπτώσεων. Οφείλεται σε παθολογικά αυξημένη αντίσταση

στη δράση της ινσουλίνης και το σώμα δεν μπορεί να παράγει αρκετή ινσουλίνη για να ξεπεράσει την αντίσταση.Αυτός ο τύπος διαβήτη διαγιγνώσκεται στην ενήλικη ζωή,παρότι διαφεύγει συχνά της αντίληψης για πολλά χρόνια,μια και τα συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας εγκαθίστανται αργά και ύπουλα.Η αντίσταση στην ινσουλίνη αρχικά μπορεί να μειωθεί με την απώλεια βάρους, μιας και η παχυσαρκία είναι από μόνη της ένα παράγοντας αύξησης της.(The expert committee on the Diagnosis and classification of diabetes mellitus,2008).

Στον ΣΔτ2 περιλαμβάνονται οι άρρωστοι που δεν χρειάζονται ινσουλινοθεραπεία εξαρχής, αλλά ούτε και μετά την παρέλευση ενός χρόνου από την διάγνωση του διαβήτη. Η διάγνωση ΣΔτ2 γίνεται συνήθως σε ηλικία μεγαλύτερη των 40 ετών,αλλά υπάρχουν και αρκετές περιπτώσεις,όπου η διάγνωση γίνεται σε μικρότερες ηλικίες και συγκεκριμένα μεταξύ 20-40 ετών.

Τα άτομα με ΣΔτ2 διαθέτουν την ικανότητα για έκκριση ινσουλίνης.Στους παχύσαρκους μάλιστα διαβητικούς τα μετά από φόρτιση με γλυκόζη επίπεδα ινσουλίνης στο αίμα μπορεί να είναι και υψηλότερα από τα αντίστοιχα των φυσιολογικών μη παχύσαρκων.Η απάντηση σε έκκριση ινσουλίνης είναι φυσιολογική στο ερέθισμα της χορήγησης αργινίνης και τολβουταμίδης.Στη φόρτιση ωστόσο με γλυκόζη η έκκριση ινσουλίνης γίνεται καθυστερημένα,λείπει η πρόιμη φάση έκκρισης και ο λόγος γλυκόζης προς ινσουλίνη στο πλάσμα είναι παθολογικός. Το τελευταίο υποδηλώνει αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης.Στους υπερβολικά παχύσαρκους ασθενείς η έγκαιρη επάνοδος στο φυσιολογικό βάρος διορθώνει την διαταραχή του μεταβολισμού και εξαφανίζει τον διαβήτη.Στους υπόλοιπους ασθενείς,που δεν είναι εξαρχής παχύσαρκοι,δεν υπάρχουν περιθώρια για βελτίωση της μεταβολικής τους κατάστασης με δίαιτα αδυνατίσματος και υπάρχει η τάση ο διαβήτης τους να αναπτύσσεται γρηγορότερα σε ινσουλινοεξαρτώμενη μορφή. Εφόσον οι ασθενείς φτάσουν να χρειάζονται ινσουλίνη,κατατάσσονται στην κατηγορία ΣΔτ2.Παρά το ότι για την ρύθμιση του διαβήτη τους χρειάζονται ινσουλίνη,συνεχίζουν να μην είναι επιρρεπείς σε κετοξέωση γιατί διαθέτουν ενδογενή έκκριση ινσουλίνης.

Τα συμπτώματα εδώ εμφανίζονται σταδιακά.Μπορεί να παρατηρήσουμε,λοιπόν,συχνές ουρολοιμώξεις,αργή επούλωση δερματικών πληγών,λοιμώξεις των ουλών,μούδιασμα στα χέρια ή στα πόδια,κνησμό στο δέρμα έντονη κούραση Σε αρκετές,βεβαία περιπτώσεις δεν υπάρχουν καθόλου συμπτώματα και ο διαβήτης ανακαλύπτεται με μια τυχαία εξέταση αίματος.

Στην καθημερινή πράξη η διαφορική διάγνωση του ΣΔτ1 από τον ΣΔτ2 βασίζεται στα παρακάτω στοιχεία που συνηγορούν για ΣΔτ1.

- Μεγάλη ένταση και μικρή σχετικά διάρκεια συμπτωμάτων μέχρις ότου γίνει η διάγνωση.
- Γρήγορη απώλεια βάρους.
- Τάση προς κέτωση.

- Ηλικία εμφάνισης μικρότερη των 30 ετών(όχι όμως πάντοτε).
- Αποτυχία δοκιμαστικής αγωγής με δίαιτα και σουλφονουλιδίες (εφαρμόζεται σπανίως).

Η πλειονότητα των ασθενών με ΣΔτ2 είναι υπέρβαροι. Είναι γνωστό ότι η ίδια η παχυσαρκία ενοχοποιείται για πρόκληση κάποιου βαθμού ινσουλινοαντίστασης. Επίσης, ασθενείς φυσιολογικού σωματικού βάρους μπορεί να παρουσιάζουν αυξημένη κατανομή του λίπους στη κοιλιακή χώρα. Η κετοξέωση σπάνια εμφανίζεται αυτόματα, ενώ συνήθως προκαλείται από συνυπάρχουσα παθολογική διεργασία, όπως λοίμωξη. Η διάγνωση συχνά καθυστερεί για πολλά χρόνια, καθώς η υπεργλυκαιμία εγκαθίσταται βαθμιαία και στα αρχικά στάδια δεν είναι τόσο σοβαρή ώστε να προκαλέσει την κλασική κλινική εικόνα του ΣΔ που θα θέσει την υπόνοια παρουσίας της νόσου. Ωστόσο, οι ασθενείς ήδη βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών. (Κατσικη και συν, 2000).

Ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔτ2 αυξάνεται με την πρόοδο της ηλικίας, την παρουσία παχυσαρκίας, και την έλλειψη σωματικής άσκησης. Πιο συχνά προσβάλλει γυναίκες με ΣΔ κύησης και ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση ή δυσπλιδαίμια, ενώ η συχνότητα του ποικίλλει στις διάφορες εθνικές/φυλετικές υποομάδες. Επίσης, χαρακτηρίζεται από υψηλή γενετική προδιάθεση, μεγαλύτερη από την αντίστοιχη του αυτοάνοσου ΣΔτ1, η οποία όμως είναι αρκετά σύνθετη και δεν έχει πλήρως διερευνηθεί. (Κατσικη και συν, 2010).

**Ο ΣΔ της κύησης** είναι μια μορφή αντίστασης στην ινσουλίνη που επηρεάζει ορισμένες γυναίκες κατά τη διάρκεια της κύησης. Οφείλεται στη διαβητογόνο δράση των ορμονών που κυκλοφορούν σε αυτήν την περίοδο.

Ως διαβήτη κύησης ορίζεται η διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, η οποία διαγιγνώσκεται κατά το δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο της κύησης σε ασθενείς χωρίς ιστορικό διαβήτη και δεν πληρεί τα κριτήρια διάγνωσης ΣΔτ1 ή ΣΔτ2. Ο ορισμός αυτός στηρίζεται στο μεγάλο ποσοστό αδιάγνωστου ΣΔτ2 που παρατηρείται σε έγκυες γυναίκες κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης και διαγιγνώσκεται με τα κριτήρια που έχουν υιοθετηθεί για τους υπόλοιπους διαβητικούς ασθενείς. Με τον τρόπο αυτό, ο ΣΔκ διαχωρίζεται πλήρως από τις υπόλοιπες μορφές διαβήτη. Η συχνότητα του ΣΔκ υπολογίζεται περίπου στο 18% και αντανακλά εκείνη του ΣΔτ2 στο γενικό πληθυσμό. Έτσι έχει παρατηρηθεί προοδευτική αύξηση της επίπτωσης του ΣΔκ τα τελευταία χρόνια λόγω του σύγχρονου τρόπου ζωής. Οι παράγοντες που συμβάλουν στην ενεργοποίηση του μηχανισμού αντίστασης στην ινσουλίνη είναι η αύξηση τόσο των πλακουντιακών ορμονών (πλακουντιακό γαλακτογόνο, προγεστερόνη, λεπτίνη, προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες) όσο και των μητρικών ορμονών (προλακτίνη και κορτιζόλη). (Τσατσουλης, 2015).

Η εγκυμοσύνη στη διαβητική γυναίκα διατρέχει μεγάλους κινδύνους για αύξηση της περινεογνικής θνησιμότητας(60% πριν την εποχή ινσουλίνης,35-40% μετά την εισαγωγή ινσουλίνης στη θεραπεία).Μετά από εισαγωγή σε γυναικολογική κλινική και με επιστάμενο έλεγχο της εγκυμοσύνης η θνησιμότητα έχει περιορισθεί,πράγμα αποδεδειγμένο,σένα μέσο όρο του 10%. Ένα ποσοστό των περιπτώσεων θνησιμότητας οφείλεται σε εμβρυακές διαμαρτίες.

### **Δευτεροπαθείς μορφές σακχαρώδους διαβήτη**

Ο δευτεροπαθής διαβήτης εμφανίζεται σε ορισμένες ενδοκρινικές παθήσεις κατά τις οποίες υπάρχει υπερέκκριση αντιρροπιστικών της ινσουλίνης ορμονών,σε παγκρεατικές παθήσεις,μετά λήψη ορισμένων φάρμακων καθώς και σε συνδυασμό με μεγάλο αριθμό γενετικών συνδρόμων

Ως δευτεροπαθή διαβήτη μπορούμε να ορίσουμε την διαταραχή μεταβολισμού των υδατανθράκων που παρατηρείται σε ποικιλία καταστάσεων, εκτός από τις πρωτοπαθείς μορφές του ΣΔ και καλείται δευτεροπαθής διαβήτης.Σε πολλές περιπτώσεις η διάκριση μεταξύ της ταυτόχρονης εμφάνισης πρωτοπαθούς ΣΔ και του διαβήτη που είναι δευτεροπαθής μιας άλλης νόσου δεν μπορεί να γίνει με βεβαιότητα διότι δεν υπάρχουν γνωστοί γενετικοί δείκτες για τον πρωτοπαθή ΣΔ. Εντούτοις,ο δευτεροπαθής διαβήτης αποτελεί πραγματική κλινική οντότητα δεδομένου ότι σε πολλές περιπτώσεις η διόρθωση της κύριας νόσου αποκαθιστά το φυσιολογικό μεταβολισμό της γλυκόζης.

Ο δευτεροπαθής διαβήτης μπορεί να παρατηρηθεί σε συνδυασμό με ενδοκρινείς ή μη ενδοκρινείς διαταραχές. Οι πιο συχνές ενδοκρινείς παθήσεις που συνοδεύονται από παθολογική ανοχή γλυκόζης οφείλονται σε υπερπαραγωγή αντιρροπιστικών ορμονών,όπως η αυξητική ορμόνη, το γλυκογόνο,η κορτιζόλη και οι κατεχολαμίνες. Στις παθήσεις αυτές ο δευτεροπαθής διαβήτης συνήθως αντιστρέφεται με την επιτυχή θεραπεία της κύριας νόσου και χαρακτηρίζεται από την απουσία κέτωσης και την διατήρηση της ενδογενούς έκκρισης ινσουλίνης. Ο δευτεροπαθής διαβήτης που προκαλείται από ελαττωμένη έκκριση ινσουλίνης είναι λιγότερο συνήθης και παρατηρείται κυρίως στο φαιοχρωμοκύτωμα και στα πλαίσια της αυτοάνοσης πολυενδοκρिनοπάθειας,όποτε μπορεί να συνοδεύεται από κέτωση.

Οι μη ενδοκρινικές καταστάσεις που συνοδεύονται από παθολογική ανοχή γλυκόζης εμπίπτουν σε τρεις γενικές κατηγορίες. Πρώτον,διάφορες παθολογικές οντότητες του παγκρέατος παραβλάπτουν της έκκριση ινσουλίνης και του γλυκογόνου με αποτέλεσμα την εμφάνιση κετοξέωσης.Στην ομάδα αυτή υπάγονται η χρόνια παγκρεατίτις,η παγκρεατεκτομή,η αιμοχρωμάτωση και ο τροπικός διαβήτης. Μια δεύτερη μεγάλη ομάδα περιλαμβάνει το διαβήτη που προκαλείται από φάρμακα, με αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης(π.χ κορτικοστεροειδή)ή ελαττωμένα(π.χ φενυτοίνη, πενταμιδίνη).Στην τελευταία ομάδα περιλαμβάνονται γενετικά σύνδρομα,παθήσεις που προσβάλλουν την ηπατική ή νεφρική λειτουργία,τους ηλεκτρολύτες του ορού ή τη μυϊκή λειτουργία και προκαλούν παθολογική ανοχή της γλυκόζης.

### 1.3 Παθογένεια

Ο ΣΔ προκαλείται από σχετική ή απόλυτη έλλειψη της ινσουλίνης, πολυπεπτιδικής ορμόνης, η οποία παράγεται από τα β-κύτταρα της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος, τα νησίδια Langerhans. Η παθογένεια του είναι πολύπλοκη, έχοντας αναγνωρισθεί ένας αριθμός από παράγοντες που αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου.

□ Οι παράγοντες κίνδυνου για ΣΔτ1 περιλαμβάνουν, 1) την κληρονομικότητα (οικογενειακό ιστορικό), 2) αντιγόνα ιστοσυμβατότητας λεμφοκυττάρων, 3) ιώσεις, 4) αυτοανοσοποίηση.

1) Στις περιπτώσεις ασθενών με ΣΔτ1 μόνο το 25% των τέκνων θα εμφανίσει διαβήτη. Μελέτες σε μονοζυγείς διδύμους οδηγεί στο συμπέρασμα ότι στο ΣΔτ1 υπάρχει κληρονομική προδιάθεση, για να εκδηλωθεί όμως αυτή, είναι απαραίτητο να συνεργήσουν παράγοντες από το περιβάλλον.

2) Οι διαβητικοί τύπου 1 εμφανίζουν σε μεγαλύτερη συχνότητα από τον υπόλοιπο πληθυσμό ορισμένα αντίγονα ιστοσυμβατότητας λεμφοκυττάρων. Στη λευκή φυλή τα αντιγόνα αυτά είναι τα HLA B8, B18, DR3, DR4. (Μελέτη: Παθολογική κλινική πανεπιστημίου θεσσαλονίκης) έδειξε ότι σε διαβητικούς με ΣΔτ1 το αντιγόνο HLA B8 βρισκόταν 3,42 φορές συχνότερα απ' ό,τι σε ομάδα μαρτύρων. Άτομα που είναι ομοζυγώτες DR3-DR4 ή που φέρουν μαζί τα DR3-DR4 έχουν δεκαπλάσια πιθανότητα να εμφανίσουν ΣΔτ1 απ' ό,τι τα άτομα που δεν φέρουν τα αντιγόνα αυτά. Τα αντιγόνα DR καθορίζονται απάντηση του οργανισμού και θεωρείται ότι ορισμένα DR συσχετίζονται με υπεραπαντικότητα ανοσολογικής αντίδρασης. Πάντως φαίνεται ότι τα DR3-DR4 δρουν με διαφορετικούς μηχανισμούς αλλά όμως συνεργικά στη δημιουργία προδιάθεσης ΣΔτ1.

3) Ορισμένοι ιοί είναι διαβητογόνοι και πιθανολογήθηκε από παλιά ότι είναι δυνατόν να προκαλέσουν διαβήτη στον άνθρωπο μετά από προσβολή του παγκρέατος και καταστροφή των νησιδίων του. Οι ιοί της ερυθράς και της παρωτίτιδας έχει αποδειχθεί αναμφίβολα ότι είναι δυνητικά διαβητογόνοι στον άνθρωπο. Άτομα με συγγενή ερυθρά αναπτύσσουν ΣΔ σε ποσοστό 20%, ενώ μικρό ποσοστό περιπτώσεων ΣΔτ1 μπορεί να αποδοθεί σε λοιμώξεις από τον ιό της παρωτίτιδας. Ισχυρά πειραματικά δεδομένα υπάρχουν και για τους ιούς coxsackie B4 και ιούς εγκεφαλομυοκαρδίτιδας.

4) Το έναυσμα για την ερεύνα της συμμετοχής της αυτοανοσοποίησης στην αιτιολογία του ΣΔτ1 δόθηκε από την πρώτη περιγραφή αυξημένου ποσοστού ανεύρεσης αντινησιδιακών αντισωμάτων σε διαβητικούς που είχαν και άλλα αυτοανοσοποιητικά νοσήματα. Μετά από μεγάλο αριθμό δημοσιεύσεων και ερευνών, έχουν βρεθεί διάφοροι τύποι αντισωμάτων και έτσι σήμερα γνωρίζουμε:

➤ Τα κυτταροπλασμικά αντινησιδιακά αντισώματα που αντιδρούν με όλους τους τύπους κυττάρων των νησιδίων, δε θεωρούνται κυτταροτοξικά και βρίσκονται στο 85% των περιπτώσεων τις πρώτες εβδομάδες από την διάγνωση του ΣΔ. Τρία χρόνια μετά τη διάγνωση ΣΔ, μόνο το 20% των ασθενών εξακολουθούν να έχουν

αντιησιδιακά αντισώματα.Στους ασθενείς που διατηρούν για χρόνια αντιησιδιακά συμπτώματα υπάρχουν συνήθως και άλλα νοσήματα αυτοανοσοποιητικού χαρακτήρα(θυρεοειδίτιδα,αναιμία). Μελέτες της λειτουργίας των β-κυττάρων σε μη διαβητικά άτομα που έχουν αντιησιδιακά αντισώματα έδειξαν μειονεκτική την α'φάση έκκρισης ινσουλίνης, μετά ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης.Πολλά μη διαβητικά άτομα με θετικά αντιησιδιακά αντισώματα, παρακολουθούνται για έτη για την πιθανή εκδήλωση ΣΔ ,και σε αρκετές περιπτώσεις κάτι τέτοιο συμβαίνει.Επομένως τα αντιησιδιακά αντισώματα θεωρείται, ότι εφόσον επιμένουν να υπάρχουν,προαναγγείλουν εμφάνιση ΣΔ.

➤ Τα αντισώματα που συνδέουν το συμπλήρωμα. Τα αντισώματα αυτά ανιχνεύονται σε μικρότερο ποσοστό και πιθανώς έχουν μεγαλύτερη παθογενετική σημασία στη πρόκληση βλάβης στα β-κύτταρα των νησιδίων,γιατί αντιδρούν μόνο με τα β-κύτταρα. Πιθανολογείται ότι είναι κυτταροτοξικά αντισώματα.

➤ Αντισώματα που στρέφονται εναντίον της κυτταρικής μεμβράνης των β-κυττάρων. Πρόκειται για κυτταροτοξικά αντισώματα και αντιπροσωπεύουν την αρχική προσβολή της κυτταρικής μεμβράνης των β-κυττάρων.

➤ Επιπλέον,έχει δειχθεί ότι λεμφοκύτταρα διαβητικών συγκολλώνται και δρουν κυτταροτοξικά έναντι β-κυττάρων σε ιστοκαλλιέργειες που έχουν την προέλευση τους σε κύτταρα ινσουλινώματος.Επίσης,σε διαβητικούς ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση ΣΔτ1 έχουν περιγράψει μεταβολές σε υποπληθυσμούς των T-λεμφοκυττάρων.

□ Οι παράγοντες κινδύνου για ΣΔτ2 περιλαμβάνουν,1)κληρονομικότητα, 2)παχυσαρκία,3)ηλικία ,4)φύλλο,5)ψυχικά stress.

1)Η κληρονομικότητα είναι ισχυρός καθοριστικός παράγοντας στην ανάπτυξη ΣΔτ2.Οι διαβητικοί αυτοί έχουν κατά κανόνα συγγενείς πρώτου βαθμού που πάσχουν από ΣΔτ2.Ο τύπος της κληρονομικότητας δεν είναι σαφώς καθορισμένος.Η δυσκολία του καθορισμού του τύπου της κληρονομικότητας έχει σχέση με την πολυπαραγοντική αιτιολογία του ΣΔ και το μεγάλο εύρος ηλικιών στις οποίες μπορεί να εμφανιστεί. Όταν οι δυο γονείς έχουν ΣΔτ2 αναμένεται ότι το 60% των τεκνών τους θα εμφανίσει ΣΔ μέχρι την ηλικία των 70 ετών.

Μελέτες σε μονογονεείς διδύμους έδειξαν ότι μέσα σε μια πενταετία από τη διάγνωση του διαβήτη εμφανίζεται ΣΔ και στον άλλο αδελφό σε συχνότητα που προσεγγίζει το 100%.

Σε νεαρής ηλικίας διαβητικούς που εμφανίζουν ΣΔτ2 έχει περιγράψει κληρονομική μεταβίβαση κατά τον επικρατούντα χαρακτήρα.Ο διαβήτης αυτός είναι ήπιος.Η διάγνωση του γίνεται τυχαία ή καθυστερημένα και έχει μικρότερη τάση στην ανάπτυξη χρόνιων διαβητικών επιλοκών.Στον ΣΔτ2 που εμφανίζεται μετά την ηλικία των 40 ετών είναι πολύ δύσκολο να καθοριστεί ο τύπος της κληρονομικότητας.Οι ασθενείς διακρίνονται σε παχύσαρκους και μη.Οι ασθενείς που δεν είναι από εξ'αρχής παχύσαρκοι εξελίσσονται ταχύτερα(σε 2-3 χρόνια)σε ινσουλινο-εξαρτώμενους διαβητικούς.

2)Η παχυσαρκία είναι σημαντικός διαβητογόνος παράγοντας,προκαλώντας υπερινσουλιναίμια λόγω μείωσης του αριθμού υποδοχέων ινσουλίνης.Θεωρείται ότι η μακροχρόνια υπερινσουλιναίμια είναι δυνατό να οδηγήσει σε εξάντληση β-



κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος. Επιπλέον, όσο ένα άτομο έχει πιο αυξημένη έκκριση ινσουλίνης, τόσο περισσότερο ελαττώνεται ο αριθμός υποδοχέων ινσουλίνης. Δημιουργείται έτσι ένα φαύλος κύκλος αντίστασης των ιστών στην δράση της ινσουλίνης υπερινσουλιναϊμίας ελαττώσεως του αριθμού υποδοχέων. Αυτός ο φαύλος κύκλος διασπάται μόνο αν οι παχύσαρκοι επανέλθουν σύντομα με φυσιολογικό βάρος.

(Οι γυναίκες ήταν παχύσαρκες σε ποσοστό 94% και οι άνδρες σε ποσοστό 64%. Η μελέτη των παραγόντων κληρονομικότητας και παχυσαρκίας σε συνδυασμό μεταξύ τους έδειξε:

- Παχυσαρκία και θετικό κληρονομικό σε ποσοστό 44,2%.
- Παχυσαρκία και αρνητικό κληρονομικό σε ποσοστό 38%.
- Θετικό κληρονομικό χωρίς παχυσαρκία σε ποσοστό 10,10%.
- Αρνητικό κληρονομικό χωρίς παχυσαρκία σε ποσοστό 7,67%.

Διαπιστώνεται λοιπόν ότι η παχυσαρκία αποτελεί από μόνη της αιτιολογικό παράγοντα για την εμφάνιση ΣΔ χωρίς να είναι αναγκαία η συνύπαρξη κληρονομικότητας. Επίσης, βρέθηκε ότι όταν συνυπάρχει παχυσαρκία και κληρονομικότητα ο διαβήτης εμφανίζεται σε ηλικία μικρότερη κατά 5 χρόνια από ότι όταν υπάρχει μόνο η κληρονομικότητα).

3) Ο ΣΔτ2 εμφανίζεται συχνότερα στο δεύτερο μέρος της ζωής του ανθρώπου. Σε ποσοστό 80%, οι διαβητικοί διαγιγνώσκονται μετά το 40<sup>ο</sup> έτος της ηλικίας. Η ανοχή των υδατανθράκων μειώνεται με την πρόοδο της ηλικίας και πιθανώς η αύξηση της συχνότητας του ΣΔ στις μεγάλες ηλικίες είναι αντανάκλαση αυτού του φαινομένου. Για το σημείο των 60 ετών σε δοκιμασία ανοχής γλυκόζης έχει περιγραφεί αύξηση των τιμών κατά 1mg/dl για κάθε έτος ηλικίας.

Άτομα άνω των 70 ετών εμφανίζουν παθολογική σημασία ανοχής γλυκόζης σε ποσοστό 25%. Γιαυτό πολλοί θεωρούν ότι ο ήπιος διαβήτης της μεγάλης ηλικίας είναι αποτέλεσμα της εξεργασίας του γήρατος. Στις αναπτυγμένες χώρες σε άτομα ηλικίας 60-70 ετών η συχνότητα του διαβήτη είναι 8-10%, δηλαδή τετραπλάσια περίπου από τη γενική συχνότητα στο πληθυσμό. Η μεγάλη ηλικία είναι επομένως προδιαθεσικός παράγοντας διαβήτη.

4) Οι γυναίκες εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα ΣΔτ2. Για την ερμηνεία του φαινομένου ενοχοποιήθηκαν η παχυσαρκία, η εμμηνόπαυση και η πολυτεκνία.

5) Πολλές φορές ο ΣΔ αποκαλύπτεται μετά από έντονα ψυχικά stress. Η σημασία του stress στην αιτιολογία του ΣΔ δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένη. Θεωρείται σίγουρο ότι ένα σοβαρό ψυχικό stress μπορεί να παροξύνει το ΣΔ και να οδηγήσει στη διάγνωση λανθάνοντος ή υποκλινικού διαβήτη. Δεν είναι όμως γνωστό αν το stress σχετίζεται άμεσα με την αιτιολογία του ΣΔ.

#### **1.4 Συμπτώματα**

Στα αρχικά στάδια της νόσου συνήθως δεν εμφανίζονται καθόλου συμπτώματα και μάλιστα μπορεί ακόμη και για χρόνια μετά την εκδήλωση της νόσου ένας ασθενής να μην έχει αντιληφθεί ότι πάσχει από ΣΔ. Τα συμπτώματα του ΣΔ οφείλονται στις αυξημένες τιμές της γλυκόζης στο αίμα, είναι δηλαδή συμπτώματα

υπεργλυκαιμίας.Εμφανίζονται και στους δυο κύριους τύπους του διαβήτη,ωστόσο διαφέρουν στην ένταση και την συχνότητα.Συνήθως όσο αυξάνουν οι τιμές της γλυκόζης στο αίμα, τόσο εμφανέστερα γίνονται και τα συμπτώματα.Στον ΣΔτ1 είναι συνήθως πιο έντονα, εξελίσσονται γρήγορα και οδηγούν στην ταχύτερη διάγνωση της νόσου.Στον ΣΔτ2 τα συμπτώματα μπορεί να είναι ήπια,η να μην εμφανίζονται καθόλου.Στις περισσότερες των περιπτώσεων τα συμπτώματα είναι ήπια η δεν γίνονται αντιληπτά.Όταν όμως η τιμή του σακχάρου είναι υψηλή μπορεί να εμφανιστούν:

➤ Πολυουρία:Πρόκειται από την υπερβολική ποσότητα σακχάρου στο αίμα που δεν μπορεί να απορροφηθεί κι έτσι περνά από τα νεφρά και παρασύρει μαζί του πολύ νερό.

➤ Πολυδιψία:Είναι αποτέλεσμα της πολυουρίας.Εφόσον ο οργανισμός χάνει πολύ νερό με τα πολλά ουρά,φυσικό επακόλουθο είναι να δημιουργείται επίμονη διψά.

➤ Πολυφαγία:Εμφανίζεται γιατί η γλυκόζη δεν μπορεί να απορροφηθεί από τον οργανισμό για να του δώσει ενεργεία κι έτσι ο οργανισμός αναγκάζεται να χρησιμοποιεί τα αποθέματα του,με αποτέλεσμα να ζητά συνέχεια τροφή για να τα συμπληρώσει.Η πολυφαγία όμως δημιουργεί παραπανίσιο βάρος σώματος που αυξάνει τα προβλήματα(ανάγκη για περισσότερη ινσουλίνη).

➤ Άλλα συμπτώματα του διαβήτη είναι,εύκολη κούραση,ατονία,μολύνσεις,λοιμώξεις που υποχωρούν δύσκολα,θολή όραση,φαγούρα στα γεννητικά όργανα,ευερεθιστότητα,στυτική δυσλειτουργία,έντονοι πόνοι στα ποδιά και στα δάχτυλα με ένα ιδιαίτερο πόνο στις κνήμες.Ωστόσο οι περισσότεροι διαβητικοί δεν παρουσιάζουν κανένα απολύτως σύμπτωμα και η διάγνωση συχνά γίνεται τυχαία και μάλιστα αρκετό καιρό μετά την έναρξη του διαβήτη.Γι'αυτό είναι πολύ σημαντικός ο προληπτικός έλεγχος. Όλοι μας έχουμε μια μικρή ποσότητα γλυκόζης στο αίμα, γιατί χρειάζεται στον άνθρωπο για ενεργεία. Τα επίπεδα της γλυκόζης σε ένα νηστικό άτομα πρέπει να είναι κάτω από 100mg/dl.

## 1.5 Διάγνωση

Σε παγκόσμιο επίπεδο,η επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη αυξάνεται με ανησυχητικό ρυθμό και έχει καταστεί κρίση για την υγεία που απειλεί τις οικονομίες όλων των εθνών.Ως εκ τούτου,η διάγνωση του διαβήτη έχει γίνει ένα σημαντικό ζήτημα στη διαχείριση του διαβήτη.

Το 1979 και το 1980 δύο ομάδες,μία από της ΗΠΑ και μία από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας,εξέδωσαν αναφορές με τις οποίες καθόριζαν τα διαγνωστικά κριτήρια του Σακχαρώδη Διαβήτη.Οι δύο ομάδες κατέληξαν στα ίδια συμπεράσματα και τα κριτήρια τελικά υιοθετήθηκαν σε όλο τον κόσμο.Πριν από αυτή τη χρονική στιγμή, τα κριτήρια για τη διάγνωση του Σακχαρώδη Διαβήτη ήταν ποικίλα και θεσπιζόταν από τους κλινικούς γιατρούς και τις ερευνητικές ομάδες, χρησιμοποιώντας την δική τους κλινική εμπειρία και περιορισμένη βιβλιογραφία.

Στη συνέχεια,το 1997 και το 1998,δημοσιεύθηκαν δύο νέες αναφορές για τα διαγνωστικά κριτήρια του Σακχαρώδη Διαβήτη.Η πρώτη προερχόταν από τον American Diabetes Association (ADA) (The Expert Committee on the Diagnosis and

Classification of Diabetes Mellitus, 1997). Η δεύτερη ήταν από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization, 1999). Περιεκτικές ανασκοπήσεις της παγκόσμιας βιβλιογραφίας και των ερευνητικών δεδομένων από κάθε ομάδα οδήγησε στην ελάττωση της γλυκόζης του πλάσματος ως διαγνωστικό κριτήριο από 140 σε 126 mg/dl. Το κριτήριο της μετά από 2 ώρες φόρτισης με γλυκόζη ( $\geq 200$  mg/dl) παρέμεινε το ίδιο. Επιπρόσθετα, ένα νέο κριτήριο, η διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας, καθιερώθηκε και ορίστηκε ως η τιμή της γλυκόζης ανάμεσα σε 110-125 mg/dl. Αυτή η νέα μεταβολική κατάσταση, είναι παρόμοια με τη διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, και θεωρήθηκε μη φυσιολογική αλλά όχι και διαγνωστική για τον Σακχαρώδη Διαβήτη.

Το 2003, ο American Diabetes Association, εκδίδει μια καινούρια αναφορά η οποία περιλαμβάνει καινούρια δεδομένα συγκριτικά με την αναφορά του 1997 (The expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2003). Σε αυτή την αναφορά διατηρούνται τα κριτήρια της γλυκόζης πλάσματος για την μετά από 2 ώρες φόρτιση της γλυκόζης και για τη διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη. Όμως, η επιτροπή αυτή των εμπειρογνομόνων αλλάζει τα κριτήρια της διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας σε 100-125 mg/dl, ελαττώνοντας το προηγούμενο όριο των 110 mg/dl. Τα στοιχεία για αυτή την αλλαγή προήλθαν από μεγάλες πληθυσμιακές έρευνες τόσο στις ΗΠΑ όσο και στον υπόλοιπο κόσμο και έδειξαν ότι η διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας από 100-125 mg/dl προβλέπει καλύτερα την μελλοντική εμφάνιση Σακχαρώδη Διαβήτη.

Το 2013, στις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση του διαβητικού ασθενούς που εξέδωσε η Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία αναφέρεται πως δεν συνιστά τη χρήση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης για τη διάγνωση του ΣΔ, καθώς δεν υπήρχε διαδικασία πιστοποίησης των εργαστηρίων της χώρας, ώστε τα αποτελέσματα τους να μπορούν να συγκριθούν με τη μέθοδο αναφοράς. Επίσης η διάγνωση ΣΔ δεν μπορεί να βασιστεί στα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με διάφορες μορφές αναιμίας ή σε άτομα με αιμοσφαιρινοπάθειες, καταστάσεις οι οποίες είναι συχνές στην Ελλάδα (ΕΔΕ, 2013b). Ωστόσο το 2015 δημοσιεύθηκε από την ΕΔΕ μια νέα εξέταση γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στην Ελλάδα, η οποία πληροί τις προδιαγραφές που αναφέρθηκαν επιτρέποντας τη χρήση της για διάγνωση ΣΔ (ΕΔΕ, 2015) "HbA1c έχει γίνει το χρυσό πρότυπο για την παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Η χρήση αυτού του τεστ έχει επεκταθεί για να διαγνώσει και να εξετάσει τον σακχαρώδη διαβήτη με την έγκριση των ισχυρών κοινωνιών διαβήτη και της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας. Η βιβλιογραφία σχετικά με τη χρήση της HbA1c για τη διάγνωση και τον έλεγχο του σακχαρώδους διαβήτη εξετάστηκε κριτικά. Υπάρχει σημαντική πρόσφατη βιβλιογραφία σχετικά με αυτό το θέμα με ισχυρούς υποστηρικτές για τη χρήση της HbA1c για τη διάγνωση και εξέταση του διαβήτη και εξ ίσου ισχυρών δυσφημιστών για τη χρήση του. Οι υποστηρικτές της χρήσης της HbA1c επικαλούνται τις προκλήσεις όσον αφορά τη συμμόρφωση των ασθενών και την ανάλυση της γλυκόζης και της ασυνέπειας της διάγνωσης με τη διάγνωση διαβήτη με βάση τη γλυκόζη με

την εξάλειψη ή μείωση αυτών των προκλήσεων στη διάγνωση με βάση HbA1c. Οι παραμορφωτές της χρήσης αναφέρουν αυξημένο κόστος, ανησυχίες σχετικά με τη διαθεσιμότητα των δοκιμών HbA1c και την επίδραση των δημογραφικών και κλινικών παραγόντων στα αποτελέσματα HbA1c που καθιστούν αμφίβολη τη χρήση αξιών ενός ορίου για διαφορετικές εθνοτικές και ηλικιακές ομάδες. Παρά τη σύσταση πολλών διεθνών εταιρειών διαβήτη ότι η HbA1c θα χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο και τη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη, υπάρχει μεγάλη απόκλιση απόψεων σχετικά με αυτή τη χρήση". Παράλληλα ο Canadian Diabetes Association αναφέρει πως η μέτρηση αυτή δεν ενδείκνυται για τη διάγνωση ατόμων που υποπτεύονται ότι πάσχουν από ΣΔ τύπου 1 (Goldenberg et al, 2013).

## 1.6 Επιπλοκές

Τα άτομα με διαβήτη διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης μιας σειράς από επιπλοκές και προβλήματα υγείας σε σχέση με τα άτομα χωρίς διαβήτη. Τα παρατεταμένα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα έχει φανεί ότι μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές ασθένειες, οι οποίες μπορούν να βλάψουν το καρδιαγγειακό σύστημα, τα μάτια, τα νεφρά και τα νευρά. Τα άτομα με διαβήτη διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λοιμώξεων. Οι επιπλοκές του διαβήτη, τόσο στον τύπο 1 όσο και στο τύπο 2 είναι κοινές και έχουν να κάνουν με τη διάρκεια του διαβήτη, την αρχική αλλά και μακροχρόνια καλή ρύθμιση του σακχάρου. Επίσης, έχουν να κάνουν με τον τρόπο ζωής (κάπνισμα, άσκηση, διατροφή), το σωματικό βάρος, την κληρονομικότητα καθώς και την ρύθμιση των υπολοίπων παραγόντων κινδύνου (υπέρταση, υψηλή χοληστερίνη).

Οι επιπλοκές του ΣΔ περιλαμβάνουν **τις οξείες επιπλοκές**, όπως το κετοτικό ή μη κετοτικό υπεροσμωτικό κώμα και την υπογλυκαιμία (Rombopoulos, 2013) και **τις χρόνιες επιπλοκές** καθώς και την ανάγκη νοσηλείας (Παπαθεωδόρου, 2013). Οι χρόνιες επιπλοκές περιλαμβάνουν τις μικροαγγειακές επιπλοκές, όπως την αμφιβληστροειδοπάθεια και την εξέλιξη της σε τύφλωση, τη νεφροπάθεια, η οποία αποτελεί την κύρια αιτία ανάπτυξης νεφρικής ανεπάρκειας και την νευροπάθεια, η οποία αυξάνει το κίνδυνο εμφάνισης διαβητικού ποδιού, ακρωτηριασμών και αρθρώσεων Charcot, καθώς και διαταραχών του αυτόνομου νευρικού συστήματος περιλαμβανόμενης της σεξουαλικής δυσλειτουργίας και της διαβητικής γαστροπάρεσης. Η κύρια αιτία της αυξημένης θνησιμότητας των ατόμων με ΣΔ είναι οι μακροαγγειακές επιπλοκές, κυρίως δε η καρδιαγγειακή και στεφανιαία νόσος. Άλλες μικροαγγειακές επιπλοκές είναι η περιφερική αρτηριακή και η εγκεφαλική ισχαιμική νόσος. Ασθενείς με ΣΔ έχουν 2 με 4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου από άτομα χωρίς ΣΔ (Huxley-barzi-woodward, 2006). Ο κίνδυνος παραμένει υψηλός ακόμα και μετά από στάθμιση για κλασσικούς παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία (Pelletier-Smith-Boye, 2008).

Στις ΗΠΑ οι συχνότερες επιπλοκές στους ενήλικες με ΣΔτ2 ήταν η μη αντιδραστική αμφιβληστροειδοπάθεια (22,2%), η νεφρική νόσος (21,1%) και η καρδιακή ανεπάρκεια (13,5%), ενώ οι πιο ακριβείς επιπλοκές ήταν η αντιμετώπιση της νεφρικής

νόσου(50.216δολ/έτος),η καρδιαγγειακή ανεπάρκεια(15.251δολ/έτος),και η περιφερική αγγειακή νόσος(13.696 δολ/έτος) (Yeaw et al,2014).Στην Ελλάδα σε μια μελέτη αναφέρεται ότι οι επιπλοκές ήταν κατά μέσω όρο (Μ.Ο)2,0(1,3),(Μ.Ο./τυπική απόκλιση) στην ομάδα των ασθενών με HbA1c >7% και 2,2(2,2)(Μ.Ο./τυπική απόκλιση)στην ομάδα με HbA1c <7% και η διαφορά αυτή όσον αφορά στο κόστος δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική( $p=0,091$ ) (Migdalis,2014).

### **Οξείες επιπλοκές**

Οι οξείες και δυνητικά θανατηφόρες επιπλοκές του ΣΔ παρουσιάζονται όταν τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος μεταβληθούν είτε πολύ προς τα πάνω(υπεργλυκαιμία),είτε πολύ προς τα κάτω(υπογλυκαιμία)από τα φυσιολογικά επίπεδα. Συνεπεία των μεταβολών αυτών είναι η εμφάνιση διαβητικής κετοξέωσης και μη κετοτικού υπερωσμωτικού συνδρόμου αφενός και υπογλυκαιμίας αφετέρου.

### **Διαβητική κετοξέωση**

Η διαβητική κετοξέωση ΔΚΟ είναι μια οξεία,δυνητικά θανατηφόρα,αλλά αναστρέψιμη διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων,των πρωτεϊνών και των λιπών σαν αποτέλεσμα έλλειψης ή αναποτελεσματικής δράσης της ινσουλίνης με συνακόλουθη αύξηση των ανταγωνιστικών ορμονών(γλυκογόνο,κατεχολαμίνες, και κορτικοειδή).Αφορά ασθενείς και των δυο τύπων διαβήτη.Πρωταρχικό ρόλο στην εξέλιξη της μεταβολικής διαταραχής παίζουν η υπεργλυκαιμία και η λιπόλυση.

Η κλινική της εικόνα χαρακτηρίζεται από αφυδάτωση με ξηρό δέρμα,γλωσσά και βλεννογόνοι της στοματικής κοιλότητας στεγνοί,τόνος των βολβών ελαττωμένος με θόλωση φακών του οφθαλμού,σημεία ελαττωμένης αρτηριακής πίεσης,υποθερμία ακόμα και σε λοίμωξη,υπέρπνοια και απόπνοια οξόνης λόγω της οξέωσης(απόπνοια σάπιου μήλου),διαταραχή συνείδησης εξαιτίας της αφυδάτωσης και της οξέωσης,εμετοί και κοιλιακά άλγη,πολυουρία εξαιτίας της αυξημένης ωσμωτικής διούρησης,διαταραχές όρασης και μυικές κράμπες εξαιτίας διαταραχής των ηλεκτρολυτών.

Προδιαθεσιακοί παράγοντες της διαβητικής κετοξέωσης είναι κυρίως οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού,του ουροποιητικού,η ανεπαρκής ινσουλινοθεραπεία,καταστάσεις stress, OEM,AEE,τραύματα κοιλιάς,εγκαύματα,εγχειρήσεις.Η διαβητική κετοξέωση είναι η σοβαρότερη επιπλοκή του ΣΔ και ενέχει τον μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου.Απαντάται και στους δυο τύπους διαβήτη.Πυλώνες της θεραπευτικής αντιμετώπισης της ΔΚΟ, είναι η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών για αποκατάσταση των ηλεκτρολυτών,η χορήγηση ινσουλίνης ενδοφλεβίως και η εντατική παρακολούθηση του ασθενούς για αποφυγή επιπλοκών.[Μαμάκης,Π.Γ,2015,άρθρο].

### **Υπογλυκαιμία**

Η γλυκόζη είναι ένα από τα καύσιμα που χρησιμοποιούνται από τα κύτταρα για τις ανάγκες τους σε ενεργεία. Τα κύτταρα του εγκεφάλου παρουσιάζουν την ιδιαιτερότητα να χρησιμοποιούν αποκλειστικά τη γλυκόζη ως πηγή ενεργείας,

συνεπώς η διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα σε φυσιολογικά επίπεδα είναι ζωτικής σημασίας για τον εγκέφαλο, καθώς μια υπογλυκαιμία, ανάλογα βεβαία και με τη βαρύτητα της μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή δυσλειτουργία του ζωτικού αυτού οργάνου.

Η υπογλυκαιμία είναι μια κατάσταση κατά την οποία τα επίπεδα της γλυκόζης, δηλαδή του σακχάρου στο αίμα, μειώνονται κάτω του φυσιολογικού. Είναι ένα από τα συχνότερα προβλήματα στην καθημερινή αντιμετώπιση και θεραπεία του ΣΔ. Σύμφωνα με πρόσφατες έρευνες το 50-60% των ατόμων με ΣΔτ1, παρουσιάζουν ένα επεισόδιο ήπιας υπογλυκαιμίας το μήνα, περίπου 10% παθαίνουν ετησίως υπογλυκαιμικό κώμα και 10% παρουσιάζουν περισσότερα από 10 επεισόδια ήπιας υπογλυκαιμίας το μήνα.

Η υπογλυκαιμία καταλήγει σε χαμηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (<60mg/dl) και σχετίζεται με μια πλειάδα αδρενεργικών και νευρογλυκοπενιών συμπτωμάτων. Οι κυριότερες αιτίες που την προκαλούν είναι πρόσληψη ανεπαρκούς ποσότητας υδατανθράκων στα κύρια η ενδιάμεσα γεύματα, καθυστερημένη πρόσληψη των γευμάτων αυτών ή παράλειψη τους. Έντονη, μη προγραμματισμένη σωματική άσκηση η δραστηριότητα. Υπερβολική δόση ινσουλίνης ή αντιδιαβητικών δισκίων και τέλος η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ. Τα αρχικά συμπτώματα, που συνήθως εμφανίζονται όταν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα πέσουν κάτω από 60mg/dl μπορεί να είναι ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: Αδυναμία, εφίδρωση, έντονο αίσθημα πείνας, ζαλάδα, τρέμουλο, κούραση, μούδιασμα γύρω από το στόμα, πόνος στη κοιλιά, πονοκέφαλος, άσχημη διάθεση και αδυναμία συγκέντρωσης. Ωστόσο, η αντίληψη των συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας διαφέρει από άτομο σε άτομο. Ακόμα και στο ίδιο άτομο μπορεί να είναι διαφορετική ανάλογα με το πόσο χειμειωθεί η γλυκόζη στο αίμα ή αν το άτομο αυτό έχει πολλά χρόνια διαβήτη. Αν συνυπάρχει και διαβητική νευροπάθεια η αντίληψη των συμπτωμάτων μπορεί να απουσιάζει εντελώς. Υπογλυκαιμία χωρίς συμπτώματα μπορεί επίσης να συμβεί τη νύχτα και χαρακτηρίζεται από πονοκέφαλο το πρωί. (Onmed, 2017).

Η υπογλυκαιμία συνιστά μια εκ των σοβαρότερων επιπλοκών του ΣΔ αποτελώντας σημαντική πρόκληση για ιατρούς, ασθενείς και τις οικογένειες τους στην καθημερινή κλινική πράξη. Τα υπογλυκαιμικά επεισόδια αυξάνουν την θνησιμότητα, επηρεάζουν την ποιότητα ζωής και επιβαρύνουν τα κόστη περίθαλψης. Αυξημένο κίνδυνο για υπογλυκαιμία εμφανίζουν ασθενείς με χαρακτηριστικά όπως προηγούμενα υπογλυκαιμικά επεισόδια, υπό αγωγή με ινσουλίνη ή σουλφονουλουρίες, μακράς διάρκειας νόσου, ηλικιωμένοι και μικρά παιδιά, συννοσηρότητα (νευροπάθεια), ΣΔτ1, χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση, προσπάθεια για αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο. Το 2017 υπό καθοδήγηση του International Hypoglycaemia Study Group υιοθετήθηκε ταυτόχρονα από ADA και EASD μια νέα διαβάθμιση στον ορισμό της υπογλυκαιμίας, αυτή της κλινικά σημαντικής υπογλυκαιμίας σε συγκέντρωση γλυκόζης <54mg/dl.

Η εμφάνιση της υπογλυκαιμίας συνοδεύεται από μια πλειάδα συμπτωμάτων, τα οποία διαφέρουν από άτομο σε άτομο. Τα πιο συχνά συμπτώματα, που εμφανίζονται πρώτα είναι ταχυπαλμία, νευρικότητα, τρόμος (τρεμούλιασμα), εφίδρωση, πεινά, μυρμήγκιασμα. Οφεί

λονται στην έκκριση ορμονών πχ. αδρεναλίνης, με σκοπό τη διόρθωση του σακχάρου στο αίμα. Αν τα αρχικά συμπτώματα δεν γίνουν αντιληπτά ή αγνοηθούν εμφανίζεται μια πιο επικίνδυνη κατάσταση, που ονομάζεται σοβαρή υπογλυκαιμία και οφείλεται στη μη κανονική τροφοδοσία του εγκεφάλου με γλυκόζη. Στα συμπτώματα της σοβαρής υπογλυκαιμίας περιλαμβάνονται η δυσκολία στη σκέψη, η παράξενη συμπεριφορά, η δυσκολία στην ομιλία και την όρασή, η εξάντληση και η αδυναμία πνευματικής συγκέντρωσης, η σύγχυση, οι σπασμοί, το κώμα.

Καθοριστική σημασία έχει ο έλεγχος του σακχάρου στο αίμα. Ο καλύτερος τρόπος για να τεκμηριωθεί η υπογλυκαιμία είναι να μετρηθεί το σάκχαρο τη στιγμή που υπάρχουν τα συμπτώματα. Οι μετρητές γλυκόζης δίνουν μια καλή εικόνα της πορείας του σακχάρου στη διαχείριση της υπογλυκαιμίας. Σε μερικά άτομα, ωστόσο, κυρίως με ιστορικό ΣΔτ1 και λιγότερο ΣΔτ2, λόγω συνυπάρχουσας διαβητικής νευροπάθειας η αντίληψη των αρχικών συμπτωμάτων κάποιες φορές απουσιάζει. Τα άτομα αυτά εμφανίζουν μεγάλο κίνδυνο εμφάνισης συμπτωμάτων σοβαρής υπογλυκαιμίας.

Η υπογλυκαιμία στις περισσότερες των περιπτώσεων είναι ένα δυσάρεστο συμβάν χωρίς συνέπειες. (Μπουσμπουλάς, 2018).

### ***Υπεργλυκαιμικό υπερωσμωτικό μη κετονικό σύνδρομο***

Το υπεργλυκαιμικό υπερωσμωτικό μη κετονικό σύνδρομο εμφανίζεται σε άτομα με διαβήτη τύπου II, τα οποία εμφανίζουν πολύ υψηλά επίπεδα γλυκόζης εξαιτίας νόσου ή έντονου στρες, όπως μια λοίμωξη. Τα επίπεδα γλυκόζης ανάμεσα στα 600 και τα 1000 mg/dl δεν είναι ασυνήθιστα, και σε ορισμένες περιπτώσεις η γλυκόζη του αίματος μπορεί να ξεπεράσει τα 1000 mg/dl. Τα εξαιρετικά υψηλά επίπεδα προκαλούν σοβαρού βαθμού αφυδάτωση και μείωση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος. Η ωσμωτικότητα του αίματος είναι αυξημένη (υψηλότερη από 350 mg/dl). Το υπεργλυκαιμικό υπερωσμωτικό μη κετονικό σύνδρομο είναι διαφορετικό από τη διαβητική κετοξέωση, επειδή μια πολύ μικρή ποσότητα κυκλοφορούσας ινσουλίνης παραμένει διαθέσιμη και οδηγεί σε απουσία κέτωσης και οξέωσης. Επειδή η κέτωση και η οξέωση είναι απύσες, τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό δεν εμφανίζονται και ο ασθενής δεν αναζητά έγκαιρα βοήθεια κατά την πορεία της νόσου. Η διανοητική κατάσταση του ασθενούς μπορεί να εξελιχθεί από σύγχυση σε πλήρες κώμα. Επιπλέον, σε αντίθεση με τη διαβητική κετοξέωση, ο ασθενής μπορεί να υποφέρει από γενικευμένους ή εστιακούς σπασμούς. Οι παράγοντες που μπορεί να πυροδοτήσουν ένα υπεργλυκαιμικό υπερωσμωτικό μη κετονικό σύνδρομο σε έναν ασθενή με διαβήτη τύπου II είναι:

- Φάρμακα, όπως τα στεροειδή, οι θειαζίδες, η φαιτυοΐνη και οι βήτα αναστολείς,
- Η οξεία νόσος, όπως οι λοιμώξεις, τα εμφράγματα του μυοκαρδίου και τα τραύματα,
- Οι χρόνιες νόσοι, όπως η κρανιοεγκεφαλική κάκωση και η ψυχιατρική ασθένεια όπως η άνοια και
- Οι θεραπείες, όπως η ολική παρεντερική διατροφή και η περιτοναϊκή κάθαρση.

Η θεραπεία του υπεργλυκαιμικού υπερωσμωτικού μη κετονικού συνδρόμου

εστιάζει στην αναπλήρωση των υγρών και στη διόρθωση των διαταραχών των ηλεκτρολυτών. Επειδή η αναπλήρωση των υγρών αρχικά θα είναι ταχύτερη, ο νοσηλευτής θα πρέπει να παρακολουθεί το καρδιαγγειακό σύστημα του ασθενούς και να πραγματοποιεί συχνά ακρόαση των πνευμονικών ήχων. Μπορεί να χρησιμοποιηθούν μικρά ποσά ινσουλίνης μέχρι ο ασθενής να σταθεροποιηθεί. Η γλυκόζη του αίματος και τα προσλαμβανόμενα και αποβαλλόμενα θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η υποκείμενη νόσος, η οποία πυροδοτείται υπεργλυκαιμικό υπερωσμωτικό μη κετονικό σύνδρομο θα πρέπει να αναζητηθεί και να θεραπευθεί. Το υπεργλυκαιμικό υπερωσμωτικό μη κετονικό σύνδρομο μπορεί να είναι θανατηφόρο και η θνητότητα σχετίζεται άμεσα με την αύξηση της γλυκόζης του αίματος και τη σοβαρότητα της αφυδάτωσης.

### **Χρόνιες επιπλοκές**

Η χρόνια υπεργλυκαιμία επηρεάζει τα μεγάλα και τα μικρά αγγεία της κυκλοφορίας. Οι μακροαγγειακές επιπλοκές είναι αποτέλεσμα βλάβης των μεγάλων αγγείων και μπορεί να οδηγήσουν σε έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο και περιφερική αρτηριακή νόσο. Οι μικροαγγειακές επιπλοκές είναι αποτέλεσμα βλάβης των μικρών αγγείων και επηρεάζει όργανα που εξαρτώνται από μια λειτουργική μικροκυκλοφορία όπως οι νεφροί, το νευρικό σύστημα και ο αμφιβληστροειδής χιτώνας των οφθαλμών. (Τσατσούλης, 2015).

### **Μακροαγγειακές επιπλοκές.**

Ο όρος μακροαγγειοπάθεια χαρακτηρίζει την προσβολή των μεγάλων αγγείων του σώματος από το διαβήτη. Οι εκδηλώσεις της αφορούν κυρίως την προσβολή των στεφανιαίων αγγείων, των καρωτίδων, καθώς επίσης και των αρτηριών των κάτω άκρων (ΕΔΕ, 2012). Η κατάσταση που προκαλεί τα παραπάνω ονομάζεται αθηροσκλήρυνση (Flower, 2011). Συνέπεια της είναι η εμφάνιση πόνου στην καρδιά (στηθάγχη) ή ακόμα και έμφραγμα, εγκεφαλικά επεισόδια, διαλείπουσα χλωρότητα (πόνος στα κάτω άκρα κατά τη βάδιση) ή γαγγραινώδεις αλλοιώσεις στα δάκτυλα των ποδιών. Στην εμφάνιση της μακροαγγειοπάθειας εκτός από το διαβήτη οπωσδήποτε συμβάλλουν και άλλοι παράγοντες όπως, η υπερλιπιδαιμία, η παχυσαρκία, η υπέρταση, το κάπνισμα και η καθιστική ζωή. Για την πρόληψη της μακροαγγειοπάθειας είναι απαραίτητη η άριστη ρύθμιση του διαβήτη, η διακοπή του καπνίσματος, η φυσική δραστηριότητα, η διατροφή καθώς και η αντιμετώπιση των διαφόρων άλλων παραγόντων κινδύνου που πιθανόν να συνυπάρχουν. (ΕΔΕ, 2012; Flower, 2011).

### **Στεφανιαία νόσος**

Η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) είναι η πρώτη αιτία θανάτου στους διαβητικούς ασθενείς με ποσοστό 60% και εκδηλώνεται ως σταθερή στηθάγχη, ασταθή στηθάγχη και ως έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΕΜ). Οι βλάβες των αγγείων είναι συνήθως πιο εκτεταμένες και προσβάλλονται περισσότερα αγγεία στους διαβητικούς, με



αποτέλεσμα η ΣΝ να εμφανίζεται σε βαρύτερη μορφή. Το οξύ ΕΜ σύμφωνα με την ΕΔΕ (2017) εμφανίζει υπερδιπλάσια θνητότητα στους διαβητικούς ασθενείς σε σχέση με τους μη διαβητικούς. Επιπλέον οι διαβητικοί ασθενείς χωρίς προηγούμενο έμφραγμα εμφανίζουν τον ίδιο υψηλό κίνδυνο καρδιακών προσβολών με μη διαβητικούς ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα (IDF, 2006). Παρατηρείται συχνά επίσης το φαινόμενο της σιωπηλής ισχαιμίας, δηλαδή πάσχοντες από ΣΝ δεν εμφανίζουν συμπτώματα, είτε είναι διαβητικοί, είτε όχι. Ένα σημαντικό ποσοστό της σιωπηλής ισχαιμίας στους διαβητικούς ασθενείς αποδίδεται στη συνύπαρξη διαβητικής νευροπάθειας του ΑΝΣ. Ο διαβήτης με τις μοριακές, δομικές και λειτουργικές διαταραχές που δημιουργεί στην καρδιά και στα αγγεία είναι μία «εν εξελίξει στεφανιαία νόσος». (Μελιδώνης).

### ***Αγγειακή εγκεφαλική νόσος-ΑΕΕ***

Ο συνδυασμός ΣΔ και ΑΕΕ αποτελεί παγκοσμίως μια από τις κυριότερες αιτίες θανάτου και πρόκλησης σοβαρών αναπηριών. Ο ΣΔ αποτελεί έναν από τους κυριότερους παράγοντες κίνδυνου για την εμφάνιση ΑΕΕ. Έχει παρατηρηθεί ότι ο κίνδυνος ΑΕΕ σε άτομα με ΣΔ είναι 1,5-3 φορές μεγαλύτερος σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Ο ΣΔ επίσης, διπλασιάζει τον κίνδυνο επανεμφάνισης ΑΕΕ. Επιπρόσθετα, η πρόγνωση τόσο η ενδονοσοκομειακή όσο και η μακροχρόνια εξωνοσοκομειακή είναι χειρότερη στα άτομα με ΣΔ. Για τους ασθενείς με ΣΔ χρειάζεται μεγαλύτερος χρόνος νοσηλείας στο νοσοκομείο, η υπολειπόμενη νευρολογική και λειτουργική βλάβη είναι μεγαλύτερη, καθώς επίσης και ο κίνδυνος θανάτου είναι μεγαλύτερος στους ασθενείς με ΣΔ έναντι αυτών χωρίς ΣΔ κατά τη διάρκεια νοσηλείας τους στο νοσοκομείο. Η θνητότητα είναι διπλάσια στους ασθενείς με ΣΔ ένα χρόνο μετά την εμφάνιση του ΑΕΕ έναντι ατόμων χωρίς ΣΔ και πέντε χρόνια μετά ΑΕΕ μόνο το 1/5 των διαβητικών επιβιώνει. Επιπλέον, ο κίνδυνος σε ασθενείς με ΣΔ για την εμφάνιση άνοιας σχετιζόμενης με το ΑΕΕ, είναι μεγαλύτερος από τριπλάσιος. Τέλος σε άτομα ηλικίας <55 ετών ο κίνδυνος για ΑΕΕ είναι δεκαπλάσιος σε ασθενείς με ΣΔ.

Έχουν παρατηρηθεί αρκετές διαφορές στην εμφάνιση των ΑΕΕ μεταξύ των διαβητικών και των ατόμων χωρίς ΣΔ. Στους διαβητικούς είναι μεγαλύτερος ο κίνδυνος για ΑΕΕ ισχαιμικής αιτιολογίας και πιο σπάνια αιμορραγικής. Τα μικρά βοθριωτά έμφρακτα μικρότερα σε διάμετρο από 15mm παρατηρούνται συχνότερα στους διαβητικούς. Τα σιωπηλά μικρά έμφρακτα είναι πιο συχνά σε άτομα με ΣΔ. Στα άτομα με ΣΔ τα ΑΕΕ εντοπίζονται αρκετά συχνά στο στέλεχος του εγκεφάλου, την παρεγκεφαλίδα και στις περιοχές του μέσου εγκεφάλου σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.

Οι παράγοντες κίνδυνου που συμβάλλουν στην εμφάνιση των ΑΕΕ σε άτομα με ΣΔ είναι η συνύπαρξη υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, κολπικής μαρμαρυγής, αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και παχυσαρκία. Ο πτωχός μεταβολικός έλεγχος αποτελεί ένα συνεχή παράγοντα κινδύνου για κακή έκβαση και θάνατο. Ακόμη η μεταγευματική υπεργλυκαιμία έχει συσχετισθεί με αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς με ΑΕΕ. Συλλογή δεδομένων από 52 χώρες έδειξε ότι το 13% των θανάτων από ΑΕΕ

αποδόθηκε σε τιμές γλυκόζης >90mg/dl.

Η επιθετική αντιμετώπιση των ΑΕΕ από τις πρώτες ώρες του επεισοδίου μπορεί να συμβάλλει στην μείωση του μεγέθους του εμφράκτου και της τελικής υπολειπόμενης νευρολογικής βλάβης. Κύριοι στόχοι της αντιμετώπισης των ΑΕΕ είναι η επίτευξη άριστου γλυκαιμικού ελέγχου, η επαρκής ενυδάτωση, ο έλεγχος για πρόιμη δυνατότητα κατάποσης και λήψη τροφής, ο έλεγχος της θερμοκρασίας του σώματος και η έναρξη αντιαμοπεταλικής αγωγής. Η υπεργλυκαιμία κατά την οξεία φάση του ΑΕΕ αποτελεί δείκτη κακής πρόγνωσης ιδιαίτερα για τους ασθενείς στους οποίους δεν ήταν γνωστός ο προϋπάρχων ΣΔ και εμφανίζουν stress υπεργλυκαιμίας. Η υπεργλυκαιμία έχει δυσμενείς επιδράσεις στον εγκέφαλο κατά την οξεία φάση των ΑΕΕ προκαλώντας βλάβη των νευρικών κυττάρων στην περιοχή ανάμεσα στον νεκρωτικό πυρήνα των ΑΕΕ και στον υγιή ιστό και η οποία υποαρδύεται κατά την εμφάνιση της ισχαιμίας. Η περιοχή αυτή είναι δυνατό να εξελιχθεί σε νέκρωση ή σε πλήρη αποκατάσταση σε υγιή ιστό. Μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση ασπιρίνης μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ σε ασθενείς με ΣΔ. Επίσης, έχει προταθεί στους ασθενείς με ΣΔ να χορηγείται μεγαλύτερη δόση από την συνήθη (>150mg) για να επιτευχθεί παρόμοια αντιαμοπεταλιακή δράση με αυτή του γενικού πληθυσμού.

Η ολισθητική θεραπευτική αντιμετώπιση των παραγόντων κίνδυνου, με προεξάρχουσα την προσπάθεια για μακροχρόνια επίτευξη άριστου μεταβολικού ελέγχου του ΣΔ αποτελεί την επιβαλλόμενη πρακτική για την μείωση της συχνότητας εμφάνισης των ΑΕΕ. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η επιθετική πολυπαραγοντική θεραπευτική αντιμετώπιση θα πρέπει να εφαρμόζεται και κατά την οξεία φάση των ΑΕΕ για τον περιορισμό της εγκεφαλικής βλάβης και της βελτίωσης την έκβασης.

### ***Περιφερική αρτηριακή [αγγειακή] νόσος***

Ο ΣΔ είναι μείζων παράγοντας κίνδυνου για την ανάπτυξη περιφερικής αρτηριακής νόσου [ΠΑΝ] των κάτω άκρων, η οποία αποτελεί έκφραση των μακροαγγειοπαθολογικών επιπλοκών του διαβήτη.

Η περιφερική αρτηριακή νόσος αποτελεί σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας, θανάτου και επιβάρυνσης της ποιότητας της ζωής των ασθενών με διαβήτη και καταλήγει συχνότερα σε εξελκώσεις, γάγγραινα και ακρωτηριασμό. Ο επιπολασμός της περιφερικής αρτηριακής νόσου στα άτομα με διαβήτη είναι μεγαλύτερος από ό,τι στο γενικό πληθυσμό. Η ΠΑΝ είναι συχνά ασυμπτωματική και χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη πολλαπλών αθηροθρομβωτικών βλαβών στις αρτηρίες των κάτω άκρων με δυνητικά προοδευτική εξέλιξη, προκαλώντας σταδιακή στένωση και τελικά απόφραξη του αγγειακού αυλού, με αποτέλεσμα την μείωση της αιματικής ροής στο σχετικό άκρο (ισχαιμία, διαλείπουσα χωλότητα) ακόμα και την εμφάνιση πλήρους απόφραξης (κρίσιμη ισχαιμία με πιθανότητα ακρωτηριασμού άκρου 4% των περιπτώσεων) ασβεστοποιός σκλήρυνση κατά Monckeberg χαρακτηρίζεται από εστιακή αποτίτάνωση του μέσου χιτώνα των αρτηριών και είναι πιο συχνή στο διαβήτη.

Βασικοί συμπαράγοντες για την ανάπτυξη της ΠΑΝ είναι το κάπνισμα, η

δυσλιπιδαιμία, η αρτηριακή υπέρταση, η διάρκεια του διαβήτη και η συνύπαρξη μικροαγγειοπάθειας. Κάθε ασθενής με ΣΔ ή με διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων (IFG ή και IGT) θα πρέπει να εξετάζεται για την παρουσία ή μη της ΠΑΝ, η διάγνωση της οποίας βασίζεται στη λήψη ιατρικού ιστορικού, στα αναφερόμενα συμπτώματα, η φυσική εξέταση του ασθενούς και την εφαρμογή τεχνικών εκτίμησης των αγγειακών ροών.

Το κύριο σύμπτωμα της ΠΑΝ αποτελεί η διαλείπουσα χωλότητα, η οποία χαρακτηρίζεται συνήθως ως ένα παροδικό συσφικτικού τύπου άλγος που εμφανίζεται με την βάδιση, το οποίο υφίεται με την ανάπαυση και διαρκεί περισσότερο των 2 εβδομάδων. Η εντόπιση του άλγους εξαρτάται ανάλογα από την ανατομική θέση της βλάβης ταξινομήση κατά Fontaine (η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη) περιλαμβάνει 4 στάδια:

➤ Στάδιο 1 Ασυμπτωματική νόσος

➤ Στάδιο 2 Διαλείπουσα χωλότητα

Στάδιο 2<sup>α)</sup> Χωλότητα για απόσταση βαδίσματος >200 μέτρα

Στάδιο 2<sup>β)</sup> Χωλότητα για απόσταση βαδίσματος <200 μετρά.

➤ Στάδιο 3 Πόνος ηρεμίας

➤ Στάδιο 4 Απώλεια ιστού (ισχαιμικό έλκος, γάγγραινα).

Ο όρος κρίσιμη ισχαιμία αντιστοιχεί στην κλινική εικόνα των σταδίων 3 ή 4 σε συνδυασμό με αντικειμενικές μετρήσεις περιφερικών πιέσεων για την αξιολόγηση της ισχαιμίας. Η κρίσιμη ισχαιμία είναι σοβαρότερη μορφή ΠΑΝ με δυσμενή πρόγνωση και απειλεί την βιωσιμότητα του μέλους.

Η κλινική εξέταση θα πρέπει να περιλαμβάνει των έλεγχο των σφίξεων του ποδός. Σημεία που πρέπει επίσης να αξιολογηθούν είναι η ωχρότητα του δέρματος του πάσχοντος άκρου, που επιδεινώνεται με την ανύψωση του σκέλους, η απουσία τριχοφυΐας, η δυστροφία των ονύχων, ψυχρό και ξηρό δέρμα, μειωμένες σφίξεις και η παρουσία ελκών, νεκρωτικών βλαβών και γάγγραινας.

Αντικειμενικά ευρήματα για την τεκμηρίωση της παρουσίας ή μη της ΠΑΝ μπορούν να ληφθούν αξιόπιστα από την μέτρηση του σφυροβραχιόνιου δείκτη (Ankle-Brachial Index, ABI), ο οποίος επιτρέπει την εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου, συμβάλλει στην παρακολούθηση της και επιπλέον αποτελεί προγνωστικό δείκτη στεφανιαίας νοσηρότητας. Η αξιοπιστία της μεθόδου είναι σχετικά μειωμένη στο διαβήτη διότι επί παρουσίας σκλήρυνσης Monckenberg που είναι συχνή στο διαβήτη, ανευρίσκονται τιμές σφυροβραχιόνιου δείκτη >1.30 λόγω του ασυμπίεστου των αποτιτανωμένων τοιχωμάτων των αρτηριών. Σημαντική βοήθεια προσφέρει η έγχρωμη υπερηχοτομογραφία (u/s triplex) με την οποία εντοπίζονται ακόμα και πρώιμες αθηρωματικές βλάβες στα μεγάλα αγγεία και κυρίως εκτιμάται ο βαθμός και η έκταση στενώσεων και αποφράξεων. Δεν αποτελεί όμως απαιτητή εξέταση για την εκτίμηση της ΠΑΝ. Η ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία (DSA), η αγγειογραφία με αξονικό τομογράφο και η μαγνητική αγγειογραφία δεν χρησιμοποιούνται για διαγνωστικούς σκοπούς, αλλά έχουν θέση, ιδιαίτερα η DSA στη λήψη αποφάσεων για την επεμβατική βελτίωση της ΠΑΝ.

Στο γενικότερο πλαίσιο αντιμετώπισης της ΠΑΝ απαραίτητη είναι η γλυκαιμική ρύθμιση και η ενδεδειγμένη για την αντιμετώπιση της αθηροσκληρυντικής νόσου επί

διαβήτη,υγιεινοδιαιτητική,αντιυπερτασική αντιλιπιδαιμική και αντιαιμοπεταλική φαρμακευτική αγωγή.(Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία).

### **Μικροαγγειακές επιπλοκές.**

Η συσχέτιση της συχνότητας εμφάνισης επιπλοκών μικροαγγειοπάθειας με το γλυκαιμικό δείκτη, όπως αυτός εκφράζεται μέσω των τιμών της HbA1c,δεν είναι γραμμική,αλλά καμπύλη με την μορφή υπερβολής(ΕΔΕ, 2017).Οι επιπλοκές της μικροαγγειοπάθειας δεν είναι αναστρέψιμες, όμως με καλή γλυκαιμική ρύθμιση επιβραδύνεται η εξέλιξη τους.Κοινά χαρακτηριστικά γνωρίσματα στην παθογένεια των μικροαγγειοπαθειών είναι η πάχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών,οι μεταβολές των ενδοθηλιακών κυττάρων καθώς και οι λειτουργικές και δομικές ανωμαλίες των μετατριχοειδικών αγγείων,

### **Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια**

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια(ΔΑ)είναι μία διαταραχή των αγγείων του αμφιβληστροειδούς,η οποία ανάλογα με την μορφή της(από ήπια έως σοβαρή)χαρακτηρίζεται από μικροανευρύσματα,αιμορραγίες,απόφραξη των τριχοειδών,οίδημα του αμφιβληστροειδούς,νεοαγγείωση,αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς χιτώνα και τύφλωση. Σύμφωνα με τους Fong D. et al.(2003)αποτελεί την πιο συχνή αιτία τύφλωσης για τους ενήλικες 20 – 74 ετών και αναπτύσσεται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς με μακροχρόνιο ΣΔ.Συγκεκριμένα μέσα στις δύο πρώτες δεκαετίες της πάθησης σχεδόν όλοι οι διαβητικοί με ΣΔτ1 και περισσότεροι από 60% των διαβητικών με ΣΔτ2 θα εμφανίσουν αμφιβληστροειδοπάθεια.Άλλες οφθαλμικές επιπλοκές που δύναται να εμφανιστούν λόγω του ΣΔ είναι η πτώση βλεφάρων,ο καταρράκτης,το γλαύκωμα,διαθλαστικές μεταβολές και πάρεση οφθαλμοκινητικών μυών.Από τα 415 εκατομμύρια διαβητικών παγκοσμίως το 2015,ήδη τα 93 εκατομμύρια εμφανίζουν κάποια οφθαλμική πάθηση εξαιτίας του διαβήτη σύμφωνα με την IDF.Συνιστάται οφθαλμολογικός έλεγχος στους ασθενείς με ΣΔτ2 κατά τη διάγνωση και στους ασθενείς με ΣΔτ1 ηλικίας άνω των 10 ετών, πέντε χρόνια μετά τη διάγνωση(ΕΔΕ, 2017).Εν συνεχεία ο έλεγχος επαναλαμβάνεται τουλάχιστον κάθε δύο χρόνια,ενώ σε περίπτωση συνύπαρξης πρόσθετων παραγόντων κινδύνου(αρτηριακή υπέρταση, υπερλιπιδαιμία,αύξηση ηλικίας,νεφρικής νόσος,κύηση) τουλάχιστον κάθε 12 μήνες.

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι η πιο συχνή μικροαγγειακή επιπλοκή στους ανθρώπους με Διαβήτη και προκαλεί περισσότερες από 10.000 καινούριες περιπτώσεις τυφλότητας κάθε χρόνο.Η αμφιβληστροειδοπάθεια σχετίζεται με παρατεταμένη υπεργλυκαιμία,αναπτύσσεται αργά και υπάρχουν ενδείξεις ότι ξεκινά μέχρι και 7 έτη πριν την κλινική διάγνωση του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου ΙΙ(Harris, & Leininger,1993).Η συχνότητα διαταραχής της όρασης στους διαβητικούς αυξάνεται με την ηλικία.Το 2005 το 27% των διαβητικών ηλικίας 75 και άνω είχαν κάποιο βαθμό διαταραχής όρασης σε σύγκριση με το 15% των ασθενών που ήταν 18-44 ετών (Centers for Disease Control and Prevention, 2010).Καθ όλη τη διάρκεια της

περιόδου 1997-2005 οι γυναίκες ήταν πιο πιθανό να εμφανίσουν αμφιβληστροειδοπάθεια σε σύγκριση με τους άντρες. Ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνισή της είναι η διάρκεια του Διαβήτη. Περίπου το 90% της τυφλότητας λόγω αμφιβληστροειδοπάθειας θα μπορούσε να προληφθεί, εάν είχε ανιχνευθεί και αντιμετωπιστεί εγκαίρως. Προτείνεται σε όλους τους διαβητικούς ασθενείς ετήσια οφθαλμοσκόπηση με μυδρίαση. (American Diabetes Association, 2006).

### ***Διαβητική νεφροπάθεια***

Η διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝΦ) αποτελεί σημαντική μικροαγγειακή επιπλοκή του ΣΔ, αφού σύμφωνα με την ADA(2015) ο διαβήτης αποτελεί την πιο κοινή αιτία για την εμφάνιση χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) τελικού σταδίου στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ, ενώ περίπου το 20 – 40 % των ασθενών με ΣΔτ1 ή ΣΔτ2 θα εμφανίσουν ΔΝΦ. Η διαβητική νεφροπάθεια ορίζεται ως επίμονη πρωτεϊνουρία (περισσότερα από 500mg πρωτεΐνης ή 300mg αλβουμίνης στο 24ωρο) σε ασθενείς χωρίς λοίμωξη του ουροποιητικού ή άλλες παθήσεις που μπορεί να προκαλέσουν πρωτεϊνουρία. Στους ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου I η εμφάνιση κλινικής νεφροπάθειας είναι ένα σχετικά όψιμο γεγονός. Στους ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II, η διαβητική πρωτεϊνουρία μπορεί να έχει εμφανιστεί ήδη από τη διάγνωση. Η εμφάνιση διαβητικής νεφροπάθειας στους διαβητικούς τύπου II είναι χαμηλή τα πρώτα 10-15 έτη της διάρκειας της νόσου, μετά από τα οποία αυξάνεται ταχέως μέχρι ένα μέγιστο στα 18 έτη, μετά από το οποίο η συχνότητα μειώνεται (Bojestig, 1994). Η πραγματική έναρξη του Διαβήτη τύπου II μπορεί να προηγείται της κλινικής του διάγνωσης για αρκετά χρόνια (Καραμήτσος, 2000), κάτι που εξηγεί τη μεγάλη συχνότητα νεφροπάθειας κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Το 2002 η νεφροπάθεια, η σχετιζόμενη με το Διαβήτη, ήταν υπεύθυνη για το 44% των νέων περιπτώσεων νεφρικής νόσου τελικού σταδίου και μεγάλος αριθμός των ανθρώπων αυτών ήταν σε αιμοκάθαρση ή σε πρόγραμμα μεταμόσχευσης νεφρών (Centers for Disease Control and Prevention, 2005).

Η αιτιολογία της διαβητικής νεφροπάθειας δεν είναι καλά κατανοητή. Διάφοροι παράγοντες κινδύνου εμπλέκονται, μερικοί από τους οποίους είναι τροποποιήσιμοι ενώ άλλοι όχι. Η μεταβολική ρύθμιση είναι ένας από τους σημαντικότερους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση διαβητικής νεφροπάθειας. Στους ασθενείς που έχουν Σακχαρώδη Διαβήτη είτε τύπου I είτε τύπου II, ο αυστηρός μεταβολικός έλεγχος οδηγεί σε σημαντική μείωση του κινδύνου ανάπτυξης μικροαλβουμινουρίας και του κινδύνου προόδου της σε επίμονη πρωτεϊνουρία (Wang et al., 2003). Παρόλα αυτά δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο εφόσον η αρτηριακή πίεση κατά την έναρξη του Διαβήτη μπορεί να προβλέψει την μετέπειτα ανάπτυξη διαβητικής νεφροπάθειας. Έχουν επίσης προταθεί και άλλοι παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η αναιμία και διάφοροι γενετικοί παράγοντες (Jermendy, & Ruggenti, 2007).

Οι ασθενείς με Διαβήτη τύπου II και διαβητική νεφροπάθεια έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν και άλλες διαβητικές επιπλοκές. Το σύνδρομο νεφροπάθειας-

αμφιβληστροειδοπάθειας είναι γνωστό από έτη και αναφέρεται στην παρουσία και των δύο επιπλοκών την ίδια στιγμή.Οι άνθρωποι με Διαβήτη και νεφροπάθεια είναι επίσης πιο πιθανόν να αναπτύξουν στεφανιαία νόσο και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε σύγκριση με τους διαβητικούς που δεν έχουν νεφροπάθεια.Οι διαβητικοί ασθενείς με νεφροπάθεια έχουν επίσης μεγαλύτερη πιθανότητα να πεθάνουν από μακροαγγειακή νόσο,όπως περιγράφηκε πιο πριν.

Γενικά η συχνότητα εμφάνισης της διαβητικής νεφροπάθειας έχει μειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες, λόγω της βελτίωσης στην αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη και της καλύτερης ρύθμισης όχι μόνο της γλυκόζης του αίματος αλλά και της αρτηριακής πίεσης(Centers for Disease Control and Prevention,2010).

Η φυσική πορεία της νόσου αρχίζει από την ήπια αύξηση αποβαλλόμενης λευκωματίνης,γνωστή και ως μικρολευκωματινουρία(αποβολή λευκωματίνης 30 – 300 mg/24h)και τη λευκωματινουρία(> 300 mg/24h),δεδομένου ότι η φυσιολογική αποβολή λευκωματίνης είναι < 30 mg/24h. Η λευκωματινουρία αποτελεί δείκτη της νεφρικής λειτουργίας, ενώ ο βαθμός της λευκωματινουρίας σχετίζεται με το ρυθμό απώλειας της νεφρικής λειτουργίας. Η αποβολή λευκωματίνης στα ούρα αυξάνεται με την αύξηση της ενδοσπειραματικής πίεσης και την αυξημένη κατανάλωση πρωτεϊνών. Συνιστάται λοιπόν αφενός ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και αφετέρου διατροφή μειωμένη σε πρωτεΐνες στη ΔΝΦ.

Η λευκωματινουρία αποτελεί επίσης ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ΚΑΝ και σε συνδυασμό με τη συνύπαρξη ΣΔ,ο κίνδυνος εμφάνισης της καρδιαγγειακής νόσου αυξάνει. Κρίνεται απαραίτητη λοιπόν η ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης,της υπερλιπιδαιμίας,του σωματικού βάρους καθώς και η διακοπή του καπνίσματος.Το επόμενο στάδιο της ΔΝΦ είναι η μη αναστρέψιμη και προοδευτική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας,όπου ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης(GFR)σταδιακά θα μειώνεται με πιθανή τελική κατάληξη στη νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου(GFR < 15ml/min/1,73m<sup>2</sup>)και την ανάγκη για εξωνεφρική κάθαρση.Οι ασθενείς με ΣΔτ2 κατά τη διάγνωση της νόσου και εν συνεχεία ετησίως θα πρέπει να εξετάζονται για την ανίχνευση πρώιμων ενδείξεων νεφρικής βλάβης,ώστε να ξεκινήσουν άμεσα θεραπεία αν απαιτείται,επιβραδύνοντας σημαντικά την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης.Αντίστοιχα στο ΣΔτ1 ο έλεγχος για εμφάνιση λευκωματινουρίας ξεκινά πέντε χρόνια μετά τη διάγνωση της νόσου.

### ***Διαβητική νευροπάθεια***

Οι αλλαγές στην ανθρώπινη συμπεριφορά και στον τρόπο ζωής τον τελευταίο αιώνα έχουν οδηγήσει σε δραματική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης του διαβήτη παγκοσμίως.Η νευροπάθεια είναι μια συνηθισμένη και δαπανηρή επιπλοκή τόσο του διαβήτη τύπου 1 όσο και του τύπου 2.Ο επιπολασμός της νευροπάθειας εκτιμάται ότι είναι περίπου 8% στους νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς και μεγαλύτερο από 50% σε ασθενείς με μακροχρόνια ασθένεια.Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι διαβητικών νευροπαθειών,που ονομάζονται αισθητηριοκινητικές και αυτόνομες νευροπάθειες.Η αισθητικοκινητική νευροπάθεια χαρακτηρίζεται από πόνο,παραίσθησία και απώλεια αισθήσεων και η αυτόνομη νευροπάθεια μπορεί να συμβάλλει στο έμφραγμα του

μυοκαρδίου, στην κακοήγη αρρυθμία και στον αιφνίδιο θάνατο.

Η πιο συνηθισμένη και εξουθενωτική μικροαγγειακή επιπλοκή του διαβήτη είναι η διαβητική περιφερική νευροπάθεια(DPN),που επηρεάζει το 50-90% των ατόμων με διαβήτη.Οι κύριες εκδηλώσεις του DPN είναι οδυνηρές(pDPN)και ανώδυνη διαβητική περιφερική νευροπάθεια.Έντονα συμπτώματα, εμφανίζονται στα πόδια και είναι χειρότερα τη νύχτα και ενώ προειδοποιούν τόσο τον ασθενή όσο και τον γιατρό,είναι συχνά εσφαλμένα διαγνωσμένα και κακοδιατηρημένα.Η καταστροφική εμφάνιση της ανώδυνης νευροπάθειας με απώλεια της αίσθησης είναι το έλκος των ποδιών και το πόδι του Charcot. Η έκρηξη του διαβήτη,θα οδηγήσει σε αυξανόμενη επικράτηση τόσο της επώδυνης όσο και της ανώδυνης διαβητικής περιφερικής νευροπάθειας.

Επικρατούσα επιπλοκή είναι η νευροπάθεια,της οποίας είναι πολύ συχνή η περιφερική συμμετρική πολυνευροπάθεια(για τους σκοπούς του Primer,που αναφέρεται ως διαβητική νευροπάθεια).Η διαβητική νευροπάθεια είναι μια απώλεια της αισθητηριακής λειτουργίας που αρχίζει απομακρυσμένα στα κάτω άκρα,η οποία χαρακτηρίζεται επίσης από πόνο και σημαντική νοσηρότητα.Με την πάροδο του χρόνου,τουλάχιστον το 50% των ατόμων με διαβήτη αναπτύσσουν διαβητική νευροπάθεια.Ο έλεγχος της γλυκόζης σταματά αποτελεσματικά την εξέλιξη της διαβητικής νευροπάθειας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1,αλλά τα αποτελέσματα είναι πιο μέτρια σε εκείνα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.Αυτά τα ευρήματα έχουν οδηγήσει σε νέες προσπάθειες για την κατανόηση της αιτιολογίας της διαβητικής νευροπάθειας,μαζί με τις νέες συστάσεις 2017 σχετικά με προσεγγίσεις για την πρόληψη και τη θεραπεία αυτής της διαταραχής που είναι ειδικές για κάθε τύπο διαβήτη.Παράλληλα,εκδόθηκαν νέες κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας με τη χρήση διακεκριμένων κατηγοριών φαρμάκων,με έμφαση στην αποφυγή της χρήσης οπιοειδών.Αν και η κατανόησή μας για την πολυπλοκότητα της διαβητικής νευροπάθειας έχει εξελιχθεί ουσιαστικά την τελευταία δεκαετία,οι διαφορετικοί μηχανισμοί που υποφέρουν από τη νευροπάθεια στον διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2 παραμένουν άγνωστοι.Οι μελλοντικές ανακαλύψεις σχετικά με την παθογένεια των ασθενειών θα είναι κρίσιμες για την επιτυχή αντιμετώπιση όλων των πτυχών της διαβητικής νευροπάθειας, από την πρόληψη έως τη θεραπεία.

## 1.7 Κλινική εικόνα

Παρότι η διάγνωση του Σακχαρώδη Διαβήτη είναι εύκολη όταν ο ασθενής εμφανίζει τα κλασικά συμπτώματα (δηλαδή πολουρία,πολυδιψία,πολυφαγία και απώλεια βάρους),οι περισσότεροι ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη και μάλιστα τύπου II παραμένουν αδιάγνωστοι για έτη.Άλλα συμπτώματα που υποδηλώνουν υπεργλυκαιμία συμπεριλαμβάνουν τη θολή όραση,παραίσθησιες των κάτω άκρων ή μυκητιασικές λοιμώξεις και ιδιαίτερα τη βαλανίτιδα στους άνδρες.Δεν είναι σπάνιο στους ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου I να παρουσιάζονται με κετοξέωση μπορεί να εμφανιστεί de novo ή να αναπτυχθεί λόγω του στρες μιας ασθένειας ή

εγχείρησης. Ωστόσο, η ασυμπτωματική κατάσταση δε σημαίνει ότι η υπεργλυκαιμία δεν επηρεάζει το άτομο (Καραμήτσος, 2000). Παρότι δε συνιστάται ο έλεγχος ρουτίνας για Διαβήτη στο γενικό πληθυσμό, ο εστιασμένος έλεγχος μπορεί να είναι χρήσιμος. Σε μια έρευνα ασθενών που εισήχθησαν στο νοσοκομείο με οξεία συμπτώματα στεφανιαίας νόσου χωρίς να έχουν διάγνωση Διαβήτη, ο έλεγχος γλυκόζης νηστείας ανίχνευσε Σακχαρώδη Διαβήτη στο 27% των ασθενών (Okosieme et al., 2008).

Στην αρχή της πορείας της νόσου, τα αποτελέσματα της κλινικής εξέτασης δεν αναμένεται να είναι χτυπητά. Ωστόσο, τελικά θα παρατηρηθούν βλάβες των οργάνων στόχων. Πιθανά ευρήματα συμπεριλαμβάνουν: (Καραμήτσος, 2000):

- Πολυουρία και πολυδιψία. Η πολυουρία οφείλεται στην οσμωτική διούρηση που με τη σειρά της προκαλείται από την υπεργλυκαιμία. Η πολυδιψία οφείλεται στην αφυδάτωση και την υπεροσμωτική κατάσταση.
- Πολυφαγία και απώλεια βάρους. Η απώλεια βάρους με φυσιολογική ή αυξημένη όρεξη οφείλεται στην ένδεια νερού και σε μια καταβολική κατάσταση με μειωμένο γλουκαγόνο, πρωτεΐνες και τριγλυκερίδια.
- Κόπωση και αδυναμία. Μπορεί να οφείλεται σε ατροφία μυών λόγω της καταβολικής κατάστασης που προκαλεί η μειωμένη ινσουλίνη, η υποογκαιμία και η υποκαλιαιμία.
- Μυϊκές κράμπες λόγω της ηλεκτρολυτικής διαταραχής.
- Νυχτερινή ενούρηση. Σοβαρή ενούρηση, δευτερογενής στην πολυουρία μπορεί να είναι ένδειξη της έναρξης του Διαβήτη σε μικρά παιδιά.
- Θόλωση της όρασης: οφείλεται κι αυτή στην υπεροσμωτική κατάσταση του φακού και του υαλώδους σώματος. Η γλυκόζη και οι μεταβολίτες της μπορούν να προκαλέσουν διαστολή του φακού και να αλλάξουν το φυσιολογικό του εστιακό μήκος.
- Γαστρεντερικά συμπτώματα. Ναυτία, κοιλιακή δυσφορία και πόνος και αλλαγή στις συνήθειες του εντέρου μπορεί να εμφανιστούν σε οξείες καταστάσεις. Οξύ λιπώδες ήπαρ μπορεί να προκαλέσει διαστολή της ηπατικής κάψας και να προκαλέσει πόνο στο ανώτερο δεξιό τεταρτημόριο της κοιλιακής χώρας. Επίμονο κοιλιακό άλγος μπορεί να είναι ενδεικτικό μιας σοβαρής αιτίας, όπως παγκρεατίτιδας. Χρόνια γαστρεντερικά συμπτώματα στα πιο προχωρημένα στάδια του Διαβήτη οφείλονται σε σπλαγγχνική αυτόνομη νευροπάθεια.
- Περιφερική νευροπάθεια. Αυτή εμφανίζεται με αιμωδίες και καύσος στα χέρια και πόδια, με τη μορφή γαντιών και καλτσών. Είναι συμμετρική, αμφοτερόπλευρη και με πορεία από κάτω προς τα πάνω και οφείλεται σε διάφορες αιτίες, όπως η συσσώρευση της σορβιτόλης στα περιφερικά αισθητικά νεύρα λόγω της παρατεταμένης υπεργλυκαιμίας.
- Τα συμπτώματα που παρατηρούνται στην πρώτη κλινική παρουσίαση της νόσου συνήθως μπορούν να ανιχνευθούν μέρες ή εβδομάδες νωρίτερα. Εντούτοις, η καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος μπορεί να έχει ξεκινήσει μήνες ή και χρόνια νωρίτερα από την εμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων.
- Παχυσαρκία, και ιδιαίτερα κεντρική.
- Υπέρταση.
- Αιμορραγία, οιδήματα και νεοαγγειογένεση στον αμφιβληστροειδή.



- Λοιμώξεις από μύκητες (*candida albicans*).
- Υπαισθησία, διαταραχή στην αίσθηση της θερμοκρασίας ή της ιδιοδεκτικότητας, απώλεια των εν τω βάθει τενόντιων αντανακλάσεων και ιδιαίτερα του αχίλλειου τένοντα.
- Στεγνό δέρμα στους άκρους πόδες, ατροφία μυών, έλκη.

### 1.8 Επιδημιολογικά στοιχεία

Ο διαβήτης αποτελεί ιδιαίτερα σημαντικό πρόβλημα που είναι αδύνατον να αγνοηθεί. Οι παγκόσμιες επιδημιολογικές μελέτες επιβεβαιώνουν το γεγονός της ταχείας αύξησης των κρουσμάτων διαβήτη. Ο διαβήτης τύπου 2 παρουσιάζει άνοδο κυρίως στις οικονομικά αναπτυσσόμενες χώρες. Σύμφωνα με τα επίσημα στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization – WHO), το 1995 οι διαβητικοί ασθενείς παγκοσμίως ανέρχονταν στα 135 εκατομμύρια, το 2000 στα 171 εκατομμύρια, το 2006 στα 230 εκατομμύρια και εκτιμάται ότι το 2025 θα υπάρξει αύξηση των διαβητικών κατά 54,5% (WHO, 1997; WHO, 2002; Wild et al, 2004). Το 2030 αναμένεται ότι ο πληθυσμός των διαβητικών θα αγγίξει τα 366 εκατομμύρια, γεγονός που θα σημαίνει ότι ένας στους 14 ενήλικες ανά την υφήλιο θα πάσχει από διαβήτη. Το 80% των διαβητικών παγκοσμίως ζει στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου στα επόμενα 20 έτη αναμένεται αύξηση του αριθμού των ασθενών με διαβήτη κατά 150% (King et al, 1998; Unwin & Marlin, 2004; Mayor, 2006). Περίπου το 46% των διαβητικών ανήκει στην ηλικιακή ομάδα των 40-59 ετών. Αν δεν ληφθούν άμεσα μέτρα, υπολογίζεται ότι οι θάνατοι από διαβήτη θα αυξηθούν κατά 50% την επόμενη πενταετία. Η Διεθνής Ομοσπονδία για τον Διαβήτη (International Diabetes Federation - IDF) υποστηρίζει ότι το 2007 περίπου 3,8 εκατομμύρια άνθρωποι έχασαν τη ζωή τους εξαιτίας του διαβήτη, αριθμός που υπερβαίνει τους θανάτους από AIDS και ελονοσία (Wild et al, 2004).

Τις τελευταίες τρεις δεκαετίες, ο αριθμός των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη υπερδιπλασιάστηκε σε παγκόσμιο επίπεδο, καθιστώντας την μία από τις σημαντικότερες προκλήσεις για τη δημόσια υγεία σε όλα τα έθνη. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (T2DM) και ο προδιαβήτης παρατηρούνται όλο και περισσότερο μεταξύ των παιδιών, των εφήβων και των νεότερων ενηλίκων. Οι αιτίες της επιδημίας του T2DM είναι ενσωματωμένες σε μια πολύ περίπλοκη ομάδα γενετικών και επιγενετικών συστημάτων που αλληλεπιδρούν μέσα σε ένα εξίσου πολύπλοκο κοινωνικό πλαίσιο που καθορίζει τη συμπεριφορά και τις περιβαλλοντικές επιρροές.

Ο αριθμός των ατόμων που πάσχουν από ΣΔ αυξάνεται κάθε χρόνο, αυξάνοντας παράλληλα και τον κίνδυνο για επιπλοκές που σχετίζονται με αυτόν. Σύμφωνα με τα στοιχεία που εξέδωσε ο (International Diabetes Federation το 2015) ένας στους έντεκα ενήλικες παγκοσμίως πάσχουν από ΣΔ, ενώ υπολογίζεται πως έως το 2040 το ποσοστό αυτό θα αυξηθεί με τους διαβητικούς να αποτελούν το ένα δέκατο του συνόλου των ενηλίκων ατόμων. Εκτιμάται πως ο αριθμός των ενηλίκων ατόμων ηλικίας 20-79 ετών που πάσχουν από ΣΔ σήμερα αγγίζει τα 415 εκατομμύρια, ενώ παράλληλα 318 εκατομμύρια ενήλικες εμφανίζουν διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, θέτοντας τους σε

κίνδυνο για εμφάνιση της νόσου στο μέλλον(IDF, 2015).

Οι άντρες φαίνεται να εμφανίζουν συχνότερα ΣΔ σε σχέση με τις γυναίκες, αφού υπολογίστηκε πως ο αριθμός των νοσούντων αντρών ανέρχεται στα 215,2 εκατομμύρια έναντι των γυναικών που είναι 199,5 εκατομμύρια.Επίσης το ποσοστό των διαβητικών στις αστικές περιοχές είναι σημαντικά μεγαλύτερο σε σχέση με αυτούς που ζουν σε αγροτικές.Συγκεκριμένα 269,7 εκατομμύρια κάτοικοι αστικών περιοχών πάσχουν από ΣΔ, ενώ στις αγροτικές περιοχές υπολογίζονται στα 145,1 εκατομμύρια.Ταυτόχρονα μια στις δύο περιπτώσεις διαβητικών παραμένει αδιάγνωστη,γεγονός που πιθανώς οφείλεται στον μικρό αριθμό συμπτωμάτων στα πρώτα στάδια του ΣΔ τύπου 2 είτε στην άγνοια των ατόμων σε ότι αφορά την αναγνώριση των συμπτωμάτων και την σύνδεση τους με τον ΣΔ,ενώ στην Αφρική περισσότερα από τα δύο τρίτα των ατόμων παραμένουν αδιάγνωστα(IDF, 2015).

Συχνότερη μορφή διαβήτη αποτελεί ο ΣΔ τύπου 2,ο οποίος φαίνεται να αυξάνεται παράλληλα με τις πολιτιστικές και κοινωνικές αλλαγές.Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε χώρες υψηλού εισοδήματος εκτιμήθηκε ότι περίπου 87-91% των διαβητικών πάσχουν από ΣΔ τύπου 2,το 7-12% από ΣΔ τύπου 1 και το 1-3% από άλλους τύπους διαβήτη.Αν και ο διαβήτης τύπου 2 είναι λιγότερο συχνός εξακολουθεί να αυξάνεται κατά περίπου 3% ετησίως, ιδίως στα παιδιά.Κάθε χρόνο περίπου 86.000 παιδιά αναπτύσσουν διαβήτη τύπου 1.Το 2015 τα παιδιά με ΣΔ τύπου 1 ξεπέρασαν για πρώτη φορά το μισό εκατομμύριο παγκοσμίως(542.000)με την Ευρώπη να παρουσιάζει τα υψηλότερα ποσοστά(IDF, 2015).

Αξίζει να σημειωθεί ότι το κόστος της ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης συνεχίζει να αυξάνεται, με το 12% των παγκόσμιων δαπανών για την υγεία να αφορά τη θεραπεία και τις επιπλοκές του ΣΔ(IDF, 2015).

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ο ΣΔ αποτελεί τον τρίτο μεγαλύτερο παράγοντα κινδύνου πρόωρης θνησιμότητας μετά την υπέρταση και το κάπνισμα παγκοσμίως,αντιπροσωπεύοντας το 14,5% της παγκόσμιας θνησιμότητας ατόμων ηλικίας 20-79 ετών.Επιπλέον σχεδόν οι μισοί θάνατοι που οφείλονται στον ΣΔ αφορούν σε άτομα μικρότερα από 60 ετών.Το 2015 5 εκατομμύρια άτομα ηλικίας 20-79 πέθαναν εξαιτίας του ΣΔ,ποσό που αντιστοιχεί σε έναν θάνατο κάθε 6 δευτερόλεπτα(IDF, 2015).

Το έλκος του άκρου ποδός και ένας πιθανός ακρωτηριασμός σκέλους είναι το πιο επίφοβο σενάριο σε καθένα που πάσχει από ΣΔ και φαίνεται από τα κάτωθι στοιχεία: Ο επιπολασμός των διαβητικών ελκών σε όλες της πληθυσμιακές μελέτες κυμαίνεται από 4-10% με τα ποσοστά να είναι μικρότερα στους νέους 1,5-3,5% και 5-10% στους μεγάλους σε ηλικία.3,6 Ένας στους οκτώ ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη θα αναπτύξει έλκος (πληγή) στα πόδια στη διάρκεια της ζωής του,σύμφωνα με στοιχεία της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας γεγονός που μπορεί να τον οδηγήσει σε ακρωτηριασμό.Κάθε 10 δευτερόλεπτα 2 ασθενείς διαγιγνώσκονται με την ασθένεια γεγονός που μας κάνει να μιλάμε για «επιδημία» του διαβήτη στην εποχή μας.Οι

ασθενείς κινδυνεύουν με ακρωτηριασμό κάτω άκρων κατά 15-20 φορές σε σχέση με άλλους ασθενείς χωρίς σάκχαρο. Οι ακρωτηριασμοί των κάτω άκρων που επιτελούνται σε μη τραυματικούς ασθενείς αφορούν διαβητικούς ασθενείς στο 70-85%. Τα διαβητικά έλκη προϋπάρχουν στο 85% των μη τραυματικών ακρωτηριασμών διαβητικών. Το διαβητικό πόδι αποτελεί το συχνότερο λόγο εισαγωγής διαβητικών στο νοσοκομείο και αυξάνει κατά 60% το χρόνο νοσηλείας. Οι στατιστικές προκαλούν σοκ, καθώς στην Ελλάδα 4 διαβητικοί στους 1.000 κατοίκους ακρωτηριάζονται ετησίως, (περίπου 3.000 ασθενείς), εξαιτίας της νόσου. Η Πανελλήνια Ομοσπονδία Σωματείων Ατόμων Με Σακχαρώδη Διαβήτη, κάνει λόγο για 7.500 περιπτώσεις. Το αντίστοιχο παγκόσμιο θλιβερό φαινόμενο, να χάνουν οι ασθενείς το ένα ή και τα δύο πόδια από ακρωτηριασμό εξαιτίας της νόσου, φτάνει το ένα εκατομμύριο ετησίως, δηλαδή ένας ακρωτηριασμός ποδιού κάθε 30 δευτερόλεπτα. Έως το έτος 2030 θα έχει διπλασιαστεί ο αριθμός των ακρωτηριασμών σε όλο τον κόσμο. Επτά στους δέκα ακρωτηριασμούς ποδιών στους διαβητικούς μπορούν να αποφευχθούν με την βοήθεια απλών μέτρων πρόληψης, που δυστυχώς δεν εφαρμόζονται. Στην Ελλάδα 40.000 διαβητικοί διατρέχουν κίνδυνο ακρωτηριασμού, ενώ οι προβλέψεις των ειδικών για τον μέλλον είναι δυσοίωνες αφού λόγω της αυξημένης επίπτωσης του διαβήτη, ο αριθμός των ακρωτηριασμών αναμένεται να αυξηθεί από 70 έως και 100%. Ο Γενικός Γραμματέας της Εταιρείας Μελέτης Παθήσεων Διαβητικού Ποδιού και Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών Ν. Τεντολούρης απεκάλυψε πως «ο κίνδυνος ακρωτηριασμού του ενός ή και των δύο ποδιών είναι 25 φορές μεγαλύτερος σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς ασθενείς.

## 1.9 Θεραπεία

Ο σακχαρώδης διαβήτης (DM) είναι μια χρόνια μεταβολική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία που προκαλείται από ελαττωματική έκκριση ινσουλίνης, αντοχή στην δράση της ινσουλίνης ή συνδυασμός αμφοτέρων. Το DM έχει φτάσει σε επιδημικές διαστάσεις στις ΗΠΑ και πιο πρόσφατα παγκοσμίως.

Βασικά στοιχεία της φροντίδας του ΣΔ αποτελούν, η εκπαίδευση για αυτοδιαχείριση, οι αλλαγές στο τρόπο ζωής (διατροφή, σωματική δραστηριότητα, διακοπή του καπνίσματος), η φαρμακευτική αγωγή (ADA, 2016). Ενώ η ολοκληρωμένη ιατρική αξιολόγηση περιλαμβάνει την αρχική και συνεχή αξιολόγηση, την εκτίμηση των επιπλοκών, τη διαχείριση των συνθηκών συννοσηρότητας και την εμπλοκή του ασθενούς σε ολόκληρη τη διαδικασία (ADA, 2016). Για τον σκοπό αυτό απαιτείται μια ομάδα με εμπειρία στον διαβήτη, η οποία να συνεργάζεται (ADA, 2016). Η ομάδα αυτή θα πρέπει να αποτελείται από γιατρούς, νοσηλευτές, διαιτολόγους, οφθαλμιάτρους, ειδικούς άσκησης, φαρμακοποιούς, οδοντιάτρους, ποδιάτρους και επαγγελματίες ψυχικής υγείας (ADA, 2016). Παράλληλα τα άτομα με ΣΔ θα πρέπει να αναλαμβάνουν ενεργό ρόλο στη φροντίδα τους (ADA, 2016). Οι στόχοι και το πρόγραμμα της θεραπείας θα πρέπει να εξατομικεύονται υπολογίζοντας τις προτιμήσεις του ασθενούς και προσωπικά στοιχεία όπως η ηλικία, το πρόγραμμα και οι συνθήκες εργασίας ή σχολείου, οι διατροφικές συνήθειες, οι επιπλοκές του διαβήτη και το προσδόκιμο ζωής (ADA, 2016).

Η στρατηγική αντιμετώπισης του διαβητικού ασθενή πρέπει να ικανοποιεί τρεις βασικούς στόχους:

➤ Τον μακροχρόνιο γλυκαιμικό έλεγχο του ασθενή.

Ο έλεγχος της γλυκαιμικής εικόνας του ασθενούς γίνεται με τη μέτρηση της γλυκόζης του ασθενούς σε διάφορα χρονικά διαστήματα της ημέρας από τον ίδιο, καθώς και με τη μέτρηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (ΕΔΕ, 2013b). Είναι σημαντικό ο αυτοέλεγχος της γλυκόζης να γίνεται με σωστή τεχνική, ώστε τα αποτελέσματα των μετρήσεων να μπορούν να χρησιμοποιηθούν από τον ασθενή και τον γιατρό για τον καλύτερο έλεγχο της γλυκαιμίας (ΕΔΕ, 2013b). Με τον αυτοέλεγχο της γλυκόζης επιτυγχάνεται καλύτερη προσαρμογή των δόσεων ινσουλίνης και των ποσοτήτων υδατανθράκων που προσλαμβάνονται γενικά αλλά και σε ειδικές περιπτώσεις όπως η άσκηση και η υπογλυκαιμία (ΕΔΕ, 2013b). Η συχνότητα των μετρήσεων της γλυκόζης, καθώς και τα χρονικά σημεία εξατομικεύονται και εξαρτώνται από το θεραπευτικό σχήμα, τις τιμές γλυκόζης και τους καθοριζόμενους θεραπευτικούς στόχους (ΕΔΕ, 2013b).

➤ την αύξηση της σωματικής άσκησης και την υιοθέτηση από τον ασθενή ενός πιο υγιεινού τρόπου ζωής.

Η άσκηση αποτελεί σημαντικό κομμάτι στη διαχείριση του διαβήτη. Η τακτική άσκηση έχει φανεί πως βελτιώνει τον έλεγχο της γλυκόζης του αίματος, μειώνει τους καρδιαγγειακούς κινδύνους, συμβάλει στην απώλεια βάρους, και βελτιώνει την ποιότητα ζωής (ADA, 2015a; Dworatzek et al., 2013; ΕΔΕ, 2013b). Επιπλέον βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ, συμβάλει στη μείωση της αρτηριακής πίεσης (Dworatzek et al., 2013) και επιβραδύνει τη μείωση της κινητικότητας στα υπέρβαρα άτομα (ADA, 2015b). Μέτρια έως και υψηλά επίπεδα αερόβιας φυσικής δραστηριότητας και υψηλότερα επίπεδα καρδιοαναπνευστικής αντοχής σχετίζονται με σημαντικές μειώσεις στη νοσηρότητα και θνησιμότητα σε άντρες και γυναίκες με ΣΔ τύπου 1 και 2 (Sigal et al., 2013). Επίσης έχει φανεί σε παρεμβάσεις με δομημένη άσκηση διάρκειας οκτώ εβδομάδων τουλάχιστον, μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης 0,66% κατά μέσο όρο σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 ακόμα και χωρίς σημαντική αλλαγή στο BMI τους. Υψηλότερα επίπεδα έντασης στην άσκηση σχετίζονται με μεγαλύτερη βελτίωση στην γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη. Σε ότι αφορά τα άτομα με ΣΔ τύπου 1 η συστηματική φυσική δραστηριότητα προσφέρει πλεονεκτήματα όπως αυξημένη καρδιαγγειακή ικανότητα, μυϊκή δύναμη και βελτιωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη (ADA, 2015b). Συγκεκριμένα ο American Diabetic Association συστήνει για τα παιδιά με ΣΔ ή προδιαβήτη τουλάχιστον 60 λεπτά φυσικής δραστηριότητας κάθε μέρα, από τις οποίες τουλάχιστον 3 να περιλαμβάνουν έντονης έντασης αεροβική, ασκήσεις ενδυνάμωσης μυών και ασκήσεις ενδυνάμωσης οστών (ADA, 2015b). Για τους ενήλικες συστήνεται είτε τουλάχιστον 150 λεπτά την εβδομάδα μέτριας έντασης αεροβική άσκηση (50-70% μέγιστο καρδιακό ρυθμό), κατανεμημένη τουλάχιστον σε τρεις μέρες με μεσοδιάστημα αποχής όχι πάνω από δύο διαδοχικές ημέρες, είτε 75 λεπτά έντονης έντασης αεροβική είτε ισοδύναμο συνδυασμό και των δύο (ADA, 2015a; Sigal et al., 2013; ΕΔΕ, 2013b). Επιπλέον εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις οι ενήλικες με ΣΔ τύπου 2 πρέπει να ενθαρρύνονται να κάνουν ασκήσεις αντίστασης τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα (ADA, 2015a; Sigal et al., 2013). Όλα τα άτομα θα πρέπει να

μειώσουν τον χρόνο που κάθονται, διασπώντας τις παρατεταμένες καθιστικές περιόδους (>90 λεπτά) (ADA, 2015a; Sigal et al., 2013).

Η διατροφή αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της θεραπείας και αυτοδιαχείρισης του ΣΔ (Dworatzek et al.2013Dyson et al.,2011).Ο American Diabetic Association αναγνωρίζει τον καθοριστικό αυτό ρόλο που έχει η διατροφή και συνιστά την ενεργό συμμετοχή κάθε διαβητικού ατόμου στην αυτό-διαχείριση, την εκπαίδευση και τον σχεδιασμό της θεραπείας με τον φορέα υγειονομικής περίθαλψης του, με σκοπό την από κοινού ανάπτυξη ενός εξατομικευμένου προγράμματος διατροφής (ADA, 2015a). Είναι καλά τεκμηριωμένο πως η διατροφική θεραπεία μπορεί να βελτιώσει τον γλυκαιμικό έλεγχο μειώνοντας τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης από 1% έως 2%, ενώ μπορεί να βελτιώσει περεταίρω τις κλινικές και μεταβολικές συνέπειες όταν συνδυάζεται με επιπλέον ενέργειες διαβητικής φροντίδας (Dworatzek et al., 2013).

➤ την εξάλειψη των παραγόντων που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης των χρόνιων επιπλοκών του διαβήτη (πχ τη διακοπή του καπνίσματος,έλεγχος αρτηριακής πίεσης και επιπέδων χοληστερόλης),μεσω φαρμακευτικής θεραπείας.

Αφότου γίνει η διάγνωση για ΣΔ θέτονται στόχοι για τη ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος του ασθενούς και πιο συγκεκριμένα για την αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας (ΕΔΕ, 2013b). Η δίαιτα και η άσκηση είναι απαραίτητες για τον σκοπό αυτό και μπορούν να αποτελέσουν αποκλειστική θεραπεία σε άτομα με ΣΔ τύπου 2, εφόσον ο ασθενής είναι πρόθυμος να τηρήσει τις οδηγίες για αλλαγή του τρόπου ζωής (ΕΔΕ, 2013b). Σε περίπτωση που ο ασθενής δεν συμμορφώνεται επαρκώς ή σε περίπτωση που η θεραπευτική ομάδα κρίνει ότι είναι απαραίτητο χορηγείται παράλληλα μετορμίνη (ΕΔΕ, 2013b). Σε περίπτωση που οι τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης είναι αυξημένες χορηγείται δεύτερο φάρμακο ή/ και ινσουλίνη (ΕΔΕ, 2013b). Σε ότι αφορά στα άτομα με ΣΔ τύπου 1, εξαιτίας της παντελούς έλλειψης ενδογενούς ινσουλίνης χορηγείται άμεσα ινσουλίνη, ώστε να ρυθμιστεί κατάλληλα η γλυκόζη αίματος (ΕΔΕ, 2013b). Οι περισσότεροι ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 πρέπει να αντιμετωπίζονται με πολλαπλές δόσεις ενέσεων ινσουλίνης (3 έως 4 ενέσεις ανά ημέρα βασικής και γευματικής ινσουλίνης) ή συνεχή υποδόρια έγχυση ινσουλίνης (ADA, 2016).

Οι περισσότεροι ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 πρέπει να αντιμετωπίζονται με πολλαπλές δόσεις ενέσεων ινσουλίνης (3 έως 4 ενέσεις ανά ημέρα βασικής και γευματικής ινσουλίνης) ή συνεχή υποδόρια έγχυση ινσουλίνης (ADA, 2016). Στα σχήματα πολλαπλών ενέσεων χρησιμοποιούνται σκευάσματα μέσης και μακράς δράσης ινσουλίνης, ώστε να επιτευχθεί η βασική ινσουλιναιμία (ΕΔΕ, 2013 Κατ. ΟΔ.). Τα μακράς δράσης χορηγούνται οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, αλλά κυρίως το βράδυ, ενώ τα μέσης το βράδυ (ΕΔΕ, 2013b). Τα τρία κύρια γεύματα καλύπτονται με τη χορήγηση ταχείας δράσης ινσουλίνης, η οποία χρησιμοποιείται και σε περιπτώσεις εξαιρετικά αυξημένων τιμών γλυκόζης (ΕΔΕ, 2013b). Η δόση της ταχείας δράσης ινσουλίνης αναπροσαρμόζεται ανάλογα με την προβλεπόμενη πρόσληψη υδατανθράκων, τις μετρήσεις της γλυκόζης του αίματος της προηγούμενης μέρας, καθώς και τις τιμές σακχάρου πριν την κατανάλωση του γεύματος (ΕΔΕ, 2013b).

## ***Ινσουλίνη***

Πριν από την ανακάλυψη της ινσουλίνης (Banting και Best το 1992) οι περισσότεροι διαβητικοί τύπου 1 κατέληγαν από κετοξέωση μέσα σε 6 μήνες. Η αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα από τις χρόνιες επιπλοκές (μικρο- και μακρο-αγγειοπάθεια) αποτελεί σήμερα το μέγιστο πρόβλημα των διαβητικών. Η επιμήκυνση της επιβίωσης και η αποτυχία της ιδανικής μεταβολικής ρύθμισης αποτελούν τις βασικές αιτίες. Στόχος της ινσουλινοθεραπείας, παρά τις δυσκολίες είναι η όσο το δυνατόν προς τα φυσιολογικά πρότυπα, μεταβολική ρύθμιση. Για τον σκοπό αυτό θα πρέπει να γίνει η κατάλληλη επιλογή του τύπου της ινσουλίνης για κάθε έναν ασθενή. Οι τύποι ινσουλίνης που χρησιμοποιούνται, ταξινομούνται σύμφωνα με τον χρόνο έναρξης και τη διάρκεια της δράσης τους. Τύποι ινσουλίνης παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 2: Τύποι Ινσουλίνης    Τύποι Ινσουλίνης    Τύποι Έναρξη Δράση (ώρες)  
Μέγιστη

Διάρκεια

Ταχείας δράσης 0.25-1 2-4 5-8 Ενδιάμεσης δράσης 2-4 6-10 8-12 Βραδείας 3-4 14-20  
24-36

Απόλυτη ένδειξη ινσουλινοθεραπείας αποτελεί ο ΣΔ τύπου 1, ο οποίος ως γνωστόν χαρακτηρίζεται από πλήρη έλλειψη ενδογενούς ινσουλίνης, με σκοπό την προφύλαξη από κετοξέωση, την απαλλαγή από συμπτώματα, τη διατήρηση ιδανικού σωματικού βάρους και τη βοήθεια στην προφύλαξη από διάφορες επιπλοκές και ιδιαίτερα τις λοιμώξεις (δέρματος, γεννητικών οργάνων, ουροποιητικού), καθώς και ο διαβήτη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Στις σχετικές ενδείξεις συμπεριλαμβάνονται οι λοιμώξεις, οι χειρουργικές επεμβάσεις, η ηπατική ανεπάρκεια, η νεφρική ανεπάρκεια και βέβαια ο ΣΔ τύπου 2 επί αστοχίας των υπογλυκαιμικών δισκίων<sup>19</sup>.

## ***Υπογλυκαιμικά Δισκία***

Σε αρκετούς διαβητικούς τύπου 2, η δίαιτα, η απώλεια βάρους και η άσκηση είναι ικανά να ελέγξουν τη νόσο. Μερικοί όμως ασθενείς δεν μπορούν να ρυθμισθούν ικανοποιητικά, οπότε χρειάζονται προσθήκη υπογλυκαιμικών δισκίων.

Οι σουλφονουλιδίες είναι πολύ αποτελεσματικοί παράγοντες που μειώνουν τη γλυκόζη του αίματος και είναι σχετικά φθηνά φάρμακα.

Στα τέλη της δεκαετίας του 1970, οι σουλφονουλιδίες μετά από μια μεγάλη περίοδο περιορισμού της χρήσης τους συνεπεία των αποτελεσμάτων της μελέτης του University Group Diabetes Program, που φάνηκε αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα σχετιζόμενη με την τολβουταμίδη, η οποία ανήκει στην κατηγορία πρώτης γενεάς σουλφονουλιδίες και είναι η ασθενέστερη σουλφονουλιδία, άρχισαν και πάλι να χρησιμοποιούνται ευρέως με την κυκλοφορία της δεύτερης γενεάς σουλφονουλιδίες, οι οποίες είναι 100-150 φορές πιο ισχυρές από την τολβουταμίδη. Σήμερα υπολογίζεται ότι καλύπτουν το 75% της αγοράς των από του στόματος υπογλυκαιμικών παραγόντων.

Ένδειξη αποτελεί ο ΣΔ τύπου 2, όχι ιδιαίτερα παχύσαρκοι, που εξακολουθούν να έχουν παθολογικές τιμές σακχάρου αίματος μετά από περίοδο τουλάχιστον 4 εβδομάδων προσπάθειας ρύθμισης με άσκηση, απώλεια βάρους και δίαιτα. Ενώ αντένδειξη αποτελούν ο ΣΔ τύπου 1, η αλλεργία στις σουλφονουλιδίες ή σε κάποιο από τα συστατικά των δισκίων, η εγκυμοσύνη, η γαλουχία, η ηπατική και η νεφρική

ανεπάρκεια, καθώς επίσης και οι καταστάσεις stress μειώνουν την αποτελεσματικότητά τους.

# **Κεφάλαιο 2**

Διαβητικό πόδι



## 2.1 Ορισμός

Το 2019, μπορεί να ειπωθεί ότι το διαβητικό πόδι δεν είναι πλέον η “Σταχτοπούτα” των διαβητικών επιπλοκών. Πριν από τριάντα χρόνια, υπήρξε ελάχιστη έρευνα που βασίστηκε σε τεκμηριωμένα στοιχεία για το διαβητικό πόδι και δεν υπήρξαν διεθνείς συναντήσεις που να ασχολούνται με αυτό το θέμα. Από τότε, οι διετείς συνεδριάσεις του Diabetic Foot ξεκίνησαν το 1986, η Αμερικανική Ένωση Διαβήτη ίδρυσε το Συμβούλιο για τα πόδια το 1987 και η Ευρωπαϊκή Ένωση για τη μελέτη του διαβήτη ίδρυσε ομάδα μελέτης ποδιών το 1998. Το πρώτο Διεθνές Συμπόσιο για το διαβητικό πόδι συγκλήθηκε το 1991 και σύντομα ακολούθησε η ίδρυση της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το διαβητικό πόδι, η οποία παρήγαγε χρήσιμες κατευθυντήριες γραμμές σε διάφορους τομείς έρευνας και διαχείρισης προβλημάτων διαβητικού ποδιού.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization) και τη Διεθνή Ομάδα Εργασίας για το διαβητικό πόδι (International Working Group on the Diabetic Foot), ως διαβητικό πόδι, ορίζεται το πόδι των ασθενών που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη και χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση εξελκώσεων, λοιμώξεων και την καταστροφή των εν τω βάθει ιστών. Το διαβητικό πόδι συνοδεύεται από νευρολογικές διαταραχές καθώς και από ποικίλου βαθμού περιφερική αρτηριακή νόσο των κάτω άκρων.

## 2.2 Επιδημιολογία

Το “διαβητικό πόδι” ως ορισμός καλύπτει μία πολυπαραγοντική κλινική κατάσταση. Σύμφωνα με τα πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα, ο διαβήτης είναι μια από τις πιο συχνές ασθένειες και σε πολλές αναπτυσσόμενες και πρόσφατα βιομηχανοποιημένες χώρες, η επιδημία αυξάνεται με ταχύτατους ρυθμούς. Τα κύρια προβλήματα για τους διαβητικούς σχετίζονται με χρόνιες επιπλοκές της νόσου. Μεταξύ των επιπλοκών του διαβήτη, το διαβητικό πόδι αποκτά νέα σημασία, διότι συνεπάγεται για τους διαβητικούς τον υψηλότερο αριθμό εισαγωγών στο νοσοκομείο και σημαντικό κόστος. Στην πραγματικότητα, περίπου το 15% των διαβητικών θα βιώσει στη ζωή τους ένα έλκος. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος για αυτούς τους ασθενείς είναι ο ακρωτηριασμός. Σύμφωνα με αρκετές μελέτες, περίπου το 25-50% των διαβητικών ασθενών λαμβάνουν άμεσο ακρωτηριασμό κατά τη στιγμή της πρώτης επίσκεψης λόγω της λοίμωξης. Συνολικά, εκτιμάται ότι περίπου το 50-70% όλων των ακρωτηριασμών κάτω άκρων οφείλονται στον διαβήτη. Ως εκ τούτου, ο διαβήτης είναι η κύρια αιτία μη τραυματικού ακρωτηριασμού του κάτω άκρου, με κίνδυνο για τους διαβητικούς ασθενείς ο ακρωτηριασμός να είναι 15 φορές υψηλότερος από τους μη διαβητικούς.

Υπολογίζεται ότι κάθε 30" κάποιος διαβητικός κάπου στον κόσμο χάνει τμήμα του ποδιού ή του άκρου εξαιτίας του διαβήτη. Αν λάβουμε υπόψη ότι σε 85% των ακρωτηριασμών προηγείται έλκος του ποδιού, ότι 15-25% των διαβητικών θα προσβληθούν από έλκος σε κάποια στιγμή της ζωής τους, ότι 15% όσων έχουν έλκος θα υποστεί ακρωτηριασμό και ότι οι διαβητικοί το 2025 θα ανέρχονται πιθανώς σε

330.000.000, γίνεται αντιληπτό πόσο επείγει να αναληφθεί συντονισμένη κλινική προσπάθεια, ώστε να μειωθεί η επίπτωση του διαβητικού ποδιού (Arelqvist et al., 2009).

### 2.3 Αιτιοπαθογένεια

Στην αιτιολογία και στην παθογένεια του διαβητικού ποδιού υπεισέρχονται πολλοί παράγοντες, οι οποίοι οδηγούν με τον τρόπο τους στη βλάβη. Η περιφερική αγγειοπάθεια και η διαβητική νευροπάθεια δρώντας ξεχωριστά κάθε μια ή και μαζί σε πολλές περιπτώσεις κατέχουν τον κυρίαρχο ρόλο στην αιτιοπαθογένεια του διαβητικού ποδιού. Αυτό όμως που θα μας φέρει αντιμέτωπους με μια τέτοια κλινική κατάσταση είναι το τραύμα. Ένα τραύμα μπορεί να προκληθεί από τον πλημμελή έλεγχο των διαβητικών ποδιών, από το ανορθόδοξο κόψιμο των νυχιών έως το ξυπόλυτο βάδισμα. Το τραύμα μαζί με την διαβητική νευροπάθεια και την περιφερική αγγειοπάθεια αποτελεί τις κύριες αιτίες της εξέλκωσης.

Τα έλκη ποδός προκαλούνται κυρίως από βλάβες του αγγειακού δικτύου των κάτω άκρων, αρτηριών ή/και φλεβών. Ο πιο κοινός τύπος χρόνιου έλκους, το έλκος ποδός ή διαβητικό πόδι, αποτελεί το 70% των χρόνιων ελκών. Το διαβητικό πόδι μπορεί να διακριθεί σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με την βλάβη που επικρατεί: 1) Το νευροπαθητικό πόδι, 2) το ισχαιμικό πόδι και 3) το νευροισχαιμικό πόδι.

Ανάλογα με την αιτιολογία τους τα διαβητικά έλκη διακρίνονται σε νευροπαθητικά, σε ισχαιμικά και σε μεικτά νευρο-ισχαιμικά, όταν συνυπάρχουν νευροπάθεια και ισχαιμία λόγω αρτηριοπάθειας (Τσατσούλης, 2015).

- Τα νευροπαθητικά έλκη δημιουργούνται σε περιοχές του πέλματος που δέχονται αυξημένες πιέσεις, όπως οι κεφαλές των μεταταρσίων και οι κορυφές των δακτύλων, καθώς και σε περιοχές με υπερκεράτωση ή τυλώδη ιστό. Στην περίπτωση αυτή οι σφύξεις των αρτηριών του ποδός είναι ψηλαφητές και το άκρο είναι ξηρό και θερμό. (Τσατσούλης, 2015)



Εικόνα 2. Νευροπαθητικό έλκος

(International Best Practice Guidelines: Wound Management in Diabetic Foot Ulcers. Wounds International, 2013. Available from [www.woundsinternational.com](http://www.woundsinternational.com))

- Τα αμιγώς ισχαιμικά έλκη είναι σπάνια και δημιουργούνται σε άτομα με ή

χωρίς διαβήτη λόγω περιφερικής αρτηριοπάθειας. Στην περίπτωση αυτή συνήθως συνυπάρχει διαλείπουσα χολότητα. Τα έλκη εντοπίζονται συνήθως στη ραχιαία και τις πλάγιες επιφάνειες του ποδιού και το άκρο είναι ψυχρό με μειωμένες ή αψηλάφητες αρτηρίες. (Τσατσούλης, 2015).



Εικόνα 3. Ισχαιμικό έλκος

(International Best Practice Guidelines: Wound Management in Diabetic Foot Ulcers. Wounds International. 2013. Available from: [www.woundsinternational.com](http://www.woundsinternational.com))

- Τα νευρο-ισχαιμικά έλκη συνδυάζουν στοιχεία και των δύο κατηγοριών. Εντοπίζονται συνήθως στην έσω επιφάνεια του μεγάλου δακτύλου και της κεφαλής του πρώτου μεταταρσίου, την έξω επιφάνεια του πέμπτου μεταταρσίου και την πτέρνα. Τα έλκη αυτά συνήθως είναι επώδυνα και η βάση τους νεκρωτική (Τσατσούλης, 2015).



Εικόνα 4. Νευρο-ισχαιμικό έλκος

(International Best Practice Guidelines: Wound Management in Diabetic Foot Ulcers. Wounds International. 2013. Available from: [www.woundsinternational.com](http://www.woundsinternational.com))

## 2.4 Ταξινόμηση

Ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη αυξάνεται σε επιδημικές αναλογίες παγκοσμίως. Από τις πολλές επιπλοκές που επηρεάζουν το άτομο με διαβήτη, καμία δεν είναι πιο καταστροφική από εκείνες που αφορούν το πόδι. Η συχνότητα των επιπλοκών του διαβητικού ποδιού αυξάνεται στις αναπτυσσόμενες χώρες καθώς η ασθένεια συχνά παραμελείται τόσο από τους ασθενείς όσο και από τους γιατρούς.

Διάφορες ταξινομήσεις έχουν χρησιμοποιηθεί τα τελευταία 30 χρόνια για να περιγράψουν τις διαβητικές βλάβες ποδιών. Το Wagner's και το Πανεπιστήμιο του Τέξας είναι δύο καθιερωμένες ταξινομήσεις. Ωστόσο, οι περισσότερες από αυτές τις ταξινομήσεις είναι δύσκολο να κατανοηθούν και δεν περιλαμβάνουν διάφορες συνήθεις επιπλοκές του διαβητικού ποδιού.

Προτείνεται μία νέα ταξινόμηση των επιπλοκών του διαβητικού ποδιού που είναι εύκολο να θυμηθεί και περιλαμβάνει όλες τις συνήθεις επιπλοκές του διαβητικού ποδιού. Αυτό το σύστημα ταξινόμησης μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο διδασκαλίας για τη διάδοση των γνώσεων σχετικά με τις επιπλοκές του διαβητικού ποδιού μεταξύ διάφορων επαγγελματιών του τομέα της υγείας, ιδίως στις αναπτυσσόμενες χώρες. (The Journal of Diabetic Foot Complications 2012; Volume 4, Issue 1, No.1, Pages 1-5).

Εν κατακλείδι, ένα σύστημα ταξινόμησης πρέπει να θεωρείται ως διαγνωστική γλώσσα. Στην ιδανική περίπτωση, αυτή η γλώσσα θα πρέπει να χρησιμοποιείται από ένα μεγάλο, ποικίλο πληθυσμό κλινικών για να καθοδηγήσει τη θεραπεία και τελικά να προβλέψει το αποτέλεσμα. Το έλκος του διαβητικού ποδιού είναι ευρέως γνωστό ότι αποτελεί τον κύριο παράγοντα κατακρήμνισης των ακρωτηριασμών κάτω άκρων. Η περιγραφή και η ταξινόμησή του είναι το πρώτο βήμα προς την ευρεία τυποποίηση της θεραπείας και της πρόληψης.

## 2.5 Απεικονιστικός έλεγχος- κλινική εξέταση

Οι συνέπειες ενός ακρωτηριασμού είναι πολλαπλές, τόσο για το ίδιο το άτομο, όσο για το άμεσο οικογενειακό περιβάλλον αλλά και την ίδια την πολιτεία με υψηλό κόστος νοσηλείας και αποκατάστασης, ανικανότητα για εργασία και πρόωρη συνταξιοδότηση.

Επομένως, η ανάγκη για την πρόληψη, την έγκαιρη διάγνωση, την κατάδειξη των επιπλοκών και τη σωστή αντιμετώπιση στα πρώιμα στάδια είναι επιτακτική. Προς αυτή την κατεύθυνση προσανατολίζεται και η απεικόνιση ως ένα βασικό τμήμα της διαγνωστικής προσέγγισης της νόσου, ειδικά με την χρήση προηγμένων μεθόδων εξέτασης.

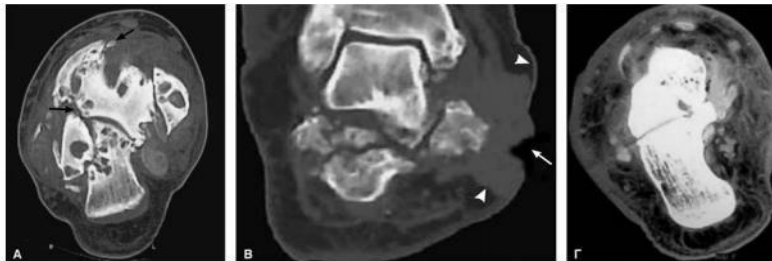
✓ *Απεικονιστικός έλεγχος του έλκους*

Πρέπει να γίνεται απεικονιστικός έλεγχος με :

➤ **Απλή ακτινογραφία:** Πραγματοποιείται για τη διαπίστωση παραμορφώσεων, οστεολυτικών εστιών, αέρα στα μαλακά μέρη ενδεικτικού λοίμωξης αρθροπαθειών και καταγμάτων που δεν διαπιστώνονται κλινικά λόγω υπαισθησίας των άκρων. (Μεταξάς και συν., 2012).



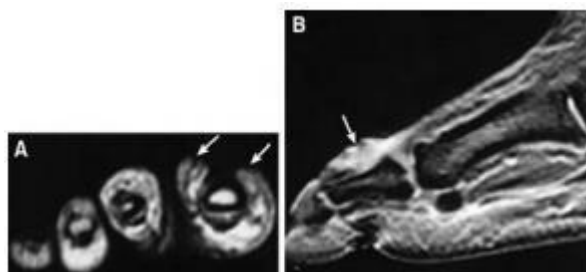
➤ **Υπολογιστική τομογραφία:** Είναι πιο ευαίσθητη από την απλή ακτινογραφία στην ανάδειξη σημείων υπέρ οστεομυελίτιδας, αποτυγχάνει όμως να την αναδείξει σε πρώιμα στάδια (συνήθως δεν θετικοποιείται σε λιγότερο από 1 εβδομάδα). Επίσης δεν μπορεί να διακρίνει τη νευροπαθητική αρθροπάθεια από τις επιπτώσεις μιας χρόνιας φλεγμονής. Η υπολογιστική τομογραφία με έγχυση σκιαγραφικού μπορεί να εντοπίσει ένα απόστημα, οστικό ή των μαλακών μορίων. Η εντόπιση του αποστήματος μπορεί να διαφοροποιήσει τη θεραπεία. Παρόλα αυτά, δεν έχει τη δυνατότητα να διαφοροδιαγνώσει βλάβες που σχετίζονται με επιμόλυνση, οίδημα, ίνωση ή σχηματισμό κοκκιωματώδους ιστού (Μεταξάς και συν., 2012).



➤ **Υπερηχοτομογράφημα:** Είναι κατάλληλη μέθοδος για την εκτίμηση των επιφανειακών μαλακών μορίων και για παρακέντηση -με καθοδήγηση- των συλλογών. Τα αποστήματα των μαλακών μορίων φαίνονται ως υποηχοϊκές συλλογές. (Μεταξάς και συν., 2012).



➤ **Μαγνητική Τομογραφία:** Είναι η μέθοδος εκλογής για την εξέταση του διαβητικού ποδιού, λόγω καλύτερης απεικόνισης των οστών, μαλακών μορίων και αγγείων με σημαντικότερα ευρήματα στο οίδημα και τη φλεγμονή. Είναι σημαντική εξέταση για διάγνωση βαθέων αποστημάτων, ρήξη τενόντων και σηπτική αρθρίτιδα. Συνήθως μπορεί να θέσει τη διάγνωση της οστεομυελίτιδας από 4η-6η ημέρα, αλλά πρώιμα ευρήματα μπορεί να υπάρξουν από 24-48 πρώτες ώρες (Μεταξάς και συν., 2012).



➤ **Σπινθηρογράφημα:** Πραγματοποιείται για την διάγνωση οστεομυελίτιδας, για την ανάδειξη φλεγμονής σε κλινική υπόνοια οστεομυελίτιδας και για την εκτίμηση της απάντησης στην θεραπεία.

### ✓ Κλινική εξέταση του έλκους

Με αποστειρωμένο τρόπο πραγματοποιείται η αξιολόγηση του έλκους ως προς τη θέση, το μέγεθος, το σχήμα, το βάθος, η βάση και τα περιθώρια του έλκους. Η παρουσία του κοκκιώδους ιστού πρέπει να εξετάζεται για να για να προσδιοριστεί επακόλουθη διαχείριση. Η διάγνωση λοίμωξης των μαλακών ιστών σε ασθενείς με διαβήτη είναι μερικές φορές δύσκολη, καθώς τα σημεία φλεγμονής του υπερκείμενου έλκους μπορεί να απουσιάζουν. Η μόλυνση έχει διαγνωστεί κυρίως ότι βασίζεται στην παρουσία των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων, όπως ερυθρότητα, θερμότητα, ευαισθησία, πυώδεις εκκρίσεις και πυρετό (Singh et al., 2013).

## 2.6 Κόστος

Το κόστος για την φροντίδα των διαβητικών ασθενών με έλκος στα κάτω άκρα είναι ένα σημαντικό οικονομικό βάρος συγκριτικά με την διαχείριση του διαβήτη από κάποιον που δεν έχει εξέλκωση. Οι οικονομικοί παράγοντες θα διαδραματίζουν ένα συνεχώς αυξανόμενο ρόλο γιατί οι πληρωτές των θεραπειών (ασφαλιστικά ταμεία κ.ά.) δεν θα μπορούν να αποζημιώσουν όλες τις θεραπείες που χρειάζονται για την αντιμετώπιση των χρόνιων ελκών. Το οικονομικό κόστος που επιφέρει ο ακρωτηριασμός των κάτω άκρων είναι ιδιαίτερα σημαντικό, καθώς συνυπολογίζεται η νοσηλεία, το πρόγραμμα αποκατάστασης και μία συνεχώς αυξανόμενη ανάγκη φροντίδας στο σπίτι και για κοινωνικές υπηρεσίες.

Στο κόστος του ακρωτηριασμού που σχετίζεται με τον διαβήτη, πέραν του ατομικού, πρέπει να προστεθεί και το επιπλέον κοινωνικό κόστος αναφορικά με την μείωση της ποιότητας ζωής, τον πόνο και το άλγος των οικογενειών και του ευρύτερου κοινωνικού περιβάλλοντος των ατόμων με διαβήτη. Τα παραπάνω πρέπει να γίνουν κατανοητά και από τους διαμορφωτές της πολιτικής για την υγεία, τόσο για την πληρέστερη ενημέρωση τους όσο και για την βοήθεια που μπορούν να προσφέρουν

στο σχεδιασμό των βέλτιστων πολιτικών για την πρόληψη και αντιμετώπιση του διαβήτη.

Το κόστος αυξάνεται αναλόγως με τη σοβαρότητα της κατάστασης. Συγκριτικά με τους διαβητικούς που δεν έχουν υποστεί ακρωτηριασμό, το κόστος σε όσους ακρωτηριάστηκαν είναι 5,4 φορές μεγαλύτερο τον πρώτο χρόνο μετά το επεισόδιο και 2,8 φορές μεγαλύτερο το δεύτερο έτος. Το κόστος αγωγής για τους ακρωτηριασμούς υψηλότερου επιπέδου (highest-grade) είναι 8 φορές υψηλότερο από ότι εκείνων των χαμηλότερων επιπέδων (low-grade). Όσοι διαβητικοί έχουν προχωρήσει σε ακρωτηριασμό, επισκέπτονται συχνότερα τα τμήματα επειγόντων περιστατικών, νοσηλεύεται συχνότερα και με μεγαλύτερη διάρκεια. Η εφαρμογή διεπιστημονικών ομαδικών προσεγγίσεων στην διαχείριση των ακρωτηριασμών λόγω διαβήτη, σε μία γεωγραφική περιοχή ή κάποιο συγκεκριμένο σύστημα υγείας, μειώνει μακροπρόθεσμα τα ποσοστά τους από 82% έως 62%. Οι προσπάθειες σωτηρίας των άκρων μπορούν να συμπεριλαμβάνουν επιθετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις όπως οι διαδικασίες επαναγγείωσης (revascularization procedures) και προηγμένες μέθοδοι επούλωσης των ελκών. Παρότι αυτές οι διαδικασίες είναι δαπανηρές, η ομαδική προσέγγιση, σταδιακά, οδηγεί σε βελτιωμένα προγράμματα προ συμπτωματικού ελέγχου και πρόληψης καθώς και σε πρωιμότερες επεμβάσεις, μειώνοντας σε βάθος χρόνου τα συνολικά κόστη.

Ως άμεσα κόστη νοούνται και η νοσοκομειακή και η εξωνοσοκομειακή φροντίδα (επισκέψεις σε γραφεία ιατρών, επισκέψεις στα επείγοντα περιστατικά, επισκέψεις στα εξωτερικά ιατρεία των νοσοκομείων, επισκέψεις ιατρών κατ' οίκον, συνταγογράφηση). Την μερίδα του λέοντος στα άμεσα ιατρικά κόστη κατέχουν οι συνταγογραφήσεις, ενώ ηλικιακά τα άτομα άνω των 65 ετών είναι εκείνα που κατέχουν την πρώτη θέση στο κατά κεφαλήν οικονομικό μέγεθος του κόστους. Συγκεκριμένα, για τους διαβητικούς που έχουν προβλήματα στα κάτω άκρα, οι επισκέψεις στον ποδίατρο κόστισαν συνολικά \$212 εκ. (πάνω από τα μισά, τα 108 εκ. δαπανήθηκαν για ασθενείς άνω των 65 ετών).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα έμμεσα κόστη που σχετίζονται με την ασθένεια του διαβήτη και την μείωση της παραγωγικότητας, τα οποία δεν μπορούν να υπολογιστούν με ακρίβεια.

Πιο συγκεκριμένα αυτά είναι:

➤ Η απουσία (absenteeism), δηλαδή ο αριθμός των ημερών που λόγω κακής κατάστασης της υγείας του ατόμου δεν πηγαίνει στην εργασία του. Τα ερευνητικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι οι πάσχοντες από διαβήτη λείπουν συχνότερα, κατά μέσο όρο τριών εργάσιμων ημερών από ότι οι συνάδελφοί τους.

➤ Η παρουσία με μειωμένη αποδοτικότητα (Presenteeism). Ορίζεται ως μειωμένη παραγωγικότητα ενώ κάποιος είναι στην εργασία του. Υπολογίζεται, με αρκετές επιφυλάξεις, σε ένα ποσοστό 6,6% περισσότερη σε διαβητικούς παρά σε μη-διαβητικούς.

➤ Ανικανότητα για εργασία. Σχετίζεται με την μακροχρόνια ανικανότητα και εδώ εμπίπτει το μεγαλύτερο ποσοστό των ακρωτηριασμένων ασθενών. Ο ακρωτηριασμός μπορεί να κάνει τον ασθενή να μην μπορεί να είναι ενταγμένος στο εργατικό δυναμικό. Επίσης, αποτελεί και το κομμάτι του έμμεσου κόστους με το μεγαλύτερο ποσοστό (\$21.6 δις)

Για τον σακχαρώδη διαβήτη και των επιπλοκών του έχει εκπονηθεί το 2012 Εθνικό Σχέδιο Δράσης για την πρόληψή του με κύριους στόχους τη μείωση του επιπολασμού της παχυσαρκίας, την ενημέρωση του πληθυσμού σε θέματα υγιεινής διατροφής, μείωσης του καπνίσματος και αύξησης της φυσικής δραστηριότητας (με τη δημιουργία υποδομών αθλο-παιδιών), την ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας για



θέματα πρόληψης και την διευκόλυνση πρόσβασης του κοινού σε δομές προκειμένου να ενημερωθούν για την πρόληψη και τη διεξαγωγή προληπτικών υγειονομικών ελέγχων. Οι βασικές αρχές, βάσει των οποίων διαμορφώνονται οι προτεινόμενες δράσεις, είναι οι εξής:

**Πίνακας 14** Συνολικός προϋπολογισμός του Εθνικού Σχεδίου Δράσης ανά άξονα

ΑΞΟΝΑΣ	ΔΡΑΣΗ	ΚΟΣΤΟΣ
ΑΞΟΝΑΣ I	Ενημέρωση και ευαισθητοποίηση του πληθυσμού	7.331.551
ΑΞΟΝΑΣ II	Εκπαίδευση (εργαζομένων στις υπηρεσίες υγείας, στελεχών Πρωτοβάθμιας - Δευτεροβάθμιας Εκπαίδευσης) - Τεκμηρίωση	6.120.674
ΑΞΟΝΑΣ III	Βελτίωση και έλεγχος δομών υγείας για το διαβήτη	17.325.190
ΑΞΟΝΑΣ IV	Καταγραφή και Ανάπτυξη	2.917.899
	ΓΕΝΙΚΟ ΣΥΝΟΛΟ:	33.695.314

Πηγή: Εθνικό Σχέδιο Δράσης για την πρόληψη του σακχαρώδους διαβήτη και των επιπλοκών του (<http://www.hndc.gr>).

Σύμφωνα με τον ιατρική ιστοσελίδα [www.iatronet.gr](http://www.iatronet.gr) για το διαβητικό πόδι, το ποσοστό εξέλκωσης ανέρχεται στο 4,8% (σε απόλυτους αριθμούς 40.000 – 50.000 άτομα) τα οποία δυνητικά κινδυνεύουν από κάποιας μορφής ακρωτηριασμό. Πιο συγκεκριμένα, νευροπάθεια παρατηρείται στο 30% των ασθενών (περίπου 250.000 – 300.000 άτομα ενώ αρτηριοπάθεια στο 15% (100.000 – 150.000 άτομα). Ο ετήσιος αριθμός ακρωτηριασμών κάτω άκρων στην Ελλάδα ανέρχεται στους 2.000 – 3.000. Βεβαίως, η φροντίδα του διαβητικού ποδιού και οι ακρωτηριασμοί επιβαρύνουν εξαιρετικά και τα ταμεία, πέραν των λοιπών κοινωνικών και προσωπικών επιπτώσεων. Το άμεσο ετήσιο κόστος ανά ασθενή υπολογίζεται περίπου στα 6.143 ευρώ (ο καθορισμός του έμμεσου κόστους λόγω της μειωμένης ικανότητας για εργασία, μειωμένη παραγωγικότητα κλπ είναι πολύ δύσκολο να καθοριστεί). Το μέγεθος αυτού του ποσού γίνεται κατανοητό με την σύγκριση με έναν διαβητικό χωρίς πρόβλημα στα κάτω άκρα το οποίο ανέρχεται στα 1.299 ευρώ. Το ετήσιο συνολικό κόστος για τα έλκη ανέρχεται στα 300 εκ. ευρώ περίπου, με κόστος για κάθε ακρωτηριασμό κάτω από το γόνατο να κυμαίνεται από 30.000 – 60.000 ευρώ.

## 2.7 Πρόληψη και θεραπεία

Ο σακχαρώδης διαβήτης συνδέεται με μια σειρά μακροαγγειακών και μικροαγγειακών αλλαγών που μπορούν να εκδηλωθούν ως ένα ευρύ φάσμα επιπλοκών. Τα έλκη των ποδιών επηρεάζουν το 2-4% των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη. Οι παράγοντες κινδύνου για βλάβες στα πόδια περιλαμβάνουν περιφερική και αυτόνομη νευροπάθεια, αγγειακή νόσο και προηγούμενο έλκος ποδιών, καθώς και



άλλες μικροαγγειακές επιπλοκές,όπως αμφιβληστροειδοπάθεια και νεφρική νόσο τελικού σταδίου.Το έλκος είναι το αποτέλεσμα ενός συνδυασμού συστατικών τα οποία από κοινού οδηγούν σε διάσπαση των ιστών.Οι συχνότερα υπάρχουσες αιτιώδεις οδοί για την ανάπτυξη έλκους ποδιού περιλαμβάνουν περιφερική νευροπάθεια και αγγειακή νόσο, παραμόρφωση πόνου ή τραύμα.Η περιφερική αγγειακή νόσος συχνά δεν διαγνωρίζεται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη μέχρις ότου η απώλεια ιστού είναι εμφανής,συνήθως με τη μορφή έλκους.Η ταυτοποίηση των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εξέλκωσης είναι σημαντική και μπορεί να επιτευχθεί μέσω ετήσιας διαλογής ποδιών με επακόλουθες πολυεπιστημονικές επεμβάσεις στα πόδια.Η κατανόηση των παραγόντων που τοποθετούν τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη σε υψηλό κίνδυνο εξελκώσεων,καθώς και η εκτίμηση των δεσμών μεταξύ των διαφόρων πτυχών της νόσου, είναι απαραίτητη για την πρόληψη και τη διαχείριση των επιπλοκών του διαβητικού ποδιού.

Το σύνδρομο διαβητικού ποδιού είναι μία επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη,που υποδηλώνει μια σοβαρή βλάβη στην ποιότητα ζωής των ασθενών σε προχωρημένα στάδια της νόσου.Η έγκαιρη ανίχνευση των κινδύνων και η κατάλληλη για το στάδιο επέμβαση είναι απαραίτητες για να αυξηθούν οι πιθανότητες διάσωσης των ποδιών.Οι παθοφυσιολογικές συνθήκες για τον σχηματισμό ενός συστήματος πρόληψης και οι κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας είναι σήμερα υποτιμημένες.Έως και το 80% των ακρωτηριασμών μπορεί να αποφευχθεί εάν ληφθούν εγκαίρως τα κατάλληλα θεραπευτικά βήματα σε ασθενείς με σύνδρομο διαβητικού ποδιού ως μέρος μιας πολυεπιστημονικής προσέγγισης. Με την κατάλληλη πρόληψη,ο αριθμός των ασθενών με διαβητικό πόδι καθώς και ο κίνδυνος επαναλαμβανόμενων ελκών μπορεί να μειωθεί.

Ως εκ τούτου,επιτακτικής ανάγκης είναι η εφαρμογή προληπτικών στρατηγικών περιλαμβανομένων,την ετήσια διάγνωση του διαβητικού ποδιού και την επεμβάση φροντίδας του διαβητικού ποδιού που διευκολύνονται μέσω μιας διεπιστημονικής ομάδας,ώστε να καθίσταται δυνατή η έγκαιρη αναγνώριση των διαβητικών ασθενών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο επιπλοκών του διαβητικού ποδιού.Ο Εθνικός Έλεγχος Φροντίδας Ποδιών του Διαβήτη ανέφερε σημαντικές διαφορές και ελλείψεις στη φροντίδα,με έμφαση στην αλλαγή της παροχής και ανάθεσης υγειονομικής περίθαλψης,τη βελτίωση της εκπαίδευσης των ασθενών και τη διαθεσιμότητα της πρόσβασης στην υγειονομική περίθαλψη και έμφαση στις προληπτικές στρατηγικές για τη μείωση των νοσημάτων και θνησιμότητα αυτής της εξουθενωτικής νόσου.

## Ειδικό μέρος

### Εισαγωγή

Ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη αυξάνει με επιδημικούς ρυθμούς παγκοσμίως, ιδιαίτερα δε ανησυχητική είναι η σταθερή αύξηση του τύπου 2 του σακχαρώδη διαβήτη μεταξύ νεαρών και παχύσαρκων ατόμων. Ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη σε ενήλικα άτομα παγκοσμίως από 4% το 1995 εκτιμάται ότι θα φτάσει στο 5,4% το 2025. Ο αριθμός των ενηλίκων διαβητικών ατόμων από 194 εκατομμύρια το 2003 αναμένεται να αυξηθεί σε 366 εκατομμύρια το 2030, λόγω της αύξησης του μέσου όρου ζωής και της αλλαγής των διατροφικών συνηθειών. Μεγαλύτερη αύξηση του διαβητικού πληθυσμού (κατά 170%) εκτιμάται ότι θα σημειωθεί στις αναπτυσσόμενες χώρες, στις οποίες μάλιστα η ηλικία των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 είναι μικρότερη από τις αναπτυγμένες χώρες.

Η αύξηση της συχνότητας της πάθησης σε συνδυασμό με την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης του διαβητικού πληθυσμού, λόγω των προόδων που έχουν σημειωθεί στην θεραπευτική αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της συχνότητας εμφάνισης χρόνιων επιπλοκών της πάθησης. Η παρουσία περιφερικής νευροπάθειας, σε συνδυασμό συχνά με περιφερική αγγειακή νόσο, έχει κυρίαρχο ρόλο στην παθογένεια του διαβητικού ποδιού. Οι επιπλοκές στα πόδια των διαβητικών ασθενών, όπως εξελκώσεις, λοιμώξεις, γάγγραινα και νευροπαθητική οστεοαρθροπάθεια, αποτελούν την συχνότερη αιτία νοσηλείας των διαβητικών ασθενών και ευθύνονται για τις περισσότερες περιπτώσεις μη τραυματικού ακρωτηριασμού των κάτω άκρων.

Εκτιμάται ότι 15%-25% των διαβητικών ασθενών εμφανίζει έλκος στα πόδια κατά την πορεία του σακχαρώδη διαβήτη και αρκετοί από αυτούς (από 3% ως 24% σε διάφορες μελέτες) θα υποβληθούν τελικά σε ακρωτηριασμό. Τα έλκη επούλκονται από μικροοργανισμούς δυνητικά παθογόνους και, αργά ή γρήγορα, επιμολύνονται με κίνδυνο διασποράς της λοίμωξης στα παρακείμενα οστά.

Η οστεομυελίτιδα στο διαβητικό πόδι δεν είναι σπάνια και στην πλειονότητα των περιπτώσεων οφείλεται σε απευθείας εξάπλωση της λοίμωξης από υπερκείμενο έλκος. Σε μεγάλη μελέτη διαβητικού πληθυσμού στις Η.Π.Α, βρέθηκε ότι περίπου 15% των διαβητικών ασθενών που παρουσιάζουν έλκη στα πόδια αναπτύσσουν τελικά οστεομυελίτιδα. Επειδή η επιπλοκή του έλκους με οστεομυελίτιδα συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ακρωτηριασμού, η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της είναι καθοριστικής σημασίας για την διάσωση του άκρου και την πρόγνωση του ασθενούς. Ανάπτυξη έλκους, το οποίο αργότερα επιμολύνεται, βρέθηκε ότι προηγείται στο 85% των περιπτώσεων μη τραυματικού ακρωτηριασμού του άκρου ποδός σε διαβητικούς ασθενείς.

Ο κίνδυνος ακρωτηριασμού είναι 15-40 φορές μεγαλύτερος σε διαβητικά άτομα συγκριτικά με τον μη διαβητικό πληθυσμό. Πιστεύεται ότι κάθε 30 δευτερόλεπτα ένα κάτω άκρο χάνεται ανά τον κόσμο λόγω κάποιας επιπλοκής του σακχαρώδη διαβήτη. Ο κυριότερος προγνωστικός παράγοντας για μελλοντικό ακρωτηριασμό θεωρείται η ύπαρξη ιστορικού προηγούμενου ακρωτηριασμού. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης νέου έλκους, το οποίο, με επακόλουθη επιμόλυνσή του, θα οδηγήσει σε νέο ακρωτηριασμό. Έτσι, εμφάνιση νέου έλκους παρατηρείται στο 34% των ασθενών ένα έτος μετά τον ακρωτηριασμό, ενώ το 70% των ασθενών έχει εμφανίσει νέο έλκος 5 χρόνια μετά τον ακρωτηριασμό. Το 1/3 των ασθενών που έχουν υποστεί ακρωτηριασμό, υφίσταται ακρωτηριασμό και στο άλλο πόδι εντός χρονικού διαστήματος 3 ετών, ενώ η θνητότητα 3-5 χρόνια μετά τον ακρωτηριασμό

υπερβαίνει το 50%.

Εκτιμάται ότι το διαβητικό πόδι θα αποτελέσει ακόμα σημαντικότερο πρόβλημα στο μέλλον, καθώς οι επιπλοκές του διαβήτη που συμβάλλουν στην παθογένεσή του, όπως η περιφερική νευροπάθεια και η αγγειοπάθεια, είναι παρούσες σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 10% των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 κατά τον χρόνο διάγνωσης του διαβήτη. Αν και όλες οι παθολογικές καταστάσεις στα πόδια των διαβητικών ασθενών δεν μπορούν να προληφθούν, πιστεύεται ότι είναι δυνατή η δραματική μείωση της συχνότητας και νοσηρότητάς τους μέσω συστηματικής προσέγγισης του διαβητικού ποδιού από ομάδα ειδικών, με στόχο την αναγνώριση των υψηλού κινδύνου για εμφάνιση έλκους ασθενών, καθώς και την έγκαιρη αντιμετώπιση των επιπλοκών.

Ιδιαίτερα, σημαντική είναι η έγκαιρη αναγνώριση της οστεομυελίτιδας στο διαβητικό πόδι, καθώς η παρουσία της αποτελεί ισχυρό προδιαθεσικό παράγοντα ακρωτηριασμού. Η άμεση έναρξη εντατικής αντιβιοτικής θεραπείας, πριν να συμβεί εκτεταμένη οστική καταστροφή και νέκρωση του οστού, έχει αποδειχθεί ότι μπορεί επιτυχώς να θεραπεύσει την εντοπισμένη λοίμωξη ώστε να αποφευχθεί ο ακρωτηριασμός. Δυστυχώς, στο επιπεπλεγμένο διαβητικό πόδι, η πρόιμη κλινική διάγνωση της οστεομυελίτιδας είναι δύσκολη. Η άτυπη κλινική της εμφάνιση μπορεί να παραπλανήσει ως προς την ακριβή έκταση της λοίμωξης, ενώ ιδιαίτερα δύσκολη είναι η αναγνώριση της οστεομυελίτιδας σε έδαφος νευροπαθητικής οστεοαρθροπάθειας, λόγω των ομοιοτήτων στην κλινική εικόνα των δύο καταστάσεων, οι οποίες άλλωστε μπορεί να συνυπάρχουν. Τα παραπάνω καθιστούν σημαντικό τον ρόλο της απεικόνισης στην έγκαιρη διάγνωση της οστεομυελίτιδας στο επιπεπλεγμένο διαβητικό πόδι, αλλά και στην επιβεβαίωση της κλινικής διάγνωσης, η οποία είναι εξίσου σημαντική για ασθενείς που πρόκειται να λάβουν παρατεταμένη αντιβιοτική θεραπεία.

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εντοπιστούν οι επιπλοκές στους άκρους πόδες διαβητικών ασθενών και να αξιολογηθούν οι απεικονιστικές μέθοδοι στη διαφορική διάγνωση.

**Ασθενείς-Μέθοδοι:** Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 45 διαβητικοί ασθενείς με κλινική υπόνοια οστεομυελίτιδας σε μια ή περισσότερες θέσεις των άκρων ποδών. Μελετήθηκαν συνολικά 54 κλινικά ύποπτες θέσεις πιθανής οστεομυελίτιδας στους παραπάνω ασθενείς, οι οποίες κατατάχθηκαν, ανάλογα με την εντόπιση τους, στο πρόσθιο τριτημόριο ή στο μέσο/οπίσθιο τριτημόριο του άκρου ποδός.

**Αποτελέσματα:** Σύμφωνα με τα κλινικά και απεικονιστικά κριτήρια του εκτέθηκαν στην παρούσα μελέτη η-κατά-θέση τελική διάγνωση για τους 45 διαβητικούς ασθενείς ήταν οστεομυελίτιδα σε διάφορες ανατομικές θέσεις των άκρων ποδών. Η τελική διάγνωση είναι συσχέτιση απεικονιστικών μελετών μεμονομένων η και συνδυασμός αυτών.

**Περιπτώσεις ασθενών-Συζήτηση:** Στην παρούσα εργασία μελετήθηκε το διαβητικό πόδι και η επάρκεια των απεικονιστικών μεθόδων βασιζόμενης κυρίως στο ρόλο της Πυρηνικής Ιατρικής στη διαφοροδιάγνωση της οστεομυελίτιδας στο επιτελέγμενο διαβητικό πόδι.

**Συμπεράσματα:** Η πρόωμη διάγνωση της οστεομυελίτιδας στο διαβητικό πόδι εξακολουθεί να αποτελεί σημαντικό πρόβλημα στην κλινική πράξη. Η συνύπαρξη φλεγμαινόντων ελκών, ακρωτηριασμών ή αρθροπάθειας Charcot, περιπλέκει την κλινική και απεικονιστική διάγνωση, ενώ η βιοψία οστού, δεν εφαρμόζεται ευρέως. Παρά την πληθώρα των διαθέσιμων μεθόδων, δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς τη βέλτιστη απεικονιστική προσέγγιση διάγνωσης της οστεομυελίτιδας στο διαβητικό πόδι.



# **Κεφάλαιο 3**

**Διαβητικό πόδι και απεικονιστική διαγνωστική  
προσέγγιση**

### 3.1

#### α) **Οστεομυελίτιδα**

##### **Ορισμός**→

Οστεομυελίτιδα ορίζεται ως η λοίμωξη του οστού, η οποία προκαλείται συνήθως από βακτήρια, αν και μύκητες, παράσιτα ή ιοί μπορούν επίσης να αποτελέσουν αιτιολογικούς παράγοντες οστικής λοίμωξης. Ο όρος οστεομυελίτιδα υποδηλώνει ότι η λοίμωξη αφορά τόσο στο φλοιό όσο και στο μυελό του οστού. Ωστόσο, όταν η λοίμωξη αρχίζει από το περίοστεο, όπως σε περιπτώσεις απευθείας επέκτασης της λοίμωξης στο οστό από τα παρακείμενα μαλακά μόρια, προκαλεί αρχικά περιοστίτιδα. Όταν η λοίμωξη επεκταθεί στο φλοιό του οστού χρησιμοποιείται ο όρος λοιμώδης οστεΐτιδα, ενώ όταν προσβάλλεται και ο μυελός χρησιμοποιείται πλέον ο όρος οστεομυελίτιδα. Βέβαια, για λόγους ευκολίας, στην κλινική πράξη ο όρος οστεομυελίτιδα χρησιμοποιείται ευρέως ακόμα και όταν η λοίμωξη δεν προσβάλλει όλα τα τμήματα του οστού.

##### **Ταξινόμηση**→

Οι ποικίλες ταξινομήσεις της οστεομυελίτιδας βασίζονται σε διάφορους παράγοντες, που περιλαμβάνουν κυρίως την έναρξη των συμπτωμάτων, την αιτιολογία της νόσου, την οδό διασποράς της λοίμωξης και την ηλικία του ασθενούς. Επίσης, υπάρχουν ταξινομήσεις ανάλογα με την εντόπιση της λοίμωξης στο σκελετό (στον αξονικό σκελετό ή στα άκρα) και άλλες που συνεκτιμούν την ύπαρξη αγγειακής νόσου (ταξινόμηση του Waldvogel), το τμήμα του οστού που προσβάλλεται και την ανοσολογική κατάσταση του ασθενούς (Cierny-Mader classification of adult type osteomyelitis) ή την παρουσία προϋπαρχουσών αλλοιώσεων του οστού (violated – nonviolated bone).

Μια πρόσφατη πρακτική ταξινόμηση της οστεομυελίτιδας στους ενήλικες, διακρίνει τρεις τύπους κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας, οι οποίοι απαιτούν διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση: την οστεομυελίτιδα που οφείλεται σε επέκταση από γειτονική εστία λοίμωξης (φλεγμαίνον έλκος, τραύμα, χειρουργική επέμβαση ή τοποθέτηση ενδαρθρικής πρόσθεσης), την οστεομυελίτιδα με συνύπαρξη αγγειοπάθειας και τέλος την αιματογενή οστεομυελίτιδα.

Ανάλογα με την οδό διασποράς της λοίμωξης, η οστεομυελίτιδα ταξινομείται σε αιματογενή και μη αιματογενή ή εξωγενή ή με απευθείας επέκταση οστεομυελίτιδα. Η αιματογενής οστεομυελίτιδα, η οποία αρχίζει από το σπογγώδες οστό και τον μυελό και επεκτείνεται προς το φλοιό και το περίοστεο, οφείλεται σε μεταφορά των παθογόνων μικροοργανισμών από άλλες εστίες λοίμωξης στο σώμα και παρατηρείται συνήθως σε νεαρά άτομα (85% των ασθενών είναι μικρότεροι των 16 ετών), ενώ είναι σχετικά ασυνήθιστη στους ενήλικες, με εξαίρεση κάποιες υποομάδες ασθενών που περιλαμβάνουν ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία, τοξικομανείς και ασθενείς που βρίσκονται σε παρεντερική διατροφή ή παρατεταμένη ενδοφλέβια θεραπευτική αγωγή. Ως προς την εντόπιση της λοίμωξης, η οξεία αιματογενής οστεομυελίτιδα εντοπίζεται συνήθως στις μεταφύσεις των μακρών οστών στα παιδιά (συνήθως στην άπω μετάφυση του μηριαίου οστού και την εγγύς μετάφυση της κνήμης). Οι περιοχές αυτές παρουσιάζουν ευνοϊκές συνθήκες για την εγκατάσταση και την ανάπτυξη των

παθογόνων μικροοργανισμών, λόγω της σχετικά πλούσιας αγγείωσής τους και της βραδείας κυκλοφορίας. Αντίθετα, στους ενήλικες, η συνηθέστερη θέση εντόπισης αιματογενούς οστεομυελίτιδας είναι η σπονδυλική στήλη και ιδιαίτερα τα σώματα των κατώτερων θωρακικών και οσφυϊκών σπονδύλων.

Η εξωγενής οστεομυελίτιδα, κατά την οποία προσβάλλεται πρώτα το περίοστεο και εν συνεχεία ο φλοιός και ο μυελός του οστού, είναι συνήθως αποτέλεσμα διασποράς της λοίμωξης παρακείμενων μαλακών μορίων, όπως συμβαίνει στην πλειονότητα των διαβητικών ασθενών ή αποτέλεσμα μόλυνσης διαιτηραίνοντος τραύματος, ανοικτού κατάγματος ή επιπλέκει τοποθέτηση ενδαρθρικών προσθέσεων ή υλικών οστεοσύνθεσης.

Ανάλογα με τη χρονιότητα των σημείων και συμπτωμάτων, η οστεομυελίτιδα διακρίνεται σε οξεία, υποξεία και χρόνια, αν και η ακριβής μεταξύ τους διάκριση δεν είναι πάντοτε εύκολη. Στις περιπτώσεις οξείας οστεομυελίτιδας τα κλινικά σημεία και συμπτώματα έχουν χρονική διάρκεια λίγων ημερών μέχρι μερικών εβδομάδων. Ποσοστό μέχρι 30% των παραπάνω περιπτώσεων εξελίσσεται σε υποξεία ή χρόνια λοίμωξη, λόγω καθυστέρησης στην διάγνωση ή αποτυχία της φαρμακευτικής θεραπείας (βραχυχρόνια ή ακατάλληλη αντιβιοτική αγωγή, ανάπτυξη ανθεκτικών μικροοργανισμών). Η χρόνια οστεομυελίτιδα έχει μεγαλύτερη διάρκεια, μήνες ή και χρόνια, και χαρακτηρίζεται από την μακροχρόνια παραμονή των μικροοργανισμών, χαμηλού βαθμού φλεγμονή και παρουσία νεκρωτικού ιστού. Υποτροπές των σημείων και συμπτωμάτων στην ίδια περιοχή, που μπορεί να συνοδεύονται και από πυρετό, είναι ενδείξεις εξέλιξης σε χρόνια λοίμωξη. Σε αντίθεση με την οξεία λοίμωξη, στην οποία παρατηρείται μετανάστευση πολυμορφοπύρηνων ουδετεροφίλων λευκοκυττάρων στη θέση της βλάβης, η χρόνια λοίμωξη χαρακτηρίζεται από την παρουσία κυρίως μονοπύρηνων κυττάρων (λεμφοκυττάρων και μακροφάγων), γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την ευαισθησία της μεθόδου των επισημασμένων λευκών αιμοσφαιρίων στην ανίχνευση της εστίας της λοίμωξης σε αυτές τις περιπτώσεις.

#### ***Παθογενετικός μηχανισμός→***

Η οστεομυελίτιδα στους άκρους πόδες των διαβητικών ασθενών οφείλεται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% σε απευθείας διασπορά της λοίμωξης από παρακείμενο, νευροπαθητικό συνήθως, έλκος. Η πλειονότητα των διαβητικών που αναπτύσσουν οστεομυελίτιδα παρουσιάζουν μακράς διάρκειας σακχαρώδη διαβήτη και συνύπαρξη νευροπάθειας, αγγειοπάθειας και διαταραχών στην ανοσολογική απάντηση. Η ύπαρξη περιφερικής νευροπάθειας σε συνδυασμό με την αγγειοπάθεια – και την επακόλουθη ισχαιμία – καθώς και οι επανειλημμένοι μικροτραυματισμοί, προδιαθέτουν στην δημιουργία ελκών στους άκρους πόδες των διαβητικών ασθενών. Συχνά, προηγείται σχηματισμός τύλου (κάλου) και συλλογής υγρού στους υποκείμενους ιστούς. Τελικά, δημιουργείται ρήξη της συνεχείας του δέρματος, απόπτωση του κάλου και δημιουργία ελκώσεως. Τα έλκη αυτά επιμολύνονται συχνότερα από ό,τι άλλες δερματικές βλάβες σε μη διαβητικούς ασθενείς, και σε αυτό συμβάλλει και η ελαττωμένη αντίσταση στις λοιμώξεις που παρατηρείται στον διαβητικό πληθυσμό, ενώ οι λοιμώξεις τείνουν να είναι σοβαρότερες, μεγαλύτερης διάρκειας, ανθεκτικές στην φαρμακευτική θεραπεία και συχνά υποτροπιάζουν.

Η λοίμωξη στο διαβητικό πόδι, από άποψη βαρύτητας, μπορεί να διακριθεί σε τρεις κατηγορίες: στην επιφανειακή ή τοπική λοίμωξη (φλεγμαινόν έλκος), στη διάχυτη φλεγμονή των μαλακών μορίων (κυτταρίτιδα) και τέλος στην οστεομυελίτιδα. Η παρουσία έλκους στους άκρους πόδες των διαβητικών ασθενών δεν σημαίνει κατ' ανάγκη και ύπαρξη οστεομυελίτιδας, ωστόσο η μακροχρόνια παραμονή του, το



μεγάλο βάθος και η μεγάλη έκτασή του, καθώς και η καθυστέρηση στην επούλωση του έλκους σχετίζονται με την ανάπτυξη οστεομυελίτιδας.

Τα έλκη τείνουν να δημιουργούνται σε θέσεις του ποδιού που δέχονται αυξημένη πίεση κατά τη βάδιση, πάνω από οστικές ή αρθρικές προεξοχές. Στην πλειονότητά τους παρατηρούνται στην πελματιαία επιφάνεια του άκρου ποδός και κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας, εμφανίζονται αντίστοιχα προς τις κεφαλές των μεταταρσίων, στις άκρες των δακτύλων, στα υπερκείμενα μαλακά μόρια παραμορφωμένων μεταταρσιοφαλαγγικών ή φαλαγγοφαλαγγικών αρθρώσεων – σε περιπτώσεις γαμψοδακτυλίας και σφυροδακτυλίας, στην πτέρνα και στην περιοχή των σφυρών. Οι παραπάνω θέσεις αντιστοιχούν και στις συχνότερες θέσεις οστεομυελίτιδας στο διαβητικό πόδι. Συγκεκριμένα συχνότερα προσβάλλονται οι κεφαλές των μεταταρσίων και ακολουθούν οι φάλαγγες των δακτύλων και η πτέρνα.

Επειδή η συνυπάρχουσα ισχαιμία, λόγω της περιφερικής αγγειοπάθειας, δυσχεραίνει την οστική απορρόφηση, τον σχηματισμό νέου οστού από το περίσσειο και την επούλωτική διαδικασία, οι παθοφυσιολογικές αλλαγές στην οξεία οστεομυελίτιδα μπορεί να είναι άτυπες στους διαβητικούς ασθενείς. Η καθυστέρηση στη διάγνωση και η εξέλιξη συχνά σε χρόνια λοίμωξη, σε συνδυασμό με την απώλεια της αίσθησης του πόνου και της εν τω βάθει αισθητικότητας και τη συνεχιζόμενη φόρτιση του πάσχοντος άκρου, μπορεί να οδηγήσει σε οστική σκλήρυνση, δημιουργία παθολογικών καταγμάτων και υπεξαρθρημάτων και γενικώς εικόνα που μιμείται εκείνη της νευροπαθητικής οστεοαρθροπάθειας, γεγονός που περιπλέκει περαιτέρω την κλινική και απεικονιστική διάγνωση. Η διάκριση της οξείας, κυρίως, αρθροπάθειας Charcot από την οστεομυελίτιδα είναι ιδιαίτερα δύσκολη. Η αρθροπάθεια Charcot έχει καλύτερη πρόγνωση από την οστεομυελίτιδα και επομένως η έγκαιρη διαφορική διάγνωση αυτών είναι καθοριστικής σημασίας για την αποφυγή έντονης παραμόρφωσης του ποδιού και περαιτέρω επιπλοκών.

#### ***Κλινική εικόνα→***

Η πλειονότητα των διαβητικών ασθενών με οστεομυελίτιδα παρουσιάζεται με νευροπαθητικό έλκος στους άκρους πόδες, χωρίς έντονα γενικά σημεία και συμπτώματα. Συνήθως ο πυρετός απουσιάζει ή υπάρχει χαμηλή πυρετική κίνηση. Υπάρχουν τοπικά σημεία φλεγμονής των μαλακών μορίων, ποικίλης βαρύτητας, όπως ερυθρότητα, θερμότητα, οίδημα και διαπύηση με δυσοσμία. Τα σημεία φλεγμονής είναι λιγότερο έντονα όταν το άκρο είναι ισχαιμικό. Ο πόνος δεν αποτελεί συνήθως προέχον σύμπτωμα ή μπορεί να απουσιάζει. Η κλινική εικόνα συχνά αποδίδεται σε απλή τοπική φλεγμονή των μαλακών μορίων. Η εμμονή των φλεγμονωδών φαινομένων ή η επιδείνωση της συμπτωματολογίας παρά την λήψη φαρμακευτικής αγωγής εγείρει την υπόνοια συνύπαρξης οστεομυελίτιδας. Λόγω των δυσχερειών στην έγκαιρη κλινική διάγνωση, η απεικόνιση έχει καθοριστικό ρόλο στην ορθή αξιολόγηση των ασθενών.

Η παρουσία νευροπαθητικής οστεοαρθροπάθειας σε ένα ποσοστό διαβητικών ασθενών προκαλεί περαιτέρω δυσχέρειες στην κλινική διάγνωση συνυπάρχουσας οστεομυελίτιδας, περί αρθροπάθειας Charcot. Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ακρωτηριασμό δακτύλων ή του πρόσθιου τριτημορίου του άκρου ποδός μπορούν επίσης να αναπτύξουν νευροπαθητική οστεοαρθροπάθεια στο ίδιο ή στο άλλο άκρο, λόγω μεταβολής των πιέσεων που υφίστανται οι αρθρώσεις κατά την βάδιση. Επιπλέον μπορεί να αναπτυχθούν έλκη επί των οστικών κολοβωμάτων. Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις η κλινική διάγνωση της οστεομυελίτιδας είναι ιδιαίτερα δύσκολη, γεγονός που αναδεικνύει τον σημαντικό ρόλο των απεικονιστικών μεθόδων στην έγκαιρη διάγνωση. Επιπλέον, η επιβεβαίωση της κλινικής υπόνοιας με τη

χρησιμοποίηση απεικονιστικών μεθόδων είναι επίσης πολύ σημαντική, εφόσον μάλιστα απαιτείται μακροχρόνια φαρμακευτική αγωγή, ή σε μερικές περιπτώσεις και ακρωτηριασμός, για την θεραπεία των ασθενών με οστεομυελίτιδα.

Λόγω της σχετικά συχνής παρουσίας των παραπάνω παθολογικών καταστάσεων στο διαβητικό πόδι, η έγκαιρη αναγνώριση της οστεομυελίτιδας είναι συχνά δύσκολη, τόσο κλινικά όσο και απεικονιστικά, ενώ η καθυστέρηση στη διάγνωση έχει σημαντικές επιπτώσεις στην νοσηρότητα και θνητότητα των διαβητικών ασθενών. Η εφαρμογή εντατικής αντιβιοτικής θεραπείας μόνης ή σε συνδυασμό με τον χειρουργικό καθαρισμό των νεκρωμένων ιστών έχει αποδειχθεί ότι μπορεί επιτυχώς να θεραπεύσει την εντοπισμένη λοίμωξη, ώστε να αποφευχθεί η επέκτασή της και η ανάγκη ακρωτηριασμού. Ωστόσο, παρά την ποικιλία των διαθέσιμων τις τελευταίες δεκαετίες διαγνωστικών μεθόδων, δεν υπάρχει αποδεκτή ομοφωνία ως προς την καταλληλότερη μέθοδο διάγνωσης της οστεομυελίτιδας στο διαβητικό πόδι.

## **β ) Αρθροπάθεια Charcot**

Τα τελευταία χρόνια με την αύξηση της επιβίωσης των διαβητικών ασθενών λόγω της ινσουλινοθεραπείας, ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί τη συχνότερη αιτία της αρθροπάθειας Charcot. Η νευροπαθητική αρθροπάθεια ή (χρόνια) αρθροπάθεια Charcot είναι μια παθολογική κατάσταση που παρατηρείται σε ασθενείς με νευροπάθεια και χαρακτηρίζεται από προοδευτική καταστροφή των οστών και των αρθρώσεων. Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1868 από τον Γάλλο νευρολόγο Jean-Martin Charcot σε ασθενείς με νωτιαία φθίση, ενώ η πρώτη περιγραφή νευροπαθητικής αρθροπάθειας σε διαβητικούς ασθενείς έγινε μόλις το 1936 από τον W.R. Jordan. Εκτός από τον σακχαρώδη διαβήτη, ανάπτυξη αρθροπάθειας Charcot έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με διάφορες νευρολογικές παθήσεις, όπως συριγγομυελία, μηνιγγομυελοκήλη, εγκεφαλική παράλυση, σύνδρομο Charcot-Marie-Tooth, πολιομυελίτιδα, λέπρα, κακοήγη αναιμία, αλκοολισμό, συγγενή αναισθησία στον πόνο, καθώς και μετά από τραυματισμό περιφερικών νεύρων ή του νωτιαίου μυελού.

### ***Επιδημιολογικά στοιχεία→***

Η ακριβής συχνότητα της αρθροπάθειας Charcot στους διαβητικούς ασθενείς δεν είναι επακριβώς γνωστή, καθώς αρκετές περιπτώσεις δεν διαγιγνώσκονται εγκαίρως ή παραβλέπονται λόγω της συχνής απουσίας του πόνου, της άτυπης οξείας παρουσίας και της συχνά αρνητικής ακτινογραφίας στα πρώιμα στάδια. Εμφανίζεται πολύ σπανιότερα από ό,τι το νευροπαθητικό έλκος και η συχνότητα της κυμαίνεται από 0,1% έως 7,5% στους διαβητικούς ασθενείς με νευροπάθεια, ενώ σε εξειδικευμένες κλινικές για το διαβητικό πόδι προσεγγίζει το 13%. Το ποσοστό αμφοτερόπλευρης εντόπισης κυμαίνεται από 9% [99, 101] έως και 25% των ασθενών. Η πλειονότητα των ασθενών είναι 50-60 ετών με μακράς διάρκειας σακχαρώδη διαβήτη (τουλάχιστον 10 έτη).

### ***Θέσεις προσβολής→***

Η νευροπαθητική αρθροπάθεια μπορεί να αναπτυχθεί σε οποιαδήποτε άρθρωση, ενώ η θέση προσβολής εξαρτάται συνήθως από την υποκείμενη πάθηση. Στους διαβητικούς ασθενείς προσβάλλονται συνήθως οι αρθρώσεις του άκρου ποδός. Οι προσβαλλόμενες αρθρώσεις παρουσιάζουν υπεξαρθρήματα, αστάθεια και προοδευτική καταστροφή με παθολογικά κατάγματα των οστών, που τελικά οδηγούν

σε σοβαρή διαταραχή της αρχιτεκτονικής του ποδιού. Οι αρθρώσεις που συνήθως προσβάλλονται είναι οι αρθρώσεις του ταρσού και οι ταρσομετατάρσιες αρθρώσεις (Lisfranc's joints) σε ποσοστό 60%, και ακολουθούν οι μεταταρσιοφαλαγγικές αρθρώσεις (30%) και η ποδοκνημική άρθρωση (10%).

#### **Παθογενετικός μηχανισμός→**

Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός της αρθροπάθειας Charcot δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Υπάρχουν δύο κύριες θεωρίες: η νευροαγγειακή και η νευροτραυματική θεωρία.

α) Η νευροαγγειακή θεωρία υποστηρίζει ότι η αυξημένη αιματική ροή των κάτω άκρων, που συμβαίνει λόγω της νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, οδηγεί τελικά σε αυξημένη οστική απορρόφηση και οστεοπενία, η οποία προδιαθέτει στην δημιουργία καταγμάτων και καταστροφή των αρθρώσεων. Σε διαβητικούς ασθενείς με νευροπάθεια και αρθροπάθεια Charcot βρέθηκε ελαττωμένη οστική πυκνότητα στα κάτω άκρα σε σύγκριση με διαβητικούς ασθενείς με νευροπάθεια χωρίς αρθροπάθεια Charcot. Μελέτες αιμάτωσης των κάτω άκρων σε ασθενείς με περιφερική νευροπάθεια υποστηρίζουν την νευροαγγειακή θεωρία. Έτσι, διαβητικοί ασθενείς με νευροπάθεια φαίνεται να παρουσιάζουν έως και πενταπλάσια αιματική ροή στα κάτω άκρα σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς. Ειδικότερα, κάποιοι ερευνητές αποδίδουν την αυξημένη αιματική ροή στα άκρα στην ύπαρξη αρτηριοφλεβικών επικοινωνιών, λόγω της συμπαθητικής απονεύρωσης. Πάντως, η παρουσία νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος απαντάται στην πλειονότητα των διαβητικών με σοβαρής μορφής περιφερική νευροπάθεια και είναι συχνό γνώρισμα σε ασθενείς με αρθροπάθεια Charcot.

β) Η νευροτραυματική θεωρία αποδίδει την καταστροφή των αρθρώσεων σε συνεχείς μικροτραυματισμούς οι οποίοι δεν γίνονται αντιληπτοί λόγω της μειωμένης ή καταργημένης αισθητικότητας των κάτω άκρων. Η ελάττωση ή κατάργηση της αίσθησης του πόνου και της εν τω βάθει αισθητικότητας στους ασθενείς με περιφερική νευροπάθεια προδιαθέτει σε αταξικό βάδισμα και επαναλαμβανόμενους μικροτραυματισμούς και δημιουργία καταγμάτων, που οδηγούν τελικά σε αλλαγή της στατικής του ποδιού, ακόμη μεγαλύτερη προδιάθεση για κακώσεις και καταλήγουν στην αποδιοργάνωση της άρθρωσης. Αν και ο ακριβής ρόλος του τραύματος στην παθογένεση της αρθροπάθειας Charcot δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, εν τούτοις ασήμαντη μικροκάκωση ή ακρωτηριασμός δακτύλου προηγείται της οξείας εισβολής στο ήμισυ σχεδόν των περιπτώσεων, ενώ η εξέλιξη της μπορεί να είναι ταχεία μετά από μικροτραύμα.

Πολλοί μελετητές υιοθετούν την άποψη ότι η ανάπτυξη αρθροπάθειας Charcot είναι αποτέλεσμα συνδυασμού των δύο παραπάνω μηχανισμών: στην πλειονότητα των ασθενών φαίνεται να συμβαίνει αρχικά κάποιος τραυματισμός ή μικροκάταγμα που δεν γίνεται αντιληπτό λόγω της υπαισθησίας ή αναισθησίας του ποδιού. Η ύπαρξη οστεοπενίας, που αποδίδεται στην υπεραιμία λόγω της νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, συμβάλλει στην εύκολη εμφάνιση των καταγμάτων. Η συνεχιζόμενη φόρτιση του ποδιού οδηγεί σε προοδευτική καταστροφή των οστών και των αρθρώσεων.

#### **Ταξινόμηση→**

Οι διάφορες ταξινομήσεις της αρθροπάθειας Charcot βασίζονται στην κλινική εμφάνιση και τις ακτινολογικές μεταβολές κατά την πορεία της πάθησης ή στην ανατομική εντόπιση των προσβαλλόμενων αρθρώσεων.

α) **Ακτινολογικώς** διακρίνονται δύο μορφές νευροπαθτικών αρθρώσεων: η

ατροφική και η υπερτροφική.

Η ατροφική μορφή συχνότερα αναγνωρίζεται στα άνω άκρα. Στο πόδι εντοπίζεται συνήθως στο πρόσθιο τριτημόριο του ποδιού και χαρακτηρίζεται από οστεόλυση των άπω τμημάτων των μεταταρσίων. Οι κεφαλές και οι διαφύσεις των μεταταρσίων παρομοιάζονται με «μύτη μολυβιού».

Η υπερτροφική μορφή εντοπίζεται συνήθως στο μέσο και οπίσθιο τριτημόριο του ποδιού και χαρακτηρίζεται κυρίως από καταστροφικές και επανορθωτικές μεταβολές όπως στένωση των μεσαρθρίων διαστημάτων, εξάρθρηματα, υπεξάρθρηματα, κατακερματισμό των οστών και των αρθρώσεων, κατάγματα οστεοσκληρυνση, περιοστικό σχηματισμό νέου οστού και επασβεστώσεις των μαλακών μορίων .

Οι υπερτροφικές οστικές αλλαγές παραδοσιακά περιγράφονται από τα τρία στάδια του συστήματος ταξινόμησης του Eichenholtz.

**β) Η ταξινόμηση του Eichenholtz**, που αποτελεί το πλέον διαδεδομένο σύστημα ταξινόμησης της αρθροπάθειας Charcot, βασίζεται στις ακτινολογικές μεταβολές σε συνδυασμό με τα φυσιολογικά στάδια κατά την εξέλιξη της παθολογικής κατάστασης. Η σταδιοποίηση αυτή, που διακρίνει τρία στάδια εξέλιξης της πάθησης, θεωρείται χρήσιμη για την εφαρμογή της κατάλληλης, σε κάθε στάδιο, θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Το πρώτο στάδιο, της ανάπτυξης ή του κατακερματισμού (“developmental” ή “fragmentation” stage), κλινικά αντιστοιχεί στην οξεία αρθροπάθεια Charcot. Χαρακτηρίζεται από σημαντικό οίδημα των μαλακών μορίων, περιαρθρικά μικροκατάγματα και υπεξάρθρηματα και οδηγεί σε αστάθεια και παραμόρφωση του ποδιού. Η διαδικασία μπορεί να διαρκέσει μέχρι και 6 - 12 μήνες. Η διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση σε αυτό το στάδιο είναι σημαντική ώστε να αποφευχθεί σημαντική οστική καταστροφή και παραμόρφωση του ποδιού. Η ακινητοποίηση και αποφυγή της φόρτισης του ποδιού είναι τα κύρια μέσα της θεραπείας σε αυτό το στάδιο.

Ακολουθεί το δεύτερο στάδιο (“coalescent” stage) κατά την διάρκεια του οποίου η οξεία καταστροφική διαδικασία επιβραδύνεται και αρχίζουν να υπερτερούν οι επιδιορθωτικές διεργασίες. Παράλληλα ελαττώνονται το οίδημα και η θερμότητα του ποδιού (υποξεία Charcot).

Όταν η οξεία κατάσταση έχει πλήρως λυθεί, αρχίζει το τρίτο στάδιο (“consolidation or reconstructive” stage) κατά την διάρκεια του οποίου γίνεται η επούλωση των οστών και των αρθρώσεων και η επανασταθεροποίηση του ποδιού, το οποίο όμως πλέον είναι παραμορφωμένο, με ελαττωμένη λειτουργικότητα των αρθρώσεων (χρόνια Charcot). Στο στάδιο αυτό η χρησιμοποίηση κατάλληλων ειδικών υποδημάτων βοηθάει στην ελάττωση του κινδύνου δημιουργίας ελκών στις περιοχές των νέων οστικών προεξοχών.

Μια πρόσφατη τροποποίηση του παραπάνω συστήματος ταξινόμησης αναγνωρίζει ένα προαναπτυξιακό στάδιο (στάδιο 0) το οποίο χαρακτηρίζεται από την παρουσία έντονων κλινικών σημείων φλεγμονής και συνήθως απουσία ακτινολογικών ευρημάτων. Η διάγνωση στο στάδιο αυτό είναι καθοριστική για την πρόληψη περαιτέρω επιπλοκών.

**γ) Ανατομική ταξινόμηση.** Ένα πιο πρόσφατο σύστημα ταξινόμησης, διακρίνει την αρθροπάθεια Charcot στο πόδι σε πέντε διαφορετικούς ανατομικούς τύπους (I-V) ανάλογα με την θέση των προσβαλλόμενων αρθρώσεων (Sanders/Frykberg classification) . Ο τύπος I αφορά στην προσβολή των μεταταρσιοφαλαγγικών και φαλαγγοφαλαγγικών αρθρώσεων (πρόσθιο τμήμα του ποδιού). Ο τύπος II περιλαμβάνει τις ταρσομετατάρσιες αρθρώσεις, ο τύπος III τις αρθρώσεις του ταρσού, ενώ οι τύποι IV και V αφορούν στην προσβολή των αρθρώσεων του

αστραγάλου και της πτέρνας αντίστοιχα (οπίσθιο τριτημόριο του ποδιού). Συνηθέστερα προσβάλλεται το μέσο τριτημόριο του ποδιού (τύποι ΙΙ και ΙΙΙ). Η ανατομική αυτή ταξινόμηση θεωρείται ότι έχει κλινική σημασία - αν και δεν περιγράφει το στάδιο της νόσου - καθώς η πρόγνωση της πάθησης είναι καλύτερη στο πρόσθιο τμήμα σε σύγκριση με το οπίσθιο τμήμα του ποδιού, το οποίο δέχεται μεγαλύτερη πίεση κατά τη βάρδιση .

#### **Κλινική εικόνα→**

Η κλινική παρουσίαση της αρθροπάθειας Charcot μπορεί να ποικίλλει ευρέως και εξαρτάται από το στάδιο της νόσου.

Η **οξεία αρθροπάθεια Charcot** σχεδόν πάντα παρουσιάζεται με έντονα σημεία φλεγμονής, όπως οίδημα, ερυθρότητα και θερμότητα του άκρου, σημεία που είναι επίσης παρόντα στην οστεομυελίτιδα δυσχεραίνοντας τη διαφορική διάγνωση. Η τοπική θερμοκρασία είναι συνήθως αυξημένη κατά 3-7ο C συγκριτικά με το άλλο πόδι. Ο πόνος δεν είναι προέχον σύμπτωμα. Συνήθως απουσιάζει ή μπορεί να είναι παρών, αλλά η έντασή του είναι σημαντικά μικρότερη από την αναμενόμενη σε σχέση με την βαρύτητα των κλινικών ευρημάτων. Η απουσία του πόνου μπορεί να οδηγήσει σε υποεκτίμηση της κατάστασης και καθυστέρηση στη διάγνωση με αποτέλεσμα σοβαρή παραμόρφωση του ποδιού. Συχνά προσβάλλονται οι αρθρώσεις του μέσου τμήματος του ποδιού και διαπιστώνεται μερική ή πλήρης εξαφάνιση της ποδικής καμάρας και κύρτωση του ποδιού στην μεσότητα της έσω πλευράς του. Στις μισές περιπτώσεις υπάρχει ιστορικό προηγούμενου τραυματισμού, αν και πολλές φορές αυτός δεν γίνεται αντιληπτός . Μπορεί να συνυπάρχει νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, η οποία κλινικά μπορεί να εκτιμηθεί από την παρουσία ξηρού δέρματος και ανιδρωσίας.

Τα παραπάνω χαρακτηριστικά, σε υπαισθητικό πόδι που δεν παρουσιάζει λύση της συνεχείας του δέρματος, θεωρούνται συχνά δηλωτικά της πάθησης. Ωστόσο, περίπου 50% των ασθενών με οξεία αρθροπάθεια Charcot εμφανίζουν έλκος στο πάσχον πόδι, η παρουσία του οποίου περιπλέκει την διάγνωση εγείροντας υπόνοιες για συνυπάρχουσα οστεομυελίτιδα.

Με την πρόοδο της πάθησης η άρθρωση παρουσιάζει κριγμό και αστάθεια, δημιουργούνται κατάγματα και υπεξαρθρήματα, που οδηγούν τελικά στην παραμόρφωση της αρχιτεκτονικής του ποδιού. Είναι προφανές ότι στο παραπάνω κλινικό πλαίσιο η κλινική και ακτινολογική διάγνωση της οστεομυελίτιδας είναι εξαιρετικά δύσκολη.

Μετά τη λύση του οξέος σταδίου της πάθησης, οι ασθενείς μεταπίπτουν στην υποξεία φάση κατά την διάρκεια της οποίας αρχίζει η σταδιακή επαναφόρτιση του ποδιού.

**Η χρόνια φάση** της πάθησης χαρακτηρίζεται από εγκατεστημένη παραμόρφωση του ποδιού με κατάρριψη της ποδικής καμάρας (“rocker-bottom” deformity) που οδηγεί σε ανάπτυξη παθολογικής πίεσης στο πέλμα. Η συνεχιζόμενη φόρτιση του ποδιού επιδεινώνει την παραμόρφωση. Οι πιέσεις στην πελματιαία επιφάνεια αυξάνουν και τελικά αναπτύσσεται τυλώδης ιστός που οδηγεί στη δημιουργία έλκους στην μεσότητα του πέλματος με κίνδυνο επιμόλυνσης και διασποράς της λοίμωξης στα παρακείμενα οστά.

#### **Διαφορική διάγνωση→**

Η διάκριση της αρθροπάθειας Charcot, ιδιαίτερα της οξείας, θα πρέπει να γίνει κυρίως από την οστεομυελίτιδα. Η κλινική διάγνωση της οξείας αρθροπάθειας Charcot βασίζεται στην παρουσία έντονων σημείων φλεγμονής στο πόδι, απουσία

συνήθως πόνου, σε διαβητικό ασθενή με περιφερική νευροπάθεια, χωρίς παρουσία έλκους . Ωστόσο συχνά η διαφορική διάγνωση από την οστεομυελίτιδα είναι δύσκολη επί τη βάση της κλινικής εικόνας, καθώς και στις δύο καταστάσεις ο ασθενής εμφανίζεται με σημεία φλεγμονής, ενώ η απουσία πόνου δεν βοηθάει στην διαφορική διάγνωση, επειδή μπορεί να παρατηρηθεί και στην οστεομυελίτιδα λόγω της υποκείμενης περιφερικής νευροπάθειας. Μερικές φορές η οξεία αρθροπάθεια Charcot μπορεί να συγχέεται με διάχυτη φλεγμονή των μαλακών μορίων(κυτταρίτιδα) ή λιγότερο συχνά με εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση . Ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο αποκλεισμός οστεομυελίτιδας ή διάχυτης φλεγμονής των μαλακών μορίων σε ασθενείς με έλκη.

Η καθυστέρηση στη διάγνωση μπορεί να είναι καταστροφική για την άρθρωση, καθώς αποτυχία πρώιμης έναρξης της θεραπείας επιδεινώνει την κατάσταση. Η μετάπτωση από την οξεία στην χρόνια φάση μπορεί να είναι ταχεία και είναι δυνατόν να συμβούν μη αναστρέψιμες μεταβολές σε λιγότερο από 6 μήνες.

Ακριβής διαφορική διάγνωση της αρθροπάθειας Charcot από την οστεομυελίτιδα θεωρείται ότι μπορεί να επιτευχθεί με βιοψία του αρθρικού υμένα και του οστού αντίστοιχα. Ωστόσο, οι μέθοδοι αυτές είναι επεμβατικές και μπορεί να παρουσιάσουν επιπλοκές, και ιδιαίτερα πρόκληση λοίμωξης .

Η διάκριση της οξείας αρθροπάθειας Charcot από την οστεομυελίτιδα είναι επίσης δύσκολη με τις ακτινολογικές μεθόδους. Η απλή ακτινογραφία δεν είναι χρήσιμη για να επιβεβαιώσει την παρουσία οξείας αρθροπάθειας Charcot σε ένα υπαισθητικό, οίδηματώδες και θερμό πόδι, καθώς είναι συχνά αρνητική στο οξύ στάδιο της πάθησης. Σε προχωρημένα στάδια της πάθησης η απλή ακτινογραφία είναι έντονα παθολογική, ώστε η ακτινολογική αναγνώριση της οστεομυελίτιδας είναι επισφαλής. Οι ακτινολογικές αλλοιώσεις περιλαμβάνουν αφάλατωση και καταστροφή των οστών, διαβρώσεις, περιοστική αντίδραση, παραμόρφωση στην περιοχή των μεταταρσιοφαλαγγικών αρθρώσεων με κατακερματισμό των κεφαλών των μεταταρσίων (“pencil and cup” deformity) - όταν προσβάλλονται οι αρθρώσεις του πρόσθιου τριτημορίου του ποδιού - ή παρουσία καταγμάτων στο μέσο τριτημόριο του ποδιού και άτυπα κατάγματα πτέρνας. Σύμφωνα με τα παραπάνω, αν και οι ακτινογραφίες θεωρούνται χρήσιμες για την παροχή ανατομικών πληροφοριών, στις περιπτώσεις αρθροπάθειας Charcot δεν είναι ούτε ευαίσθητες ούτε ειδικές στη διάκριση της πάθησης από την οστεομυελίτιδα.

Ομοίως, στο παραπάνω κλινικό πλαίσιο η χρησιμότητα της μαγνητικής τομογραφίας (MRI ) είναι αβέβαιη. Η μέθοδος, ενώ παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία είναι λιγότερο ειδική στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας σε έδαφος αρθροπάθειας Charcot. Επιπλέον, η παρουσία οιδήματος του μυελού των οστών, τόσο σε περιπτώσεις οξείας αρθροπάθειας Charcot, όσο και στην οστεομυελίτιδα συνιστά διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα.

Πρόσφατα αναφέρθηκαν θετικά αποτελέσματα με τη χρήση υπερήχων στην πτέρνα (υπερηχογραφική οστεοπυκνομετρία) για τη διάγνωση της οξείας φάσης της αρθροπάθειας Charcot, χρειάζεται όμως να επιβεβαιωθούν από άλλες μελέτες.

Από τις ραδιονουκλιδικές μεθόδους το σπινθηρογράφημα οστών τριών φάσεων έχει περισσότερο χρησιμοποιηθεί, αλλά ενώ παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία έχει ελαττωμένη ειδικότητα στην ανίχνευση της οστεομυελίτιδας επί εδάφους αρθροπάθειας Charcot ή οποιασδήποτε άλλης οστικής δομικής αλλοίωσης. Το σπινθηρογράφημα με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια παρουσιάζει μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια στις διάφορες μελέτες.

**Απλή ακτινογραφία→**

Η απλή ακτινογραφία αποτελεί συνήθως την πρώτη απεικονιστική προσέγγιση στις περιπτώσεις οστεομυελίτιδας. Τα κλασικά ακτινολογικά ευρήματα της οστεομυελίτιδας περιλαμβάνουν την παρουσία περιοστικής αντίδρασης, αφαλάτωσης του οστού και λυτικών βλαβών, ενώ είναι δυνατόν να παρατηρηθεί και δημιουργία οστικών απολυμάτων. Βέβαια τα ευρήματα εξαρτώνται και από την θέση της βλάβης και την οδό διασποράς της λοίμωξης . Τα παραπάνω ευρήματα μπορούν να συνδυάζονται με την παρουσία οίδηματος των μαλακών μορίων ή σπανιότερα την ύπαρξη αέρα στα μαλακά μόρια. Ωστόσο, αν και το οίδημα των μαλακών μορίων μπορεί να εμφανιστεί πρώιμα - ως και 48 ώρες από την έναρξη της νόσου - οι κλασικές οστικές μεταβολές που είναι διαγνωστικές της οστεομυελίτιδας εμφανίζονται καθυστερημένα στην πορεία της νόσου, μέχρι 2-3 εβδομάδες από την έναρξη των συμπτωμάτων .Η καθυστέρηση στην εμφάνιση των ακτινολογικών ευρημάτων αποδίδεται αφενός στο γεγονός ότι για να γίνει ακτινολογικά εμφανής η λυτική βλάβη θα πρέπει το οστό να έχει χάσει τοπικά το 30-50% του μεταλλικού του περιεχομένου, αφετέρου δε στο ότι ο σχηματισμός και η μεταλλοποίηση του νέου οστού είναι μια διαδικασία που καθυστερεί ακόμα περισσότερο (έως και ένα μήνα) για να γίνει εμφανής .

Τα παραπάνω ευρήματα είναι διαγνωστικά οστεομυελίτιδας σε ακέραιο δομικά οστό, δεν συμβαίνει όμως το ίδιο όταν προϋπάρχουν οστικές αλλοιώσεις. Έτσι, δυσχέρειες στη διάγνωση έχουν παρατηρηθεί σε περιπτώσεις απευθείας διασποράς της λοίμωξης στο οστό, μετά από τραύμα ή μετά την τοποθέτηση ενδοαρθρικών προσθέσεων ή ήλων . Επιπλέον, η απλή ακτινογραφία δεν επιτρέπει τη διάγνωση ενεργού νόσου σε έδαφος χρόνιας οστεομυελίτιδας και στις περιπτώσεις αυτές ο συνδυασμός με άλλες απεικονιστικές μεθόδους είναι απαραίτητος. Σε μελέτη ανασκοπήσεως, η ευαισθησία της απλής ακτινογραφίας για την διάγνωση της οστεομυελίτιδας σε οστά με προϋπάρχουσες δομικές αλλοιώσεις, ανεξάρτητα από τον εξεταζόμενο πληθυσμό, κυμαινόταν από 28% έως 94%, με μέση τιμή 56%, ενώ η ειδικότητα της από 3% έως 92%, με μέση τιμή 68%.

Ειδικότερα στο διαβητικό πόδι, η διάγνωση της οστεομυελίτιδας με την απλή ακτινογραφία είναι συχνά δύσκολη, διότι οι λυτικές βλάβες που παρατηρούνται στην οστεομυελίτιδα μπορούν να παρατηρηθούν και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις, όπως κατάγματα και παραμορφώσεις των αρθρώσεων, που συχνά συνυπάρχουν στους άκρους πόδες των διαβητικών ασθενών, περιπλέκοντας την διάγνωση και ελαττώνοντας την ειδικότητα της μεθόδου . Έτσι, η διάγνωση οστεομυελίτιδας είναι ιδιαίτερα δύσκολη σε έδαφος νευροπαθητικής οστεοαρθροπάθειας, η οποία εμφανίζεται ακτινολογικά με μικτές, λυτικές και σκληρωτικού τύπου, βλάβες .Σε ανασκόπηση 17 μελετών σε σύνολο 363 διαβητικών ασθενών η μέση ευαισθησία και ειδικότητα της απλής ακτινογραφίας στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας ήταν 54% και 80% αντίστοιχα.

Ανεξάρτητα από τη διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου, είναι κοινά παραδεκτό ότι η απλή ακτινογραφία θα πρέπει να αποτελεί την πρώτη απεικονιστική εξέταση σε ασθενείς με πιθανή οστεομυελίτιδα, διότι, ακόμα και αν δεν προσφέρει διάγνωση, μπορεί τουλάχιστον να απεικονίσει υποκείμενη οστική παθολογία, διευκολύνοντας την ερμηνεία άλλων μεθόδων, ενώ είναι χρήσιμη και ως μελέτη αναφοράς.

### ***Υπερηχοτομογραφία→***

Η υπερηχοτομογραφία, μία ευρέως διαθέσιμη και χαμηλού κόστους μέθοδος, μπορεί να είναι χρήσιμη για την έγκαιρη διάγνωση της οξείας οστεομυελίτιδας σε βρέφη και παιδιά, στα οποία πιθανόν να ελαττώνει και τη συχνότητα συμπληρωματικών απεικονιστικών εξετάσεων. Σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες η οστεομυελίτιδα εντοπίζεται συνήθως στις μεταφύσεις των μακρών οστών, κοντά στους συζευκτικούς χόνδρους, και είναι συχνή η προσβολή της γειτονικής άρθρωσης. Στο υπερηχογράφημα μπορούν να απεικονιστούν ενδαρθρικές συλλογές υγρού ή σχηματισμός υποπεριοστικών αποστημάτων. Τα παραπάνω ευρήματα προηγούνται των υπολοίπων ακτινολογικών ευρημάτων αρκετές ημέρες.

Η υπερηχοτομογραφία θεωρείται επίσης χρήσιμη μέθοδος για να κατευθύνει βιοψία με βελόνη.

Η χρησιμοποίηση της μεθόδου στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας σε άλλες κλινικές καταστάσεις είναι αμφιλεγόμενη. Η μέθοδος δεν έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη διάγνωση της οστεομυελίτιδας στο διαβητικό πόδι. Σε σχετική μελέτη σε 19 διαβητικούς ασθενείς, η υψηλής διακριτικής ικανότητας υπερηχοτομογραφία παρουσίαζε μεγαλύτερη ευαισθησία από την απλή ακτινογραφία και παρόμοια ευαισθησία και ειδικότητα με το σπινθηρογράφημα των οστών.

### ***Υπολογιστική αξονική τομογραφία(CT)→***

Πριν από την ευρεία χρησιμοποίηση της μαγνητικής τομογραφίας (MRI), η υπολογιστική αξονική τομογραφία (CT) αποτελούσε χρήσιμη, σε περιπτώσεις αρνητικής ακτινογραφίας, εξέταση για τη διάγνωση της οστεομυελίτιδας σε ασθενείς με ένδειξη εντοπισμένης οστικής λοίμωξης είτε κλινικώς ή από άλλη απεικονιστική μέθοδο, όπως από το σπινθηρογράφημα των οστών. Η υπολογιστική αξονική τομογραφία, όπως και η μαγνητική τομογραφία, έχει υψηλή διακριτική ικανότητα, παρέχει ακριβείς ανατομικές πληροφορίες και έχει φανεί χρήσιμη για την εκτίμηση της έκτασης της λοίμωξης σε ασθενείς με οστεομυελίτιδα, ιδιαίτερα στην πελματιαία επιφάνεια του ποδιού, ώστε να καθοριστεί η καταλληλότερη θέση για χειρουργική αφαίρεση των νεκρωμένων ιστών ή ακρωτηριασμό.

Η αξονική, όπως και η μαγνητική τομογραφία, μπορούν να θετικοποιηθούν νωρίτερα από την απλή ακτινογραφία. Ωστόσο και οι δύο μέθοδοι δεν συνιστώνται γενικώς ως πρώτης εκλογής απεικονιστικές εξετάσεις σε περιπτώσεις οστεομυελίτιδας, διότι έχουν σχετικά υψηλό κόστος και επιπλέον μπορεί να απαιτηθεί αναισθησία σε μικρά παιδιά. Αν και δεν υπάρχουν εκτεταμένες μελέτες που να συγκρίνουν τη χρησιμότητα της CT έναντι της MRI σε ασθενείς με οστεομυελίτιδα, γενικά η απεικόνιση με MRI θεωρείται ότι υπερτερεί στην ανίχνευση και τον καθορισμό της έκτασης της φλεγμονής/λοίμωξης. Ωστόσο, η CT θεωρείται ότι υπερέχει της MRI στην απεικόνιση της φλοιϊκής καταστροφής, του περιοστικού σχηματισμού νέου οστού, της ενδομυελικής παρουσίας αέρα και του εντοπισμού απολύματος, ευρήματα που μπορεί να μην είναι έκδηλα στην MRI. Από την άλλη πλευρά, η διάκριση μεταξύ διαπύησης, αντιδραστικού κοκκιωματώδους ιστού, οιδήματος και ίνωσης δεν μπορεί να γίνει με ακρίβεια με την αξονική τομογραφία. Για την απεικόνιση αποστημάτων στα μαλακά μόρια ή συριγγίων θεωρείται ότι υπερτερεί η MRI, αν και η χορήγηση σκιαγραφικού βοηθά στην απεικόνισή τους και στην CT. Η αξονική τομογραφία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διενέργεια κατευθυνόμενης βιοψίας με βελόνη και επιπλέον θεωρείται χρήσιμη μέθοδος στην απεικόνιση της σπονδυλικής οστεομυελίτιδας, όταν δεν είναι διαθέσιμη ή αντενδείκνυται η MRI. Στα μειονεκτήματα της αξονικής τομογραφίας περιλαμβάνεται η υποβάθμιση της ποιότητας των λαμβανόμενων εικόνων λόγω



παραγωγής τεχνικών σφαλμάτων σε ασθενείς με μεταλλικές ενδοαρθρικές προσθέσεις ή υλικά οστεοσύνθεσης.

### **Μαγνητική τομογραφία(MRI)→**

Η απεικόνιση με την τεχνική του μαγνητικού συντονισμού (MRI) χρησιμοποιείται ευρέως τα τελευταία χρόνια για την εκτίμηση φλεγμονών των οστών και των μαλακών μορίων. Η μέθοδος υπερέχει της CT στην διάκριση της φλεγμονής των μαλακών μορίων από την οστική λοίμωξη, ενώ στα πλεονεκτήματα της περιλαμβάνεται η πολυεπίπεδη απεικόνιση και η απουσία των τεχνικών σφαλμάτων από το οστό (beam-hardening artifacts). Η MRI, απεικονίζοντας πρώιμα το οίδημα του μυελού των οστών, θεωρείται ευαίσθητη μέθοδος για την έγκαιρη ανίχνευση της οστεομυελίτιδας, ενώ είναι χρήσιμη και για τον καθορισμό της έκτασης της λοίμωξης και τον σχεδιασμό της χειρουργικής θεραπείας. Όπως και οι προαναφερόμενες ακτινολογικές εξετάσεις, μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για να κατευθύνει την αναρρόφηση με βελόνη ή λήψη βιοψίας από τη λοιμώδη εστία.

Η οξεία οστεομυελίτιδα χαρακτηρίζεται από μεταβολή της σύστασης του μυελού των οστών -αύξηση του ενδομυελικού ύδατος - λόγω οιδήματος, εξιδρώματος και υπεραιμίας. Ο προσβεβλημένος μυελός εμφανίζει χαμηλής έντασης σήμα στην T1 ακολουθία και υψηλής έντασης σήμα στην T2 ακολουθία ή τις STIR (short-tau inversion recovery) εικόνες. Ωστόσο τα παραπάνω ευρήματα δεν είναι ειδικά οστεομυελίτιδας - παρατηρούνται σε οποιαδήποτε παθολογική κατάσταση συνοδεύεται από οίδημα του μυελού των οστών - και επομένως παρόμοια ευρήματα μπορούν να παρατηρηθούν σε μη φλεγμονώδεις καταστάσεις, όπως κατάγματα, κακοήθεις όγκους, αιμορραγία, οστεονέκρωση, μετεγχειρητικές μεταβολές των οστών ή σε οστεοαρθροπάθεια.

Σε μελέτη ανασκοπήσεως, η ευαισθησία και η ειδικότητα της μαγνητικής τομογραφίας στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας, ανεξάρτητα από τον υπό εξέταση πληθυσμό, κυμαίνονταν από 60% ως 100% και από 50% ως 95% αντίστοιχα .Σε μελέτη που περιελάμβανε 84 παιδιά με πιθανή οστεομυελίτιδα η MRI παρουσίαζε παρόμοια θετική προγνωστική αξία με εκείνη του σπινθηρογραφήματος των οστών (85% έναντι 83%), γεγονός που οδήγησε στη διατύπωση επιφυλάξεων ως προς την ανάγκη εκτέλεσης της λόγω του υψηλότερου κόστους συγκριτικά με το σπινθηρογράφημα των οστών. Επιπλέον, σε πρόσφατη μελέτη σε 213 παιδιά υποστηρίχθηκε ότι η MRI θα πρέπει να εκτελείται σε περιπτώσεις μη διαγνωστικού σπινθηρογραφήματος οστών, σε υπόνοια αποστήματος ή όταν δεν υπάρχει ικανοποιητική θεραπευτική απάντηση, ενώ στην πλειονότητα των περιπτώσεων πιθανής οστεομυελίτιδας το σπινθηρογράφημα των οστών αποτελεί την εξέταση πρώτης εκλογής.

Η MRI παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία στην διάγνωση της σπονδυλικής οστεομυελίτιδας, ενώ έχει θεωρηθεί χρήσιμη και σε περιπτώσεις χρόνιας οστεομυελίτιδας.

Αντίθετα, αντικρουόμενες είναι οι απόψεις για την αξία της MRI στη διάγνωση επιπεπλεγμένων μορφών οστεομυελίτιδας, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται και οι λοιμώξεις του διαβητικού ποδιού . Έτσι, σε ασθενείς με επιπεπλεγμένη οστεομυελίτιδα εκτός της σπονδυλικής στήλης, έχει προταθεί να χρησιμοποιείται κατά περίπτωση, όταν είναι αναγκαίες οι ακριβείς ανατομικές πληροφορίες για χειρουργική αντιμετώπιση.

Ειδικότερα, το διαβητικό πόδι μπορεί να εμφανίζει ποικιλία ευρημάτων στην MRI,όπως: παρουσία έλκους, οιδήματος και εντοπισμένων συλλογών υγρού στους μαλακούς ιστούς, τις αρθρώσεις και τα τενόντια έλυτρα, συχνά σε συνδυασμό με

ευρήματα συμβατά με οστεομυελίτιδα ή οστεοαρθροπάθεια. Η διάγνωση της οστεομυελίτιδας είναι συχνά δύσκολη και αναφέρεται βελτίωση στη διαγνωστική ακρίβεια με τη χρησιμοποίηση STIR ακολουθιών ή με τη χρησιμοποίηση γαδολίνιου. Ειδικότερα, η ενδοφλέβια χορήγηση γαδολίνιου, αν και θεωρείται ότι συμβάλλει στην καλύτερη διαγραφή των φλεγμονωδών μαζών των μαλακών μορίων, ωστόσο δεν φαίνεται ιδιαίτερα χρήσιμη στη διάκριση της οστεομυελίτιδας από το οίδημα, ενώ πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν πλέον ότι το γαδολίνιο είναι νεφροτοξικό σε ασθενείς με επιβαρημένη νεφρική λειτουργία. Η παρουσία δευτερευόντων ευρημάτων, όπως απολύματος, φλοιϊκής ρήξης, συριγγίων ή συνύπαρξης δερματικών ελκών, αυξάνει την ειδικότητα της MRI στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας, ιδίως στο άκρο πόδι. Παρ' όλα αυτά, η ανάδειξη της οστεομυελίτιδας σε έδαφος αρθροπάθειας Charcot, δεν είναι συνήθως δυνατή στην απεικόνιση με MRI. Από την άλλη πλευρά, η MRI θεωρείται χρήσιμη για τον αποκλεισμό της οστεομυελίτιδας που αναπτύσσεται σε έδαφος αρθροπάθειας Charcot, όταν δεν παρατηρούνται παθολογικά ευρήματα από τον μυελό των οστών. Έτσι, στο διαβητικό πόδι, η MRI θεωρείται ιδιαίτερα χρήσιμη για τη διάγνωση της οστεομυελίτιδας στο πρόσθιο τμήμα του ποδιού, καθόσον μπορεί να διακρίνει την οστεομυελίτιδα από την φλεγμονή των μαλακών ιστών. Αντίθετα, η διαγνωστική αξία της μεθόδου ελαττώνεται στο μέσο και οπίσθιο τμήμα του ποδιού, όταν συνυπάρχει νευροπαθητική οστεοαρθροπάθεια, καθόσον δεν μπορεί να διαφοροδιαγνώσει το οίδημα του μυελού που οφείλεται στην οστεομυελίτιδα από το οίδημα του μυελού λόγω της οστεοαρθροπάθειας. Σε ανασκόπηση 17 μελετών, σε σύνολο 183 ασθενών, η μέση ευαισθησία και ειδικότητα της MRI στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας στο διαβητικό πόδι, ανεξάρτητα από τη θέση της βλάβης, ήταν 92% και 84% αντίστοιχα. Σε πλέον πρόσφατη μέτα-ανάλυση, σε σύνολο 364 θέσεων πιθανής οστεομυελίτιδας διαβητικού ποδιού, η MRI παρουσίαζε μέση ευαισθησία 90% και ειδικότητα 74%.

Μειονέκτημα της MRI είναι ότι αντενδείκνυται σε ασθενείς με μεταλλικά εμφυτεύματα ή προσθέσεις, καθιστώντας αναγκαία, στις παραπάνω περιπτώσεις, την απεικόνιση με ραδιονουκλίδια. Επίσης, παρά την γενικά υψηλή ευαισθησία της, η MRI δε θεωρείται χρήσιμη στην εκτίμηση της απάντησης στη θεραπευτική αγωγή, καθόσον η παρουσία οιδήματος του μυελού των οστών επιμένει ακόμα και μήνες μετά την θεραπεία. Για την απεικονιστική εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος ή τον καθορισμό της ενεργότητας της νόσου, πλέον ευαίσθητες εμφανίζονται οι ειδικές ραδιονουκλιδικές εξετάσεις.

δ)

### **Ο ρόλος της Πυρηνικής Ιατρικής**

Η Πυρηνική Ιατρική έχει παραδοσιακά διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην απεικονιστική διάγνωση των φλεγμονών και λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των οστικών, καθόσον διαθέτει ποικιλία ειδικών ραδιοφαρμάκων και συνδυασμό εξετάσεων κατάλληλων για το εκάστοτε κλινικό πρόβλημα. Η σπινθηρογραφική απεικόνιση βασίζεται στις λειτουργικές μεταβολές των ιστών, με αποτέλεσμα οι ραδιοϊσοτοπικές εξετάσεις να έχουν το πλεονέκτημα της διάγνωσης των φλεγμονωδών εστιών σε πρώιμα στάδια, όταν δεν έχουν γίνει ακόμη εμφανείς οι

ανατομικές αλλαγές .Οι μέθοδοι της Πυρηνικής Ιατρικής παρέχουν πληροφορίες όχι μόνο για τη εντόπιση της φλεγμονής/λοίμωξης στο μυοσκελετικό σύστημα, αλλά και για την εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου και τον έλεγχο του θεραπευτικού αποτελέσματος.Πλεονέκτημα επίσης της σπινθηρογραφικής ανίχνευσης των εστιών της φλεγμονής ή λοίμωξης, έναντι των ακτινολογικών μεθόδων - εκτός από τα παραπάνω - αποτελεί η ολοσωματική απεικόνιση, η οποία είναι χρήσιμη σε περιπτώσεις αιματογενούς οστεομυελίτιδας κατά την οποία μπορεί να προσβληθούν περισσότερα οστά.Τέλος, η παντελής απουσία επιβάρυνσης της νεφρικής λειτουργίας ( η οποία είναι συχνά σημαντικά επιδεινωμένη στους διαβητικούς ασθενείς), αποτελεί συγκριτικό πλεονέκτημα των ραδιονουκλιδικών μεθόδων έναντι των ακτινολογικών τεχνικών με εφαρμογή σκιαστικού (CT, MRI).

### **Σπινθηρογράφημα οστών→**

Το σπινθηρογράφημα οστών τριών φάσεων με διφωσφονικές ενώσεις επισημασμένες με τεχνητίο χρησιμοποιείται από πολλά χρόνια (περισσότερο από τρεις δεκαετίες) για την ανίχνευση οστικών φλεγμονών.Οι διφωσφονικές ενώσεις έχουν το πλεονέκτημα να ανθίστανται στην in vivo διάσπασή τους από τις φωσφατάσες των ιστών, ενώ παρουσιάζουν ταχεία αιματική κάθαρση, καλή σκελετική πρόσληψη και ταχεία νεφρική απέκκριση παρέχοντας υψηλή σχέση στόχου-υποστρώματος 3-4 ώρες μετά την ενδοφλέβια χορήγησή τους.Σήμερα το συνηθέστερα χρησιμοποιούμενο ραδιοφάρμακο είναι το <sup>99m</sup>Tc-Μεθυλενοδιφωσφονικό (methylene-diphosphonate - medronate - MDP), το οποίο παρουσιάζει την ταχύτερη αιματική κάθαρση.Η οστική πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου γίνεται στην επιφάνεια του οστού, με ενσωμάτωσή του στο σύμπλοκο μεταλλικής ουσίας - κρυστάλλου υδροξυαπατίτη.Η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου στη θέση της βλάβης εξαρτάται από δύο κυρίως παράγοντες,την αιματική ροή και το ρυθμό της οστεοβλαστικής δραστηριότητας,οι οποίοι αυξάνονται, μεταξύ άλλων καταστάσεων,και στις περιπτώσεις οστικής φλεγμονής.

Το σπινθηρογράφημα των οστών γενικά θεωρείται εξέταση πρώτης εκλογής σε υπόνοια υπάρξεως οστεομυελίτιδας, ιδιαίτερα σε ακέραιο δομικά οστό, διότι σε αντίθεση με τις ακτινολογικές αλλοιώσεις, θετικοποιείται πρώιμα, τις πρώτες 24-48 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων, γεγονός που επιτρέπει την έγκαιρη διάγνωση.Τυπικά σπινθηρογραφικά ευρήματα της οστεομυελίτιδας θεωρούνται η περιοχικά αυξημένη αρτηριακή ροή κατά τη δυναμική μελέτη αρδεύσεως, η υπεραιμία στις εικόνες της αιματικής δεξαμενής και η εστιακά αυξημένη οστεοβλαστική δραστηριότητα στις καθυστερημένες λήψεις.Η παραπάνω τριάδα των παθολογικών ευρημάτων θεωρείται διαγνωστική οστεομυελίτιδας απουσία προϋπάρχουσας οστικής παθολογίας. Το σπινθηρογράφημα οστών τριών φάσεων θεωρείται επίσης γενικά χρήσιμη μέθοδος στη διάκριση της οστεομυελίτιδας από την διάχυτη φλεγμονή των μαλακών μορίων (κυτταρίτιδα), εφόσον στην τελευταία αυξημένη συγκέντρωση

του ραδιοφαρμάκου παρατηρείται μόνο στις δυο πρώτες φάσεις της μελέτης, σε αντίθεση με την οστεομυελίτιδα.

Ωστόσο, παρόμοια με την οστεομυελίτιδα ευρήματα μπορούν να παρατηρηθούν και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με αυξημένη αιμάτωση και οστικό μεταβολισμό ελαττώνοντας την ειδικότητα της μεθόδου. Στις περισσότερες μελέτες η ευαισθησία της μεθόδου είναι υψηλή, αν και στη νεογνική ηλικία μπορεί να είναι ελαττωμένη και η θέση της βλάβης να παρουσιάζεται ως ψυχρή περιοχή. Σε απουσία προηγούμενων παθολογικών καταστάσεων των οστών τόσο η ευαισθησία όσο και η ειδικότητα της μεθόδου είναι της τάξεως του 90%. Σε ανασκόπηση 13 μελετών, σε σύνολο 983 ασθενών με ακέραια οστά, το σπινθηρογράφημα των οστών παρουσίαζε μέση ευαισθησία 88% και μέση ειδικότητα 92%. Άλλη μελέτη ανασκοπήσεως αναφέρει σχετικά χαμηλότερη ειδικότητα της τάξης του 60–70%.

Η έλλειψη ειδικότητας του σπινθηρογραφήματος οστών τριών φάσεων στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας είναι εμφανής και αποτελεί ιδιαίτερο πρόβλημα στις επιπεπλεγμένες περιπτώσεις οστεομυελίτιδας, όπως σε ασθενείς με προηγηθείσες επεμβάσεις, ενδαρθρικές προσθέσεις ή τοποθετήσεις ήλων, κακώσεις ή στο νευροπαθητικό διαβητικό πόδι, καταστάσεις δηλαδή όπου συνηθέστερα πλέον τίθεται το ερώτημα ύπαρξης ή όχι οστεομυελίτιδας στην κλινική πράξη. Σε ανασκόπηση 19 μελετών, σε σύνολο 800 ασθενών με προϋπάρχουσες αλλοιώσεις των οστών, η μέση ευαισθησία της μεθόδου στη διάγνωση συνυπάρχουσας οστεομυελίτιδας ήταν υψηλή (93%), η μέση ειδικότητα όμως ήταν χαμηλή, 34%.

Ειδικότερα στο διαβητικό πόδι, έχει βρεθεί ότι η συχνή συνύπαρξη παθολογικών καταστάσεων, όπως μικροκαταγμάτων, εξάρθημάτων, μακράς διάρκειας φλεγμονών των μαλακών μορίων ή νευροπαθητικών αρθρώσεων, μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων στο σπινθηρογράφημα των οστών τριών φάσεων με αποτέλεσμα μεγάλη ελάττωση της ειδικότητας της μεθόδου στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας. Σε παλαιότερες δημοσιεύσεις που αφορούσαν αποκλειστικά σε διαβητικούς ασθενείς, το σπινθηρογράφημα οστών τριών φάσεων παρουσίαζε γενικά υψηλή ευαισθησία (69%–100%), η ειδικότητά του όμως κυμαινόταν από 0% έως 43%. Σε μεταγενέστερη ανασκόπηση, σε σύνολο 333 ασθενών, η μέση ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας στο διαβητικό πόδι ήταν 91% και 46% αντίστοιχα. Παρόμοια αποτελέσματα δημοσιεύτηκαν και σε πλέον πρόσφατη μετα-ανάλυση, σε σύνολο 719 θέσεων πιθανής οστεομυελίτιδας διαβητικού ποδιού, στην οποία το σπινθηρογράφημα των οστών βρέθηκε ότι παρουσίαζε ευαισθησία 90,3%, ειδικότητα 46,4% και ακρίβεια 65% στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας, ανεξάρτητα από τη θέση της

βλάβης στο άκρο πόδι. Η ακρίβεια της μεθόδου φαίνεται να εξαρτάται σημαντικά από την συχνότητα της νευροπαθητικής οστεοαρθροπάθειας και την εντόπιση της βλάβης. Η ειδικότητα και ακρίβεια της μεθόδου είναι χαμηλότερη στο μέσο και οπίσθιο τμήμα του ποδιού, θέσεις όπου απαντάται συχνότερα η νευροπαθητική οστεοαρθροπάθεια.

Η προσθήκη και 4ης φάσης (λήψη 24 ωρών) αναφέρεται ότι αυξάνει την ειδικότητα της μεθόδου και μπορεί να βοηθήσει στην διάγνωση επιπεπλεγμένων μορφών οστεομυελίτιδας. Υποστηρίζεται ότι η πρόσληψη του ιχνηθέτη στη θέση της βλάβης παρατείνεται, σε σύγκριση με το φυσιολογικό οστό (στο οποίο αρχίζει να ελαττώνεται 3-4 ώρες μετά την έγχυση του ραδιοφαρμάκου), με αποτέλεσμα τη σαφέστερη διάκριση της βλάβης από τους γειτονικούς υγείς ιστούς. Ωστόσο, η αύξηση της συγκέντρωσης του ιχνηθέτη κατά την 4η φάση του σπινθηρογραφήματος των οστών δεν αποτελεί χαρακτηριστικό μόνο της οστεομυελίτιδας, αλλά παρατηρείται επίσης σε κατάγματα, όγκους ή εκφυλιστικές αλλοιώσεις, καταστάσεις στις οποίες η 4η φάση της μελέτης είναι διαγνωστικά λιγότερη χρήσιμη.

Παρά την μικρότερη ειδικότητά του σε επιπεπλεγμένες καταστάσεις, το σπινθηρογράφημα των οστών θεωρείται γενικά χρήσιμη εξέταση διαλογής στις περιπτώσεις πιθανής οστεομυελίτιδας λόγω της υψηλής ευαισθησίας του στην ανίχνευση της οστεοβλαστικής αντίδρασης. Στα πλεονεκτήματα της μεθόδου συμπεριλαμβάνεται η πρώιμη ανίχνευση των βλαβών - σε σχέση με τις ακτινολογικές μεθόδους - και η δυνατότητα ολοσωματικού ελέγχου με σχετικά μικρή δόση ακτινοβολίας στον ασθενή. Το ενεργό ισοδύναμο δόσεως (Effective Dose Equivalent, EDE) υπολογίζεται σε περίπου 6 mSv /740MBq (δόση ενήλικα). Επίσης είναι εξέταση χαμηλού σχετικά κόστους και δεν απαιτεί προετοιμασία του ασθενούς. Επιπλέον, μπορεί να χρησιμεύσει για την συγκριτική αξιολόγηση και την ακριβέστερη ανατομική εντόπιση των ευρημάτων άλλων εξετάσεων με ειδικά, για την ανίχνευση εστιών φλεγμονής και λοίμωξης, ραδιοφάρμακα.

Αν και το μέγιστο πλεονέκτημα του σπινθηρογραφήματος οστών έγκειται στο γεγονός ότι το αρνητικό αποτέλεσμα αποκλείει πρακτικά την οστεομυελίτιδα, οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν ότι για την ακριβή διάγνωση της οστεομυελίτιδας σε επιπεπλεγμένες περιπτώσεις, όπως σε ορθοπαιδικούς και διαβητικούς ασθενείς, το σπινθηρογράφημα των οστών τριών φάσεων συνήθως δεν επαρκεί και προτείνεται ο συνδυασμός του με άλλη ειδικότερη εξέταση, όπως σπινθηρογράφημα με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια ή γάλλιο, αναλόγως του κλινικού προβλήματος. Θα πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι παρά την υψηλή του ευαισθησία, το σπινθηρογράφημα των οστών δεν είναι χρήσιμη μέθοδος για την παρακολούθηση της εξέλιξης της

νόσου και την αξιολόγηση της απάντησης στην αντιβιοτική αγωγή διότι η τροποποίηση του οστικού μεταβολισμού και η επιστροφή των σπινθηρογραφικών εικόνων στο φυσιολογικό είναι πολύ βραδείες. Η αυξημένη πρόσληψη των διφωσφονικών μπορεί να επιμένει για μήνες ή και χρόνια μετά την αποκατάσταση ενός κατάγματος ή την αποθεραπεία της οστεομυελίτιδας. Στην παρακολούθηση της πορείας της νόσου και την αξιολόγηση των μεταβολών μετά την θεραπεία, πεδίο στο οποίο χωλαίνουν επίσης οι ακτινολογικές εξετάσεις, χρήσιμες θεωρούνται εξετάσεις με ειδικότερα ραδιοφάρμακα.

### ***Σπινθηρογράφημα με γάλλιο ( $^{67}\text{Ga-citrate}$ )→***

Το κιτρικό γάλλιο-67 χρησιμοποιείται στην απεικόνιση φλεγμονών και λοιμώξεων ήδη από τις αρχές της δεκαετίας του '70 και μέχρι την ανάπτυξη μεθόδων επιστημονικής των λευκών αιμοσφαιρίων ήταν το κύριο ραδιοφάρμακο για τον σκοπό αυτό. Ο ακριβής μηχανισμός πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου στη θέση της φλεγμονής δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, φαίνεται όμως ότι σχετίζεται κυρίως με την αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας στη θέση της φλεγμονής. Είναι ευρέως παραδεκτό ότι το  $^{67}\text{Ga}$ , ως ανάλογο του σιδήρου, μεταφέρεται με την μορφή ιόντος συνδεδεμένο με την τρανσφερίνη του πλάσματος στη θέση της φλεγμονής, λόγω της τοπικά αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας, όπου το σύμπλοκο συνδέεται σε υποδοχείς στην επιφάνεια των κυττάρων ή συνδέεται με τη λακτοφερίνη που εκκρίνεται από τα λευκοκύτταρα. Στην αυξημένη συγκέντρωσή του στη θέση της φλεγμονής έχει προταθεί επίσης ότι συμβάλλει και η απευθείας πρόσληψή του από τα λευκοκύτταρα ή από τους μικροοργανισμούς που αναπτύσσονται σε χαμηλά επίπεδα σιδήρου, μέσω της σύνδεσής του με χαμηλού μοριακού βάρους χηλικές ενώσεις, τα σιδηροφόρα, που αυτοί παράγουν.

Στις περιπτώσεις οστεομυελίτιδας τα παθολογικά ευρήματα στο σπινθηρογράφημα με γάλλιο, όπως και στο σπινθηρογράφημα των οστών, εμφανίζονται πρώιμα, 24-48 ώρες, από την έναρξη των συμπτωμάτων, επιτρέποντας την έγκαιρη διάγνωση. Σε αντίθεση όμως με το σπινθηρογράφημα των οστών, τα παθολογικά ευρήματα στο σπινθηρογράφημα με γάλλιο επιστρέφουν στο φυσιολογικό νωρίτερα, σε 6 περίπου εβδομάδες από την έναρξη επιτυχούς θεραπείας, και έτσι η μέθοδος έχει θεωρηθεί χρήσιμη στην παρακολούθηση των ασθενών, για την εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου. Η ευαισθησία της μεθόδου στη διάγνωση της οξείας οστεομυελίτιδας είναι υψηλή, της τάξης του 80-85%. Ωστόσο, το σπινθηρογράφημα με γάλλιο δεν αποτελεί εξέταση ειδική για οστική λοίμωξη, επειδή αυξημένη συγκέντρωση γαλλίου μπορεί να παρατηρηθεί σε θέσεις αυξημένου οστικού μεταβολισμού και επί απουσίας φλεγμονής ή λοίμωξης. Έτσι, παθολογικά ευρήματα μπορούν να παρατηρηθούν επίσης σε περιπτώσεις νεοπλασμάτων (πρωτοπαθών ή μεταστατικών), χρόνιων φλεγμονών και κοκκιωματωδών νόσων, άσηπτων φλεγμονωδών διεργασιών ή τραυματικών βλαβών και επανορθωτικών διαδικασιών των οστών. Η ειδικότητα της μεθόδου παρουσιάζει ευρεία διακύμανση στις διάφορες μελέτες (0-100%), με μέση ειδικότητα 68%.

Ο συνδυασμός του σπινθηρογραφήματος οστών με το σπινθηρογράφημα με γάλλιο

έχει θεωρηθεί ότι παρουσιάζει μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια - και από τις δύο μεθόδους χωριστά - στην εκτίμηση των επιπλεγμένων μορφών οστεομυελίτιδας. Υποστηρίχθηκε ότι η συνδυασμένη μελέτη, οι αρχικές αναφορές στην οποία εμφανίζονται πριν από 3 δεκαετίες, υπερτερούσε του σπινθηρογραφήματος των οστών στην ακριβή εντόπιση της εστίας της λοίμωξης, στη διάκριση της οστεομυελίτιδας από τη διάχυτη φλεγμονή των μαλακών μορίων, καθώς και της οξείας (ενεργού) από την χρόνια οστεομυελίτιδα.

Ο παραπάνω συνδυασμός σπινθηρογραφικών μελετών έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για την εκτίμηση της φλεγμονής ενδαρθρικών προσθέσεων. Με τα ισχύοντα, μέχρι σήμερα, διαγνωστικά κριτήρια η συνδυασμένη μελέτη θεωρείται θετική για οστεομυελίτιδα όταν υπάρχει ασυμφωνία στην τοπογραφική κατανομή των δύο ραδιοφαρμάκων ή στις περιπτώσεις που οι δύο ιχνηθέτες παρουσιάζουν μεν σύμφωνη τοπογραφική κατανομή αλλά η πρόσληψη του γαλλίου στην ύποπτη περιοχή είναι εντονότερη από αυτήν του οστικού ιχνηθέτη. Αντίθετα, η μελέτη θεωρείται αρνητική για οστεομυελίτιδα όταν δεν παρατηρείται πρόσληψη γαλλίου στην ύποπτη περιοχή, ανεξάρτητα από τα ευρήματα του σπινθηρογραφήματος των οστών, ή όταν η πρόσληψη του γαλλίου είναι σαφώς ασθενέστερη του οστικού ιχνηθέτη στην ίδια θέση. Τέλος, αμφίβολο θεωρείται το αποτέλεσμα στις περιπτώσεις πλήρους συμφωνίας τόσο ως προς την εντόπιση όσο και ως προς την ένταση της πρόσληψης των δυο ραδιοφαρμάκων στην ύποπτη θέση. Παρουσία αμφίβολων αποτελεσμάτων αναφέρεται μέχρι και στο 72% των περιπτώσεων πιθανής οστεομυελίτιδας σε έδαφος προϋπαρχουσών αλλοιώσεων των οστών, όπως στο διαβητικό πόδι ή σε μετατραυματικές καταστάσεις.

Εκτός από τη χαμηλή ειδικότητα του σπινθηρογραφήματος με γάλλιο στη διάγνωση οστικών φλεγμονών - ιδιαίτερα σε επιπλεγμένες καταστάσεις - στα μειονεκτήματα της μεθόδου συμπεριλαμβάνονται τα μη ιδανικά, για απεικόνιση με γ-κάμερα, φυσικά χαρακτηριστικά του ισοτόπου (μακρύς φυσικός χρόνος υποδιπλασιασμού, εκπομπή υψηλής ενέργειας γ-ακτινοβολίας), η μη άμεση διαθεσιμότητα του ισοτόπου, ο παρατεταμένος χρόνος ολοκλήρωσης της εξέτασης εφόσον οι λήψεις λαμβάνονται 24-72 από την χορήγηση του ραδιοφαρμάκου και η υψηλή ολοσωματική δόση ακτινοβολίας στον ασθενή (EDE= 27 mSv/δόση, με δόση ενήλικα 220MBq). Τα παραπάνω μειονεκτήματα, σε συνδυασμό με την ανάπτυξη νεότερων ραδιοφαρμάκων για την απεικόνιση των φλεγμονών, έχουν περιορίσει την κλινική χρησιμότητα του γαλλίου στις οστικές φλεγμονές.

Σήμερα, ο συνδυασμός του σπινθηρογραφήματος οστών με το σπινθηρογράφημα με γάλλιο θεωρείται κατάλληλη διαγνωστική ραδιονουκλιδική μέθοδος στις περιπτώσεις της σπονδυλικής οστεομυελίτιδας, όπου έχει περιορισμένη αξία το σπινθηρογράφημα με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια λόγω της συχνά ελαττωμένης συγκέντρωσης (σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις) ή παρουσίας φωτοπενικών περιοχών στις ύποπτες θέσεις. Επίσης έχει ένδειξη σε περιπτώσεις χρόνιας οστεομυελίτιδας, ενώ παραμένει χρήσιμη μέθοδος, εναλλακτική των επισημασμένων λευκών αιμοσφαιρίων σε φλεγμονές ορθοπαιδικών προσθέσεων. Στην τελευταία περίπτωση η διαγνωστική ακρίβεια του συνδυασμού σπινθηρογραφήματος οστών και γαλλίου κυμαίνεται μεταξύ 65-80%. Ειδικότερα όμως στο διαβητικό πόδι, το σπινθηρογράφημα με γάλλιο δεν θεωρείται χρήσιμο στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας, λόγω της ύπαρξης μεγάλου αριθμού ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις μη επιπλακείσας με λοίμωξη νευροπαθητικής οστεοαρθροπάθειας, ώστε ουσιαστικά έχει εγκαταλειφθεί στην κλινική πράξη.

### **Σπινθηρογράφημα με αυτόλογα *in vitro* επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια→**

Σημαντική εξέλιξη στο πεδίο της απεικόνισης των φλεγμονών και λοιμώξεων αποτέλεσε η εισαγωγή στην κλινική πράξη της απεικόνισης με *in vitro* επισημασμένα αυτόλογα λευκά αιμοσφαίρια. Η χρησιμοποίηση δε επισημασμένων *in vitro*, με  $^{111}\text{In}$  ή  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , αυτόλογων λευκών αιμοσφαιρίων παραμένει μέχρι σήμερα, παρά την πληθώρα των αναπτυσσόμενων ραδιοφαρμάκων, μέθοδος εκλογής της Πυρηνικής Ιατρικής για την απεικόνιση των εστιών φλεγμονής και λοίμωξης στις περισσότερες κλινικές καταστάσεις.

Είναι γνωστό ότι τα λευκά αιμοσφαίρια αποτελούν το κύριο κυτταρικό στοιχείο της φλεγμονώδους απάντησης των ιστών σε έναν βλαπτικό παράγοντα. Τα ουδετερόφιλα έχουν διάρκεια ζωής δύο εβδομάδων, παράγονται στον μυελό των οστών και τα ώριμα κύτταρα απελευθερώνονται στο περιφερικό αίμα μετά 6-12 ημέρες. Το 90% βρίσκεται στον μυελό των οστών, ενώ στην περιφέρεια βρίσκεται το 10% των κυκλοφορούντων ουδετεροφίλων. Σε περίπτωση φλεγμονής ή λοίμωξης η μετανάστευση των ουδετεροφίλων λευκοκυττάρων στη θέση της βλάβης μέσω της δράσης χημειοτακτικών παραγόντων είναι ταχεία, εντός 30-40 λεπτών από τη διέγερσή τους. Στη θέση της οξείας φλεγμονής συγκεντρώνεται κάθε μέρα υψηλός αριθμός ουδετεροφίλων, έως και 10% των κυκλοφορούντων ουδετεροφίλων. Σε αντίθεση με το γάλλιο που, όπως έχει ήδη αναφερθεί, παρουσιάζει ελαττωμένη ειδικότητα στη διάγνωση φλεγμονής λόγω καθήλωσής του σε νεοπλάσματα, θέσεις επανορθωτικών διεργασιών των οστών κ.α., η απεικόνιση με *in vitro* επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια παρουσιάζει υψηλή ειδικότητα στην διάγνωση της φλεγμονής. Ωστόσο, όπως είναι φανερό, η εξέταση είναι ειδική στην ανίχνευση λευκοκυτταρικής διήθησης, αλλά δεν διακρίνει την άσηπτη από την σηπτική φλεγμονή, εφόσον συγκέντρωση λευκοκυττάρων παρατηρείται, αν και σε μικρότερο συνήθως βαθμό, και σε άσηπτες φλεγμονώδεις καταστάσεις. Βέβαια η αδυναμία διάκρισης της άσηπτης από την σηπτική φλεγμονή αποτελεί κοινό χαρακτηριστικό της πλειονότητας των ραδιοφαρμάκων που χρησιμοποιούνται στο πεδίο απεικόνισης των φλεγμονών και λοιμώξεων.

Το σπινθηρογράφημα με επισημασμένα με  $^{111}\text{In}$ -oxine λευκά αιμοσφαίρια έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς σε ποικίλες παθολογικές καταστάσεις, όπως στην ανίχνευση ενδοθωρακικών και ενδοκοιλιακών εστιών φλεγμονών και λοιμώξεων, σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, άλλες εντερικές λοιμώξεις, λοιμώξεις προσθετικών καρδιακών βαλβίδων και αγγειακών ενδοαυλικών μοσχευμάτων, φλεγμονές των νεφρών, στη διερεύνηση ασθενών με πυρετό αγνώστου αιτιολογίας καθώς και στη διάγνωση της σηπτικής χαλάρωσης ενδοαρθρικών προσθέσεων και της οστεομυελίτιδας σε επιπεπλεγμένες κυρίως περιπτώσεις (όπως ασθενείς με επιπεπλεγμένα κατάγματα ή αρθροπλαστικές, διαβητικοί ασθενείς και ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία).

Ωστόσο, μετά την εισαγωγή της μεθόδου επισημάνσεως των λευκών αιμοσφαιρίων με  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO, η τελευταία αντικατέστησε σε μεγάλη κλίμακα την παλαιότερη μέθοδο με  $^{111}\text{In}$ -oxine, ώστε σήμερα είναι γενικά περιορισμένες οι κλινικές καταστάσεις στις οποίες προτιμάται η σήμανση των λευκών αιμοσφαιρίων με  $^{111}\text{In}$ -oxine, όπως οι φλεγμονές των νεφρών, ουροδόχου και χοληδόχου κύστης, η χρόνια οστεομυελίτιδα και γενικά χρόνιες φλεγμονές, ενώ περισσότερο αμφισβητούμενη είναι η αξία της μεθόδου στη διερεύνηση του πυρετού αγνώστου αιτιολογίας.

Η απεικόνιση με επισημασμένα, με  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO, λευκά αιμοσφαίρια θεωρείται ιδιαίτερα χρήσιμη στην οξεία οστεομυελίτιδα, κυρίως όταν αυτή αφορά σε μικρές



ανατομικές δομές όπως στο άκρο πόδι, καθώς και σε λοιμώξεις των μαλακών μοριών, σε αγγειακές φλεγμονές και φλεγμονές αγγειακών μοσχευμάτων, καθώς και σε περιπτώσεις φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (λόγω καλύτερης απεικόνισης των προσβεβλημένων τμημάτων του λεπτού εντέρου). Επίσης, λόγω της μικρότερης ολοσωματικής δόσης ακτινοβολίας η τελευταία μέθοδος θεωρείται προτιμητέα σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Εκτός από τη συμβολή του στην διάγνωση των φλεγμονωδών και λοιμωδών καταστάσεων, το σπινθηρογράφημα με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια θεωρείται η καταλληλότερη μέθοδος για την εκτίμηση της απάντησης στη θεραπεία. Έχει βρεθεί ότι τα παθολογικά ευρήματα επανέρχονται στο φυσιολογικό εντός 2 έως 8 εβδομάδων από την έναρξη της κατάλληλης αντιβιοτικής αγωγής.

Ειδικότερα στο διαβητικό πόδι, αρκετές παλαιότερες μελέτες έχουν δείξει ότι το σπινθηρογράφημα με επισημασμένα με  $^{111}\text{In}$  λευκά αιμοσφαίρια παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας, ιδιαίτερα όταν συνδυάζεται με σπινθηρογράφημα των οστών. Σε μελέτες η μέση ευαισθησία της μεθόδου ήταν 89% (75-100%) και η μέση ειδικότητα 80% (68-100%). Σε πλέον πρόσφατη μέτα-ανάλυση, σε σύνολο 463 θέσεων πιθανής οστεομυελίτιδας διαβητικού ποδιού, το σπινθηρογράφημα με επισημασμένα με  $^{111}\text{In}$ -oxine λευκά αιμοσφαίρια παρουσίαζε μέση ευαισθησία 86% και ειδικότητα 74,4%.

Σημαντικό μειονέκτημα της εξέτασης με επισημασμένα, με ίνδιο, λευκά αιμοσφαίρια είναι η φτωχή ποιότητα εικόνας, λόγω χαμηλού ρυθμού κρούσεων, με αποτέλεσμα δυσχέρεια - ιδιαίτερα σημαντική στο διαβητικό πόδι και γενικά σε μικρές δομές - στην ακριβή εντόπιση της βλάβης (στο οστό, το περίοστεο ή τα γειτονικά μαλακά μόρια) και στην παραγωγή τόσο ψευδώς θετικών όσο και ψευδώς αρνητικών διαγνώσεων. Εκτός από τη μη διαγραφή των οστών, που κάνει απαραίτητο τον συνδυασμό της εξέτασης με σπινθηρογράφημα οστών, πρόσθετο μειονέκτημα αποτελεί το υψηλό κόστος συγκριτικά με άλλες ραδιονουκλιδικές εξετάσεις και η υψηλή δόση ακτινοβολίας στον εξεταζόμενο.

Η πιο πρόσφατη μέθοδος της επισημάνσεως των λευκών αιμοσφαιρίων με  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO έχει παρουσιάσει τουλάχιστον εξίσου υψηλή απόδοση με την παλαιότερη μέθοδο στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας στο διαβητικό πόδι, σε συνδυασμό με εικόνες πολύ καλύτερης ανάλυσης. Μελέτες σε ομάδες αποκλειστικά διαβητικών ασθενών έχουν δείξει ότι η μέθοδος συμβάλλει στη διαφοροδιάγνωση των φλεγμονών του διαβητικού ποδιού με μέση ευαισθησία μεγαλύτερη του 90% και ειδικότητα της τάξης του 95%. Ωστόσο, στις περισσότερες από τις παραπάνω μελέτες το σημαντικότερο διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα που αναδύεται είναι η διάκριση της οστεομυελίτιδας από την νευροπαθητική άρθρωση. Έτσι, ενώ η απουσία συγκέντρωσης λευκών αιμοσφαιρίων στην ύποπτη περιοχή θεωρείται ότι αποκλείει ενεργό φλεγμονώδη διεργασία, από τη άλλη πλευρά, αυξημένη συγκέντρωση λευκών αιμοσφαιρίων έχει περιγραφεί σε μη επιμολυσμένες νευροπαθητικές αρθρώσεις, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις όπου η καταστροφή της άρθρωσης εξελίσσεται ταχέως. Σε μία μάλιστα από τις παραπάνω μελέτες το ποσοστό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων ανερχόταν στο 31%. Στις περιπτώσεις αυτές, όπως και στην περίπτωση των ενδοαρθρικών προσθέσεων ή της οστεομυελίτιδας στον αξονικό σκελετό, ο οποίος περιέχει ερυθρό μυελό των οστών, προκειμένου να διαφοροδιαγνωστεί η παθολογική συγκέντρωση των λευκών αιμοσφαιρίων από την φυσιολογική παρουσία τους σε θέσεις ενεργού μυελού των οστών, έχει προταθεί η συμπληρωματική εκτέλεση σπινθηρογραφήματος μυελού των οστών.

## **Σπινθηρογράφημα μυελού των οστών→**

Στους ενήλικες η φυσιολογική κατανομή του αιμοποιητικά ενεργού μυελού των οστών τυπικά περιορίζεται στον αξονικό σκελετό και τα εγγύς τμήματα των βραχιονίων και μηριαίων οστών . Ωστόσο, μεταβολές της φυσιολογικής κατανομής του μυελού των οστών έχουν περιγραφεί σε διάφορες καταστάσεις, όπως παρουσία χωροκατακτητικών εξεργασιών, εμφράκτων, σε νόσο του Paget των οστών, μετά από τραύμα, ακτινοβόληση, μετεγχειρητικώς σε αρθροπλαστικές ή τοποθέτηση ήλων και σε περιπτώσεις νευροπαθητικής οστεοαρθροπάθειας. Στις παραπάνω περιπτώσεις είναι συχνά δύσκολη η διάγνωση της οστικής φλεγμονής με όλες τις προαναφερθείσες μεθόδους (ακτινολογικές και ραδιοϊσοτοπικές) και ο συνδυασμός σπινθηρογραφήματος με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια και σπινθηρογραφήματος μυελού των οστών με  $^{99m}\text{Tc}$ -κolloειδές (συνήθως κolloειδές κασσιτέρου ή θειούχο κolloειδές) θεωρείται η καταλληλότερη απεικονιστική/διαγνωστική μέθοδος.

Η αρχή της συνδυασμένης μελέτης είναι η ακόλουθη: τόσο τα λευκά αιμοσφαίρια, όσο και τα κolloειδή που χρησιμοποιούνται για την απεικόνιση του μυελού των οστών, συγκεντρώνονται στον αιμοποιητικά ενεργό μυελό των οστών. Υποστηρίζεται ότι η λοίμωξη προκαλεί αντίθετα αποτελέσματα στους δύο αυτούς παράγοντες, διεγείροντας την πρόσληψη των λευκών αιμοσφαιρίων και καταστέλλοντας την πρόσληψη των κolloειδών από το μυελό. Έτσι η συνδυασμένη μελέτη θεωρείται θετική για λοίμωξη όταν τα επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια συγκεντρώνονται σε θέση στην οποία δεν υπάρχει συγκέντρωση κolloειδούς ή όταν η συγκέντρωση των επισημασμένων λευκών αιμοσφαιρίων είναι μεγαλύτερη από την συγκέντρωση του κolloειδούς στην ίδια περιοχή. Αντίθετα η συμφωνία ως προς την τοπογραφική κατανομή και την ένταση της συγκέντρωσης των δύο ραδιοφαρμάκων θεωρείται συμβατή με παρουσία ενεργού μυελού των οστών και όχι λοίμωξης.

Μελέτες σε ασθενείς με ενδάρθρικές προσθέσεις δείχνουν ότι ο συνδυασμός των παραπάνω μεθόδων παρουσιάζει υψηλή ακρίβεια στη διάγνωση των οστικών λοιμώξεων, η οποία κυμαίνεται από 89% έως και 98%. Στις παραπάνω μελέτες έχει βρεθεί ότι ο συνδυασμός σπινθηρογραφήματος με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια και σπινθηρογραφήματος μυελού των οστών παρουσιάζει μεγαλύτερη ειδικότητα και ακρίβεια στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας από το μεμονωμένο σπινθηρογράφημα με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια ή τον συνδυασμό του με σπινθηρογράφημα των οστών. Η συνδυασμένη τεχνική (σπινθηρογράφημα με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια και σπινθηρογράφημα μυελού των οστών) φαίνεται να είναι επίσης χρήσιμη και στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας σε διαβητικούς ασθενείς με αρθροπάθεια Charcot.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι σήμερα για την ανίχνευση της οστεομυελίτιδας σε επιπεπλεγμένες περιπτώσεις, το σπινθηρογράφημα με κolloειδή σωματίδια χρησιμοποιείται αποκλειστικώς επικουρικά για την ανάδειξη της παρουσίας ενεργού μυελού των οστών σε συνδυασμό με σπινθηρογράφημα με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια.

Αντίθετα, παλαιότερα, κolloειδή σωματίδια είχαν χρησιμοποιηθεί για την απεικόνιση αυτής της ίδιας της φλεγμονής/λοίμωξης, ως ανεξάρτητοι παράγοντες, χωρίς δηλαδή να συνδυάζονται με σπινθηρογράφημα με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια. Ειδικότερα, σπινθηρογράφημα με  $^{99m}\text{Tc}$ -νανοκolloειδές είχε χρησιμοποιηθεί για την διάγνωση φλεγμονών των οστών και των αρθρώσεων. Ως προς τον μηχανισμό πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου στη θέση της φλεγμονής, αυτός είναι μη ειδικός και σχετίζεται με εξαγγείωση των σωματιδίων λόγω της τοπικά αυξημένης τριχοειδικής διαπερατότητας, με επακόλουθη φαγοκυττάρωσή τους από

τα πολυμορφοπύρηννα και τα μακροφάγα. Στις λίγες μελέτες που περιελάμβαναν ασθενείς με οστεομυελίτιδα βρέθηκε ότι η μέθοδος παρουσίαζε υψηλή ευαισθησία (87-95%) και ειδικότητα (77-100%) και παρόμοια διαγνωστική ακρίβεια με εκείνη των επισημασμένων λευκών αιμοσφαιρίων. Ωστόσο, σε μικρή σειρά 9 διαβητικών ασθενών τα αποτελέσματα δεν ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά καθώς η μέθοδος παρουσίαζε μεν ευαισθησία 100%, η ειδικότητα της όμως ήταν 60% στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας σε ασθενείς με νευροπαθητική αρθροπάθεια. Γενικά, η μέθοδος δεν θεωρείται χρήσιμη στη διερεύνηση της οστεομυελίτιδας στο διαβητικό πόδι, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει νευροπαθητική αρθροπάθεια.

### ***Σπινθηρογράφημα με επισημασμένα μονοκλωνικά αντισώματα-->***

Η σχετικά πολύπλοκη και χρονοβόρα διαδικασία της *in vitro* επισημάνσης των λευκών αιμοσφαιρίων οδήγησε τους ερευνητές στην αναζήτηση απλούστερων μεθόδων για την απεικόνιση των φλεγμονών και λοιμώξεων.

Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον αρκετών ερευνητών έχει στραφεί στην *in vivo* επισημάνση των λευκών αιμοσφαιρίων με τη χρησιμοποίηση επισημασμένων με  $^{99m}\text{Tc}$  μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι επιφανειακών αντιγόνων των λευκών αιμοσφαιρίων. Τα μονοκλωνικά αντισώματα που έχουν χρησιμοποιηθεί περισσότερο είναι το  $^{99m}\text{Tc}$  anti-NCA-95 IgG (Granuloscint), το  $^{99m}\text{Tc}$  anti-NCA-90 Fab' κλάσμα (Solesomab-Leukoscan) και το  $^{99m}\text{Tc}$  anti-SSEA-1 IgM (Fanolesomab-Leu Tech). Η πρόσληψή τους στη θέση της φλεγμονής γίνεται με δύο μηχανισμούς: α) Ο πρώτος είναι η καθήλωση του αντισώματος στα λευκά αιμοσφαίρια και εν συνεχεία η μετανάστευση των τελευταίων στη φλεγμονώδη εστία με χημειοτακτικούς μηχανισμούς. Ο μηχανισμός αυτός είναι δευτερεύων, αφού βρέθηκε ότι λιγότερο από 10% του ραδιοφαρμάκου είναι συνδεδεμένο με τα λευκά αιμοσφαίρια. β) Τον κύριο μηχανισμό συνιστά η μεταφορά του ελεύθερου αντισώματος στην θέση της φλεγμονής, με μη ειδικό τρόπο, λόγω της τοπικά αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας. Πλεονέκτημά τους είναι η απλότητα της τεχνικής και η αποφυγή του *in vitro* χειρισμού των προϊόντων του αίματος, η οποία εμπεριέχει και τον δυνητικό κίνδυνο μετάδοσης ασθενειών. Μειονέκτημά τους είναι η πρόκληση HAMA (human anti-mouse antibodies) ειδικά όταν χρησιμοποιείται ολόκληρο το αντίσωμα και σε επανειλημμένες εγχύσεις. Η συχνότητα παραγωγής HAMA σχετίζεται με την ποσότητα του ενιέμενου αντισώματος, ενώ τα κλάσματα των αντισωμάτων δεν φαίνεται να διεγείρουν την πρόκληση HAMA.

Οι μέθοδοι αυτές φαίνεται να έχουν υψηλή ευαισθησία στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας στον περιφερικό σκελετό. Σε μελέτη που χρησιμοποιήθηκε το  $^{99m}\text{Tc}$  anti-NCA-95 IgG για την ανίχνευση της οστεομυελίτιδας σε ορθοπαιδικούς ασθενείς βρέθηκε ότι η ευαισθησία της εξέτασης ελαττώνεται σημαντικά από τον περιφερικό προς τα κεντρικότερα τμήματα του σκελετού (από 100% στο άκρο πόδι, σε 85% στα γόνατα και 69% στην περιοχή των ισχίων). Αυτό αποδίδεται σε φυσιολογική πρόσληψη του αντισώματος από τον ενεργό μυελό των οστών στα κεντρικότερα τμήματα του σκελετού, όπως συμβαίνει και με τα *in vitro* επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια, με αποτέλεσμα να μην είναι διακριτές οι εστίες φλεγμονής στις παραπάνω θέσεις. Ψευδώς θετικά αποτελέσματα έχουν επίσης αναφερθεί σε αιματώματα, άσηπτες φλεγμονές και κατάγματα.

Το  $^{99m}\text{Tc}$ -anti-NCA-90 Fab' κλάσμα αντισώματος (Leukoscan) έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές μελέτες για την ανίχνευση οστικών φλεγμονών σε ασθενείς με ορθοπαιδικές επεμβάσεις, καθώς και σε φλεγμονές διαβητικού ποδιού.

Στη μεγαλύτερη μέχρι σήμερα μελέτη, σε 220 ασθενείς με ορθοπαιδικές προσθέσεις και διαβητικούς ασθενείς με πιθανή οστεομυελίτιδα στους άκρους πόδες, η ευαισθησία, ειδικότητα και ακρίβεια της μεθόδου στην ανίχνευση οστικής φλεγμονής ήταν υψηλή: 92% , 75% και 88% στα διαβητικά πόδια και 84%,76% και 82%, αντίστοιχα, στους ασθενείς με προσθέσεις. Παρατηρήθηκε μάλιστα αύξηση της ειδικότητας της μεθόδου στο διαβητικό πόδι με την προσθήκη απεικόνισης 24 ώρες μετά τη χορήγηση η οποία όμως αυξάνει τη διάρκεια της μελέτης. Αντίθετα στη σπονδυλική στήλη η ευαισθησία της ήταν μόλις 54% .

Παρά την υψηλή ευαισθησία τους, τα επισημασμένα μονοκλωνικά αντισώματα φαίνεται να υστερούν σε ειδικότητα στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας στο διαβητικό πόδι έναντι των *in vitro* επισημασμένων με <sup>99m</sup>Tc-HMPAO λευκών αιμοσφαιρίων, παρουσιάζοντας ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε περιπτώσεις ελκών. Σε συγκριτική μελέτη, η οποία περιελάμβανε 122 διαβητικούς ασθενείς με πιθανή οστεομυελίτιδα άκρου ποδός, βρέθηκε ότι το σπινθηρογράφημα με επισημασμένα μονοκλωνικά αντισώματα παρουσίαζε ευαισθησία 91% και ειδικότητα 56% στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας, έναντι 79% και 67% του σπινθηρογραφήματος με *in vitro* επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια. Οποσδήποτε, είναι μια απλή και ασφαλής μέθοδος, όταν χρησιμοποιούνται κλάσματα αντισωμάτων, και θα μπορούσε πιθανόν να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά σε κέντρα όπου δεν υπάρχει εμπειρία στην *in vitro* τεχνική σήμανσης των λευκών αιμοσφαιρίων.

#### ***Σπινθηρογράφημα με ανθρώπινη μη ειδική ανοσοσφαιρίνη G (HIG)-->***

Η πολυκλωνική ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη G, επισημασμένη παλαιότερα με <sup>111</sup>In και πρόσφατα με <sup>99m</sup>Tc έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με οστικές φλεγμονές. Η συγκέντρωσή της στη θέση της φλεγμονής είναι μη ειδική και σχετίζεται με την αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών και την παγίδευση των μακρομορίων στην περιοχή της φλεγμονής. Παρουσιάζει αργή αιματική κάθαρση με αποτέλεσμα παραμονή υψηλής ενεργότητας στο υπόστρωμα που δημιουργεί δυσχέρειες στην αξιολόγηση των βλαβών και παράταση της μελέτης, καθώς απεικόνιση γίνεται στις 24 ή και στις 48 ώρες μετά τη χορήγηση.

Έχουν γίνει ελάχιστες μελέτες σε μικρές σειρές διαβητικών ασθενών. Σε μελέτη με 16 διαβητικούς ασθενείς, αναφέρθηκε ικανοποιητική ευαισθησία και ειδικότητα (86% και 84% αντίστοιχα) του σπινθηρογραφήματος με <sup>111</sup>In-HIG, στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας στο διαβητικό πόδι. Αντίθετα, σε πρόσφατη μελέτη που περιελάμβανε 20 ασθενείς με διαβητικό πόδι, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν <sup>99m</sup>Tc-HIG και <sup>99m</sup>Tc-HMPAO-επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια για την ανίχνευση της οστεομυελίτιδας, βρέθηκε ότι το σπινθηρογράφημα με <sup>99m</sup>Tc-HIG παρά την υψηλή του ευαισθησία (100%) παρουσίαζε χαμηλή ειδικότητα (59%) και μεγάλο αριθμό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων σε ασθενείς με άσηπτες φλεγμονές, κατάγματα και αρθροπάθεια Charcot, σε σύγκριση με το σπινθηρογράφημα με <sup>99m</sup>Tc-HMPAO-επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια, το οποίο παρουσίαζε παρόμοια ευαισθησία (94%) υψηλή όμως ειδικότητα (100%) στους ίδιους ασθενείς. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι το σπινθηρογράφημα με <sup>99m</sup>Tc-HIG δεν μπορεί να διαφοροδιαγνώσει την οστεομυελίτιδα από τη διάχυτη φλεγμονή των μαλακών μορίων (κυτταρίτιδα) και την άσηπτη φλεγμονή.

Όπως φαίνεται, η μέθοδος δεν είναι κατάλληλη για τη διαγνωστική προσέγγιση των φλεγμονών στο διαβητικό πόδι και οι κλινικές εφαρμογές της φαίνεται να περιορίζονται στη χρόνια ρευματοειδή αρθρίτιδα ή άλλες αρθρικές φλεγμονές και

πιθανόν στην σπονδυλική οστεομυελίτιδα, όπου δεν βοηθούν τα επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια.

### ***Σπινθηρογράφημα με επισημασμένα αντιβιοτικά-->***

Η επισημάνση αντιβιοτικών θεωρητικά πλεονεκτεί, διότι παρέχει την δυνατότητα διάκρισης της λοίμωξης από τη μη μικροβιακή φλεγμονή, η οποία δεν επιτυγχάνεται με όλες τις προαναφερθείσες μεθόδους. Μεταξύ των αντιβιοτικών που έχουν δοκιμαστεί, η σιπροφλοξασίνη, επισημασμένη με  $^{99m}\text{Tc}$  (Infecton), έχει χρησιμοποιηθεί περισσότερο. Η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου στην θέση της λοίμωξης θεωρείται ότι οφείλεται στην πρόσληψη της σιπροφλοξασίνης σε ζώντες μικροοργανισμούς. Αν και τα αρχικά αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά παρουσιάζοντας υψηλή ειδικότητα (>90%) στην αναγνώριση της λοίμωξης, σε πρόσφατη δημοσίευση αναφέρθηκε αδυναμία του ραδιοφαρμάκου στη διάκριση της σηπτικής από την άσηπτη φλεγμονή και η καθήλωσή του στην φλεγμονώδη εστία αποδόθηκε στην αυξημένη τριχοειδική διαπερατότητα.

### ***Απεικόνιση με $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-->***

Τελευταία, στο πεδίο της απεικόνισης των φλεγμονών και λοιμώξεων, έχει εισαχθεί και η απεικόνιση με  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET. Η  $^{18}\text{F}$ -FDG, είναι δείκτης αυξημένου ενδοκυττάριου μεταβολισμού γλυκόζης και η συγκέντρωσή της στην θέση της φλεγμονής βασίζεται στην αυξημένη πρόσληψή της από τα κοκκιοκύτταρα και τα μακροφάγα που διηθούν την φλεγμονώδη εστία. Όπως είναι φανερό, η  $^{18}\text{F}$ -FDG δεν αποτελεί ειδικό ραδιοφάρμακο για την ανίχνευση εστιών φλεγμονής/λοιμώξεως. Έτσι, σε ασθενείς με πιθανή λοίμωξη, η απεικόνιση με  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET βρέθηκε ότι παρουσιάζει μεν παρόμοια ευαισθησία, αλλά χαμηλότερη ειδικότητα από το σπινθηρογράφημα με επισημασμένα με  $^{111}\text{In}$ -oxine λευκά αιμοσφαίρια, λόγω αυξημένης συγκέντρωσης της  $^{18}\text{F}$ -FDG και σε θέσεις μετεγχειρητικών μεταβολών ή νεοπλασμάτων.

Η μέθοδος έχει δοκιμαστεί στη διάγνωση οστικών φλεγμονών μετά από ορθοπαιδικές επεμβάσεις. Σε ασθενείς με αρθροπλαστικές ισχίων και γονάτων η ευαισθησία και ειδικότητά της ήταν 90% και 81%, αντίστοιχα. Σε πρόσφατη όμως δημοσίευση, σε 59 ασθενείς με επώδυνες αρθροπλαστικές, συγκρίθηκε η  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET με τον συνδυασμό σπινθηρογραφήματος με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια και σπινθηρογραφήματος μυελού των οστών και βρέθηκε ότι η  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET είχε χαμηλότερη ειδικότητα από τον παραπάνω συνδυασμό εξετάσεων στην ανίχνευση της περιπροσθητικής φλεγμονής, ώστε δεν μπορεί να τον υποκαταστήσει.

Κατά την απεικόνιση με  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET, μπορεί να υπάρχουν δυσχέρειες στην ακριβή ανατομική εντόπιση της φλεγμονώδους εστίας. Ο συνδυασμός με CT (PET/CT) συνδυάζει ακριβείς ανατομικές και μεταβολικές πληροφορίες και φαίνεται πολλά υποσχόμενος στο πεδίο των επιπεπλεγμένων οστικών λοιμώξεων. Στην περίπτωση του διαβητικού ποδιού η εμπειρία είναι επί του παρόντος περιορισμένη. Σε μελέτη με 14 διαβητικούς ασθενείς βρέθηκε ότι η υβριδική απεικόνιση με PET/CT είναι κατάλληλη μέθοδος για τη διάγνωση των φλεγμονών του διαβητικού ποδιού επιτρέποντας την ακριβή διαφορική διάγνωση της οστεομυελίτιδας από

συνυπάρχουσα φλεγμονή των μαλακών μορίων.

Τέλος, πρόσφατα χρησιμοποιήθηκε 18F-FDG για την *in vitro* επισημάνση λευκών αιμοσφαιρίων και απεικόνιση με PET. Η μέθοδος βρέθηκε ότι παρουσιάζει υψηλότερη ειδικότητα από την 18F-FDG-PET στην ανίχνευση φλεγμονωδών εστιών. Σε μελέτη, σε 21 ασθενείς με λοιμώξεις, 3 εκ των οποίων με διαβητικό πόδι, η διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου ήταν υψηλή (86%), απαιτείται, όμως, η επιβεβαίωση της απόδοσής της σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών. Ωστόσο, η μέθοδος παρουσιάζει τα γνωστά μειονεκτήματα των *in vitro* τεχνικών σημάσεως των λευκών αιμοσφαιρίων, η ολοσωματική δόση ακτινοβολίας στον ασθενή είναι παρόμοια με εκείνη των επισημασμένων με ίνδιο λευκών αιμοσφαιρίων - και το κόστος της είναι υψηλό.

Η πληθώρα των απεικονιστικών μεθόδων, μορφολογικών, λειτουργικών και προσφάτως υβριδικών, που έχουν εφαρμοστεί για την διάγνωση της οστεομυελίτιδας υποδηλώνει αφενός ότι η οστεομυελίτιδα εξακολουθεί να αποτελεί σχετικά συχνό πρόβλημα στην κλινική πράξη, αφετέρου ότι καμία μέθοδος δεν είναι αποτελεί εξέταση εκλογής για όλες τις περιπτώσεις. Για την επιλογή της καταλληλότερης, κάθε φορά, μεθόδου πρέπει να συνεκτιμηθούν διάφοροι παράγοντες, όπως η θέση της λοίμωξης, η χρονιότητα της νόσου, η παρουσία προϋπάρχουσας οστικής παθολογίας, καθώς και το κόστος, ενώ σημαντικό, επίσης, ρόλο στην επιλογή της απεικονιστικής μεθόδου έχει και η σχεδιαζόμενη θεραπευτική αντιμετώπιση, φαρμακευτική ή χειρουργική.

Ειδικότερα, η πρώιμη διάγνωση της οστεομυελίτιδας στο επιπεπλεγμένο διαβητικό πόδι παρουσιάζει δυσχέρειες με οποιαδήποτε απεικονιστική μέθοδο και για το λόγο αυτό στις περισσότερες περιπτώσεις θεωρείται απαραίτητος ο συνδυασμός των μεθόδων. Εν τούτοις, δεν υπάρχει μέχρι σήμερα αποδεκτή ομοφωνία ως προς την καταλληλότερη διαγνωστική προσέγγιση, η οποία συνήθως καθορίζεται από την εμπειρία του θεράποντος ιατρού και του διαγνωστικού κέντρου.

Α ) **Ασθενείς****α1) Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη**

***Οι ασθενείς πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη:***

α) Ενήλικες ασθενείς, αμφοτέρων των φύλων, ανεξαρτήτως τύπου και διάρκειας του ΣΔ, με πρόσφατη κλινική εικόνα ύποπτη για οστεομυελίτιδα στους άκρους πόδες.

β) Απουσία αντιβιοτικής αγωγής ή διακοπή της τουλάχιστον μία εβδομάδα πριν από τον απεικονιστικό έλεγχο ή, αν δεν ήταν δυνατή η διακοπή, διάρκεια λήψης αντιβιοτικής αγωγής από το στόμα μικρότερη του ενός μηνός πριν από την μελέτη. Αν και ο αρχικός σχεδιασμός της μελέτης στόχευε μόνο ασθενείς οι οποίοι δεν ελάμβαναν αντιβιοτική αγωγή, η επιφυλακτικότητα των θεραπόντων ιατρών για τη διακοπή της και η προϋπάρχουσα λήψη αντιβίωσης λόγω χρόνιων νευροπαθητικών ελκών, οδήγησε τελικώς σε διεύρυνση των κριτηρίων εισαγωγής ως προς την λήψη αντιβίωσης.

γ) Απουσία ιστορικού ακρωτηριασμού ή αγγειοχειρουργικής επεμβάσεως στα κάτω άκρα ή χειρουργικός αντιμετωπισθέντων καταγμάτων στους άκρους πόδες κατά την διάρκεια των 6 μηνών που προηγήθηκαν των ραδιονουκλιδικών μελετών.

**α2) Κλινικοεργαστηριακή εξέταση**

***Όλοι οι ασθενείς κατά την εισαγωγή τους στη μελέτη υποβλήθηκαν σε αρχική αξιολόγηση η οποία περιελάμβανε:***

α) Ατομικό αναμνηστικό σχετικά με τον τύπο, τη διάρκεια και τη θεραπευτική αγωγή του ΣΔ καθώς και τη συνύπαρξη άλλων νόσων και επιπλοκών του ΣΔ(νεφροπάθειας, αμφιβληστροειδοπάθειας, μακροαγγειοπάθειας-στεφανιαία νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, περιφερικής αγγειακής νόσου, διαβητικής νευροπάθειας και νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος).

Από το ατομικό αναμνηστικό των ασθενών ελήφθησαν επιπλέον λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με την ύπαρξη παλαιότερων επεισοδίων οστεομυελίτιδας και ελκών στους άκρους πόδες.

β) Ιστορικό της παρούσας κατάστασης σχετικά με τη θέση της πιθανής οστεομυελίτιδας (πιθανώς προσβεβλημένο οστό ή οστά του άκρου ποδός), ύπαρξη τοπικών και γενικών σημείων και συμπτωμάτων και χρονική διάρκεια αυτών, συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις στους άκρους πόδες (έλκη, νευροπαθητική οστεοαρθροπάθεια, ιστορικό ακρωτηριασμών), τυχόν λήψη αντιβιοτικής αγωγής και χρονική διάρκεια αυτής.

γ) Κλινική αξιολόγηση των ποδών και λεπτομερή καταγραφή :

γ1) Έλκών

Καταγράφηκε η θέση του έλκους (πελματιαία ή ραχιαία) και το υποκείμενο ή παρακείμενο οστό στο οποίο ήταν δυνατόν να επεκταθεί η λοίμωξη, η έκταση του έλκους, η διάρκεια του, η παρουσία πυώδους εκροής, τυχόντες χειρουργικοί καθαρισμοί των χειλέων του έλκους καθώς και η απομόνωση βακτηριδίων κατά τη λήψη καλλιέργειας από το εσωτερικό του. Η κλινική σταδιοποίηση των ελκών έγινε σύμφωνα με το ευρέως διαδεδομένο σύστημα κλινικής ταξινόμησης κατά Wagner.

γ2) Νευροπαθητικής οστεοαρθροπάθειας Charcot

Καταγράφηκε η εντόπισή της, η γνωστή χρονική διάρκεια αυτής και η ύπαρξη κλινικών σημείων και συμπτωμάτων οξείας αρθροπάθειας Charcot.

γ3) Ακρωτηριασμών

Καταγράφηκε ο χρόνος, η θέση και η υποκείμενη αιτία του ακρωτηριασμού και η σχέση του με την παρούσα κλινικώς ύποπτη θέση.

γ4) Κακώσεων και καταγμάτων (ακτινολογικώς επιβεβαιωμένων) των άκρων ποδών, που ενδεχομένως θα προκαλούσαν προβλήματα στην ορθή ερμηνεία των ευρημάτων των απεικονιστικών εξετάσεων.

**B )**

## **Μέθοδοι**

### **β1) Απλές ακτινογραφίες των άκρων ποδών**

Οι ακτινογραφίες ελήφθησαν σε προσθιοπίσθια και πλάγιες θέσεις εντός 24 ωρών πριν από την έναρξη των σπινθηρογραφικών μελετών.

### **β2) Σπινθηρογράφημα οστών των άκρων ποδών τριών ή τεσσάρων φάσεων με**

#### **99mTc-Methylene diphosphonate (MDP, Medronate)**

#### **Πρωτόκολλο απεικόνισης**

Για την απεικόνιση σε όλες τις μελέτες χρησιμοποιήθηκε γ-camera μονής κεφαλής (Toshiba – μοντέλο GCA-602A) εφοδιασμένη με κατευθυντήρα γενικού σκοπού παραλλήλων οπών (general purpose-parallel hole collimator). Το ενεργειακό παράθυρο ορίζονταν στα  $140 \pm 20\%$  keV.

Σε κάθε ασθενή χορηγήθηκαν bolus ενδοφλεβίως 20 mCi (740 MBq) διαλύματος <sup>99m</sup>Tc-MDP με ταυτόχρονη δυναμική απεικόνιση των άκρων ποδών σε ραχιαία, ή, σε ορισμένες περιπτώσεις σε πελματιαία θέση, για ένα min. Λαμβάνονταν 30 διαδοχικές εικόνες διάρκειας 2 sec η καθεμία με μέγεθος μήτρας (matrix size) 64x64 pixels (δυναμική φάση αρδεύσεως)

Κατά τη φάση της αιματικής δεξαμενής (blood pool phase), 5 λεπτά μετά τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου, λαμβάνονταν στατικές εικόνες διάρκειας 1 min η καθεμία (1min/frame), με μέγεθος μήτρας 256x256 pixels, σε ραχιαία, πελματιαία, έσω και έξω πλάγιες θέσεις των άκρων ποδών.

Τρείς ώρες αργότερα, ακολουθούσαν στατικές εικόνες των άκρων ποδών στις ίδιες με την φάση της αιματικής δεξαμενής θέσεις, με μέγεθος μήτρας 256x256pixels και συνολικό αριθμό κρούσεων 300.000/προβολή ή εναλλακτικά 5 min ανά προβολή.

Σε επιλεγμένες τέλος περιπτώσεις ακολουθούσε επιπλέον συμπληρωματική ραχιαία και πελματιαία καθυστερημένη στατική λήψη, 24 ώρες από την χορήγηση του ραδιοφαρμάκου με μέγεθος μήτρας 256x256 pixels, και διάρκεια λήψης 10 min ανά προβολή.



**β3) Σπινθηρογράφημα άκρων ποδών με αυτόλογα, in vitro επισημασμένα με  $^{99m}\text{Tc}$ -hexamethylpropylene amine oxime ή exametazime (HMPAO) λευκά αιμοσφαίρια.**

#### **Πρωτόκολλο απεικόνισης**

Ακολουθούσε σύντομη απεικόνιση της περιοχής του θώρακος και της κοιλίας 30 min μετά τη χορήγηση των επισημασμένων λευκοκυττάρων προκειμένου να ελεγχθεί in vivo η ποιότητα της σήμανσης (απουσία συσσωματωμάτων ενσφηνωμένων στα πνευμονικά τριχοειδή) και να επιβεβαιωθεί η βιωσιμότητά τους (φυσιολογικό πρότυπο κατανομής). Πριν από την απεικόνιση των άκρων ποδών γινόταν αλλαγή των γαζών και επιδέσμων που επικάλυπταν τα έλκη ώστε να αποκλεισθούν ψευδώς θετικά ευρήματα λόγω συγκέντρωσης ραδιοεπισημασμένων λευκών αιμοσφαιρίων στα εκκρίματα του υλικού επικάλυψης των ελκών.

Το πρωτόκολλο της κυρίως απεικόνισης περιελάμβανε στατικές λήψεις των άκρων ποδών 4 ώρες μετά τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου σε ραχιαία, πελματιαία, έσω και έξω πλάγιες θέσεις, ίδιες με το προηγούμενο σπινθηρογράφημα των οστών ώστε να υπάρχει πλήρης ανατομική αντιστοίχιση των ευρημάτων των μελετών, με μέγεθος μήτρας 256 x 256 pixels και διάρκεια λήψης 10 min ανά προβολή.

**β4) Σπινθηρογράφημα μυελού των οστών με  $^{99m}\text{Tc}$ -κολλοειδές κασσιτέρου (tin colloid).**

#### **Πρωτόκολλο απεικόνισης**

Σε κάθε ασθενή χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως 7 mCi (260 MBq) ανασυσταθέντος διαλύματος  $^{99m}\text{Tc}$ -κολλοειδούς κασσιτέρου και ακολούθησε απεικόνιση των άκρων ποδών μία ώρα αργότερα στις ίδιες με τα προαναφερθέντα σπινθηρογραφήματα θέσεις, χρησιμοποιώντας μέγεθος μήτρας 256x256 pixels και διάρκεια λήψης 5 min ανά προβολή.

**β5) Ποσοτικοποίηση της ραδιονουκλιδικής απεικόνισης**

Σε όλα τα στάδια των παραπάνω περιγραφόμενων σπινθηρογραφικών μελετών, για την εκτίμηση της συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου στην υπό διερεύνηση θέση, χρησιμοποιήθηκαν μία ποιοτική και μία ημιποσοτική μέθοδος.

## **Κλίμακα οπτικής εκτίμησης**

Η κλίμακα αποτελούνταν από 3 βαθμίδες (0 - 1 - 2) συγκριτικής οπτικής εκτίμησης της συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου στην εξεταζόμενη θέση: 0 όταν δεν παρατηρείται σαφής διαφορά στη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου σε σχέση με την ετερόπλευρη περιοχή, 2 όταν παρατηρείται έντονα αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στην πάσχουσα περιοχή και 1 όταν η αύξηση της συγκέντρωσης είναι ενδιάμεση.

## **Λόγος πυκνότητας κρούσεων (κρούσεις/εικονοστοιχείο, counts/pixel) πάσχοντος/υγιούς**

Σχεδιάστηκε κατ'αρχήν περιοχή ενδιαφέροντος (region of interest, ROI) που περιελάμβανε την πάσχουσα περιοχή του άκρου ποδός και το ίδιο ROI αντιγράφηκε κατοπτρικά στην ετερόπλευρη υγιή περιοχή η οποία χρησίμευε ως μάρτυρας. Στις περιπτώσεις όπου και το ετερόπλευρο άκρο πόδι ήταν επίσης πάσχον, σχεδιάστηκε ROI σε παρακείμενη υγιή περιοχή, συστοίχως. Οι περιοχές ενδιαφέροντος σχεδιάστηκαν στις ραχιαίες και πελματιαίες στατικές λήψεις όλων των σπινθηρογραφικών μελετών καθώς και στην εικόνα (frame) μέγιστης έντασης της ακολουθίας εικόνων της δυναμικής φάσης του σπινθηρογραφήματος των οστών.

Για κάθε ROI υπολογίστηκε η πυκνότητα κρούσεων (μέσος αριθμός κρούσεων ανά εικονοστοιχείο, counts/pixel) και για κάθε κλινικά ύποπτη θέση υπολογίστηκε ο λόγος της πυκνότητας κρούσεων της θέσης αυτής προς αυτόν της ετερόπλευρης αντίστοιχης ή της παρακείμενης υγιούς περιοχής.

## **β6 )Κριτήρια ερμηνείας ευρημάτων σπινθηρογραφικών μελετών**

### **α) Σπινθηρογράφημα οστών**

Το σπινθηρογράφημα οστών τριών ή τεσσάρων φάσεων θεωρήθηκε συμβατό σε ύπαρξη οστεομυελίτιδας όταν παρουσίαζε την τριάδα: εστιακά ή περιοχικά αυξημένη αρτηριακή ροή, εστιακά αυξημένη αιματική δεξαμενή και εστιακά αυξημένη οστεοβλαστική δραστηριότητα στις καθυστερημένες λήψεις. Τα παραπάνω κριτήρια θεωρούνταν επαρκή για διάγνωση οστεομυελίτιδας μόνο σε περιπτώσεις ολικής ακεραιότητας του άκρου ποδός στην υπό έλεγχο περιοχή, ενώ σε παρουσία αρθροπάθειας Charcot ή νευροπαθητικού έλκους ή ύπαρξης ακρωτηριασμού ακολουθούσε σπινθηρογράφημα με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια. Αντίθετα, το αρνητικό αποτέλεσμα του σπινθηρογραφήματος οστών απέκλειε πρακτικά την ύπαρξη οστεομυελίτιδας.

### **β) Σπινθηρογράφημα με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια.**

Τα ευρήματα ερμηνεύονταν σε συνδυασμό με αυτά του σπινθηρογραφήματος των οστών με  $^{99m}\text{Tc-MDP}$ . Η μελέτη θεωρούνταν θετική για οστεομυελίτιδα όταν

υπήρχε παθολογική εστιακή συγκέντρωση των λευκών αιμοσφαιρίων σε θέση συμπίπτουσα με αυτήν της αυξημένης καθήλωσης του  $^{99m}\text{Tc-MDP}$  στο σπινθηρογράφημα των οστών.

Τα ευρήματα στο σπινθηρογράφημα με τα λευκά αιμοσφαίρια θεωρούνταν αρνητικά για ύπαρξη οστεομυελίτιδας: α) στις περιπτώσεις που δεν παρατηρούνταν καμία συγκέντρωση λευκών αιμοσφαιρίων και β) όταν υπήρχε παθολογική συγκέντρωση των λευκών αιμοσφαιρίων σε θέση ασύμφωνη με την περιοχή της αυξημένης πρόσληψης του  $^{99m}\text{Tc-MDP}$  στο σπινθηρογράφημα των οστών.

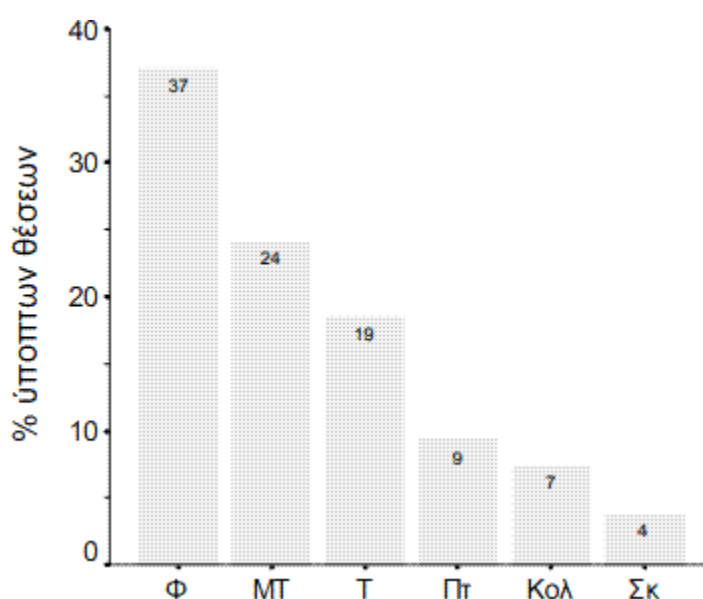
#### **γ) Σπινθηρογράφημα μυελού των οστών**

Τα ευρήματα του σπινθηρογραφήματος μυελού των οστών ερμηνευόταν σε συνδυασμό με αυτά του σπινθηρογραφήματος με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια. Όταν υπήρχε συμφωνία ως προς την θέση και την ένταση της συγκέντρωσης των δύο ραδιοφαρμάκων (των επισημασμένων λευκών και του κολλοειδούς) η μελέτη θεωρούνταν αρνητική για ύπαρξη οστεομυελίτιδας και η συγκέντρωση των λευκών αιμοσφαιρίων αποδιδόταν σε παρουσία ενεργού μυελού των οστών και όχι σε ύπαρξη λοίμωξης στην περιοχή αυτή. Αντίθετα όταν υπήρχε ασυμφωνία ευρημάτων των δύο μελετών, συγκεκριμένα όταν τα επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια συγκεντρώνονταν σε θέση στην οποία δεν υπήρχε συγκέντρωση κολλοειδούς, ή όταν η συγκέντρωση των επισημασμένων λευκών αιμοσφαιρίων ήταν εντονότερη από εκείνη του κολλοειδούς, τότε η μελέτη θεωρούνταν θετική για ύπαρξη οστεομυελίτιδας στην περιοχή αυτή.

## Αποτελέσματα

### α) Ανατομική εντόπιση των 54 κλινικά ύποπτων θέσεων

Από τις 54, κλινικά ύποπτες για οστεομυελίτιδα, θέσεις των άκρων ποδών οι μισές (27/54) εντοπίζονταν στο αριστερό και οι άλλες μισές στο δεξιό πόδι. Το 66,7% των θέσεων (36/54) βρίσκονταν στο πρόσθιο τριτημόριο του άκρου ποδός, το 20,3% των θέσεων (11/54) στο μέσο τριτημόριο, και το υπόλοιπο 13% (7/54) στο οπίσθιο τριτημόριο του άκρου ποδός



Διάγραμμα 1. Η ανατομική κατανομή των 54 ύποπτων για οστεομυελίτιδα θέσεων στον άκρο πόδα των εξετασθέντων ασθενών. Φ, φάλαγγες; ΜΤ, μετατάρσια; Τ,ταρσός (εκτός πτέρνας και σκαφοειδούς); Πτ, πτέρνα; Κολ, κολόβωμα.; Σκ,σκαφοειδές.

### β) Ευρήματα ακτινογραφιών άκρων ποδών

Σε 27/54 θέσεις (50,0%), η ακτινογραφία άκρων ποδών ήταν αρνητική για οστεομυελίτιδα, σε 17/54 (31,5%) θέσεις παθολογική αλλά μη διαγνωστική οστεομυελίτιδας και σε 10/54 θέσεις (18,5%) θετική για οστεομυελίτιδα. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζεται η κατανομή των ακτινολογικών διαγνώσεων ανά θέση σε σχέση με την τελική διάγνωση.

	ακτινολογική διάγνωση		
	OM (-)	Παθολογική αλλά Μη Διαγνωστική	OM (+)
<b>OM (26)</b>	10	7	9
<b>ΦΜΜ (18)</b>	14	4	0
<b>ΟΑC (6)</b>	1	4	1
<b>ΚΚ (2)</b>	1	1	0
<b>ΓΑΓ (1)</b>	1	0	0
<b>ΑΡΘ (1)</b>	0	1	0

Πίνακας 1. Ακτινολογική διάγνωση ανά θέση σε σχέση με την τελική διάγνωση 54 θέσεων των άκρων ποδών. Σε παρένθεση ο αριθμός των υπό μελέτη θέσεων των άκρων ποδών. OM (-/+), αρνητική/διαγνωστική για OM. Λοιπές συντμήσεις: ΟΑC:οξεία αρθροπάθεια Charcot, ΦΜΜ: φλεγμονή των μαλακών μορίων, ΚΚ: κάταγμα εκ καταπονήσεως, ΑΡΘ: αρθρίτιδα, ΓΑΓ: διαβητική γάγγραινα.

### γ)Ευρήματα του σπινθηρογραφήματος οστών

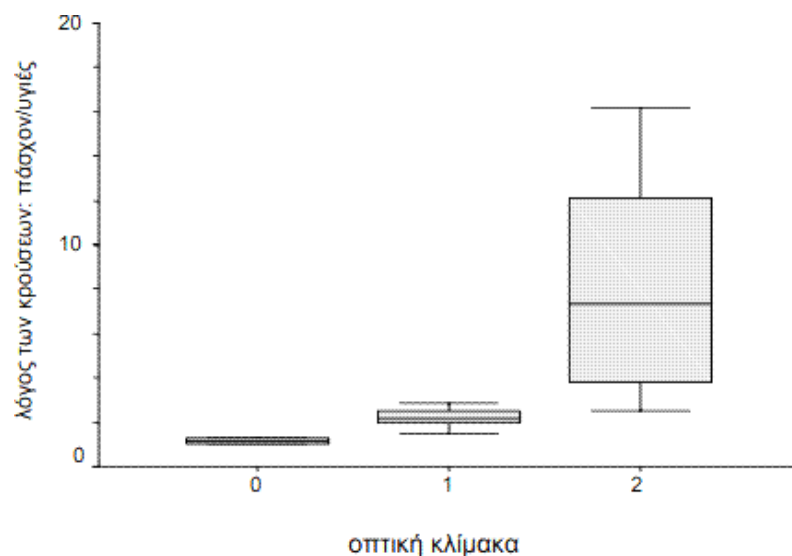
#### α)Φάση αρδεύσεως

α1) Σύμφωνα με την οπτική κλίμακα εκτίμησης της άρδευσης της πάσχουσας περιοχής, στο βαθμό 0 κατατάχθηκαν 5/54 θέσεις (9,2%), 9/54 θέσεις (16,7%) παρουσίαζαν ήπια αυξημένη αιμάτωση και εκτιμήθηκαν ως βαθμού 1 και 40/54 θέσεις (74,1%) εκτιμήθηκαν ως βαθμού 2.

α2) Τα αποτελέσματα της ημιποσοτικής ανάλυσης (λόγοι πυκνότητας κρούσεων πάσχον/υγιές) της πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου στις 54 θέσεις, σε σχέση με την κατηγοριοποίηση με βάση την οπτική κλίμακα, παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 και στο Διάγραμμα 2. Οι τιμές του λόγου πάσχον/υγιές διαφέρουν στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των 3 βαθμών της οπτικής κλίμακας (Kruskal – Wallis,  $p < 0.0001$ ) με ελάχιστη αλληλοϋπερ κάλυψη τιμών μεταξύ των βαθμών 1 και 2. Επιπλέον, η εκτίμηση της πρόσληψης με βάση την οπτική κλίμακα παρουσιάζει στατιστικώς σημαντική συσχέτιση με την ημιποσοτική ανάλυση (συντελεστής συσχέτισης του Spearman  $r_s = 0,733$ ,  $p < 0,0001$ ).

	οπτική κλίμακα		
	0	1	2
<b>n (%)</b>	5 (9,2%)	9 (16,7%)	40 (74,1%)
<b>εύρος</b>	1,02-1,30	1,50-2,89	2,51-16,2
<b>μέση τιμή ± SD</b>	1,15±0,13	2,24±0,43	7,86±4,33

Πίνακας 2. Η κατανομή του λόγου των κρούσεων: πάσχον / υγιές της δυναμικής φάσης του σπινθηρογραφήματος οστών στους 3 βαθμούς της οπτικής κλίμακας. n, πλήθος εξεταζομένων θέσεων.

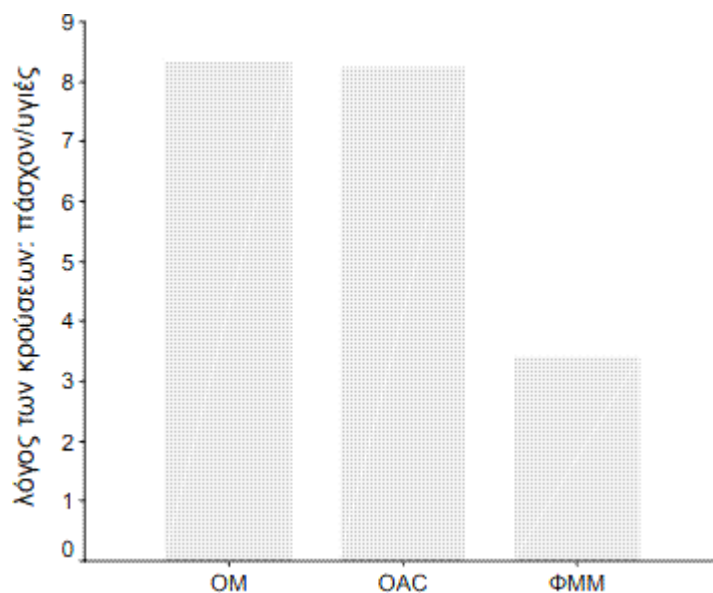


Διάγραμμα 2. Box-and-whisker διάγραμμα της κατανομής του λόγου των κρούσεων: πάσχον/υγιές της δυναμικής φάσης του σπινθηρογραφήματος οστών στους 3 βαθμούς της οπτικής κλίμακας.

α3) Τα αποτελέσματα του λόγου της πυκνότητας κρούσεων πάσχον / υγιές σε σχέση με την τελική διάγνωση 50 κλινικά ύποπτων θέσεων στις 3 μείζονες κατηγορίες τελικής διάγνωσης απεικονίζονται στον Πίνακα 3 και το Διάγραμμα 3. Οι διαγνώσεις κατάγματος εκ καταπονήσεως, αρθρίτιδας και γάγγραινας δεν περιελήφθησαν λόγω μικρού αριθμού στο δείγμα.

	<b>n</b>	<b>λόγος: πάσχον / υγιές</b>
<b>OM</b>	26	8,37±4,67 (1,90-16,20)
<b>OAC</b>	6	8,27±4,69 (1,30-14,40)
<b>ΦΜΜ</b>	18	3,43±2,53 (1,02-10,16)

Πίνακας 3. Η κατανομή του λόγου: πάσχον / υγιές της δυναμικής φάσης του σπινθηρογραφήματος οστών στις 3 κύριες κατηγορίες τελικής διάγνωσης. n: πλήθος εξεταζομένων θέσεων, εντός παρενθέσεως οι ακραίες τιμές.



Διάγραμμα 3. Η κατανομή του λόγου των κρούσεων: πλάσχον / υγιές της δυναμικής φάσης του σπινθηρογραφήματος οστών στις 3 κύριες τελικές διαγνώσεις .

Έγινε σύγκριση του λόγου των κρούσεων πλάσχον / υγιές (ANOVA και post hoc ανάλυση πολλαπλών κατά ζεύγη συγκρίσεων με δοκιμασία Scheffé) μεταξύ των τριών τελικών διαγνώσεων. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά του λόγου μεταξύ οστεομυελίτιδας και οξείας αρθροπάθειας Charcot. Και στις δύο παραπάνω καταστάσεις η άρδευση της πάσχουσας περιοχής ήταν εξίσου αυξημένη. Αντίθετα, στατιστικά σημαντικά υψηλότερος ( $p < 0,05$ ) ήταν ο λόγος των περιπτώσεων με οστεομυελίτιδα ή οξεία αρθροπάθεια Charcot συγκριτικά με τις περιπτώσεις απλής φλεγμονής των μαλακών μορίων.

## β) Φάση αιματικής δεξαμενής

β1) Σύμφωνα με την οπτική κλίμακα εκτίμησης του βαθμού της υπεραιμίας οι 54 κλινικά ύποπτες θέσεις ταξινομήθηκαν ως εξής: 3/54 θέσεις στο βαθμό 0 (5,6%), 21/54 θέσεις στο βαθμό 1 (38,9%) και 30/54 θέσεις στο βαθμό 2 (55,6%).

β2) Όπως έχει ήδη αναφερθεί στο κεφάλαιο των μεθόδων, στη φάση της αιματικής δεξαμενής ελήφθησαν λόγοι της πυκνότητας κρούσεων της πάσχουσας προς την ετερόπλευρη υγιή περιοχή τόσο στην πελματιαία όσο και στη ραχιαία λήψη: Στον Πίνακα 4 παρουσιάζονται οι λόγοι πυκνότητας κρούσεων πλάσχοντος / υγιές στην πελματιαία και ραχιαία λήψη σε σχέση με την βαθμολόγηση της υπεραιμίας με βάση την οπτική κλίμακα στις 54 κλινικά ύποπτες θέσεις.

	<b>οπτική κλίμακα</b>		
	<b>0 (3)</b>	<b>1 (21)</b>	<b>2 (30)</b>
<b>πελματιαία</b>			
εύρος	1,03-1,13	1,31-2,55	2,07-15,2
μέση τιμή±SD	1,08±0,07	1,98±0,41	5,06±2,70
<b>ραχιαία</b>			
εύρος	1,07-1,10	1,19-1,64	1,90-11,12
μέση τιμή±SD	1,09±0,02	1,87±0,43	4,57±2,44

Πίνακας 4. Η κατανομή του λόγου: πάσχον / υγιές της φάσης αιματικής δεξαμενής του σπινθηρογραφήματος οστών στους 3 βαθμούς της οπτικής κλίμακας. Σε παρένθεση το πλήθος των εξεταζομένων θέσεων

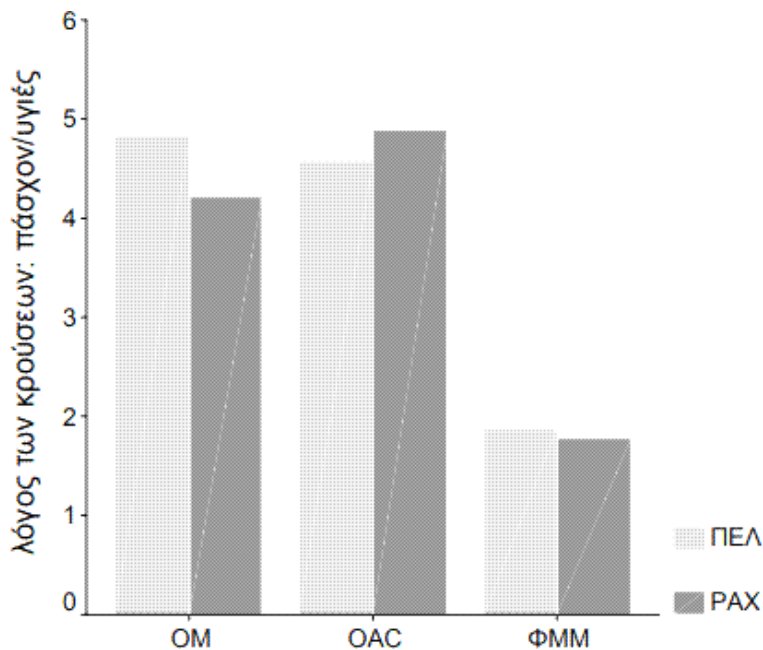
Η βαθμολόγηση της υπεραιμίας με βάση την οπτική κλίμακα παρουσιάζει στατιστικώς σημαντική συσχέτιση με τα αποτελέσματα της ημιποσοτικής ανάλυσης τόσο στην πελματιαία όσο και στη ραχιαία λήψη (συντελεστής συσχέτισης Spearman  $r_s = 0,843$ ,  $p < 0,0001$  και  $0,810$ ,  $p < 0,0001$  αντίστοιχα).

β3) Τα αποτελέσματα του λόγου της πυκνότητας κρούσεων από την πελματιαία λήψη και τη ραχιαία λήψη σε σχέση με την τελική διάγνωση σε 50 κλινικά ύποπτες θέσεις απεικονίζονται στον Πίνακα 5 και στο Διάγραμμα 4.

		<b>λόγος: πάσχον / υγιές</b>		<b>p</b>
	<b>n</b>	<b>πελματιαία</b>	<b>ραχιαία</b>	
<b>OM</b>	26	4,83±2,86 (1,91-15,60)	4,21±2,49 (1,45-11,12)	<b>0,002</b>
<b>OAC</b>	6	4,59±2,50 (2,33-8,60)	4,89±2,63 (2,24-8,96)	<b>0,046</b>
<b>ΦΜΜ</b>	18	1,87±0,54 (1,03-2,96)	1,78±0,50 (1,07-2,64)	0,286,ΜΣ

Πίνακας 5. Η κατανομή του λόγου: πάσχον / υγιές της φάσης αιματικής δεξαμενής του σπινθηρογραφήματος οστών σε πελματιαία και ραχιαία λήψη στις 3 κύριες κατηγορίες τελικής διάγνωσης. n: πλήθος εξεταζομένων θέσεων, εντός παρενθέσεως οι ακραίες τιμές.



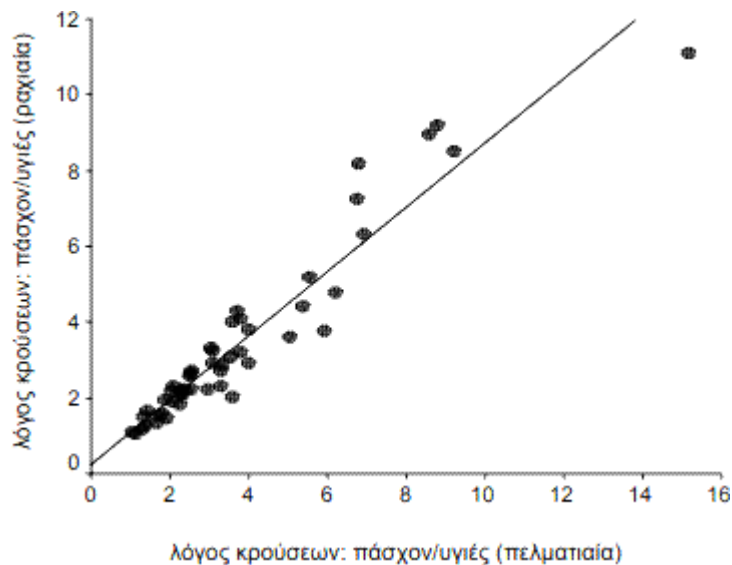


Διάγραμμα 4. Η κατανομή του λόγου των κρούσεων: πάσχον / υγιές της φάσης αιματικής δεξαμενής του σπινθηρογραφήματος οστών στις 3 κύριες τελικές διαγνώσεις. ΠΕΛ: πελματιαία, PAX: ραχιαία.

Έγινε σύγκριση του λόγου των κρούσεων πάσχον / υγιές (ANOVA και post hoc ανάλυση πολλαπλών κατά ζεύγη συγκρίσεων με δοκιμασία Scheffé) μεταξύ των τριών τελικών διαγνώσεων τόσο για την πελματιαία όσο και τη ραχιαία λήψη. Όπως και στη δυναμική μελέτη αρδεύσεως, δεν περιελήφθησαν στη σύγκριση, λόγω μικρού αριθμού στο δείγμα, οι διαγνώσεις κατάγματος εκ καταπονής, αρθρίτιδας και γάγγραινας. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά του λόγου μεταξύ οστεομυελίτιδας και οξείας αρθροπάθειας Charcot. Και στις δύο παραπάνω καταστάσεις η άρδευση της πάσχουσας περιοχής ήταν εξίσου αυξημένη τόσο στην πελματιαία όσο και στη ραχιαία λήψη. Αντίθετα, στατιστικά σημαντικά υψηλότερος ( $p < 0,05$ ) ήταν ο λόγος στις περιπτώσεις με οστεομυελίτιδα ή οξεία αρθροπάθεια Charcot συγκριτικά με τις περιπτώσεις απλής φλεγμονής των μαλακών μορίων, τόσο στην πελματιαία όσο και στη ραχιαία λήψη.

β4) Παρατηρήθηκε καλή, στατιστικά σημαντική, συσχέτιση μεταξύ του λόγου κρούσεων πάσχον / υγιές κατά τη δυναμική φάση και του αντίστοιχου λόγου στη φάση της αιματικής δεξαμενής τόσο από την πελματιαία όσο και από τη ραχιαία λήψη (και στις δύο περιπτώσεις συντελεστής συσχέτισης Pearson  $r = 0,76, p < 0,00001$ )

β5) Παρατηρήθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του λόγου κρούσεων πάσχον / υγιές στην πελματιαία και τη ραχιαία λήψη, κατά τη φάση της αιματικής δεξαμενής, για τις 54 κλινικά ύποπτες ανατομικές θέσεις που εξετάστηκαν (συντελεστής συσχέτισης Pearson  $r = 0,95, p < 0,00001$ , Διάγραμμα 5)



Διάγραμμα 5.Γραμμική παλινδρόμηση πελματιαίου-ραχιαίου λόγου κρούσεων πάσχον/υγιές κατά τη φάση της αιματικής δεξαμενής.

β6)Σημειωτέον ότι στις περιπτώσεις οστεομυελίτιδας ο λόγος των κρούσεων του πάσχοντος προς το υγιές της πελματιαίας λήψης ήταν σημαντικά υψηλότερος(Wilcoxon για συζευγμένα δείγματα,  $p=0,002$ , Πίνακας 5) από αυτόν της ραχιαίας λήψης.

Αντίθετα, στις περιπτώσεις οξείας αρθροπάθειας Charcot παρατηρήθηκε το αντίστροφο, δηλαδή σημαντικά υψηλότερος (Wilcoxon για συζευγμένα δείγματα,  $p=0,046$ , Πίνακας 5) λόγος κρούσεων πάσχον/υγιές στη ραχιαία σε σύγκριση με την πελματιαία λήψη.

### γ) Στατική (οστική) φάση του σπινθηρογραφήματος των οστών

γ1) Σύμφωνα με την τριών βαθμών οπτική κλίμακα εκτίμησης της καθήλωσης του ραδιοφαρμάκου , κατά την οστική φάση, οι 54 κλινικά ύποπτες θέσεις ταξινομήθηκαν ως εξής: 5/54 θέσεις (9,3%) στο βαθμό 0, 14/54 θέσεις (25,9%) στο βαθμό 1 και 35/54 θέσεις (64,8%) στο βαθμό 2.

γ2)) Στον Πίνακα 6 παρουσιάζονται οι λόγοι των κρούσεων πάσχον/υγιές στην πελματιαία και στη ραχιαία λήψη, κατά την οστική φάση στις 54 κλινικά ύποπτες θέσεις, σε σχέση με το βαθμό καθήλωσης του ραδιοφαρμάκου όπως αυτή εκτιμάται με βάση την οπτική κλίμακα.

	<b>οπτική κλίμακα</b>		
	<b>0 (5)</b>	<b>1 (14)</b>	<b>2 (35)</b>
<b>πελματιαία</b>			
εύρος	1,03-1,87	1,13-2,55	1,65-15,6
μέση τιμή±SD	1,47±0,38	1,93±0,48	4,65±2,70
<b>ραχιαία</b>			
εύρος	1,05-1,20	1,20-3,32	2,07-8,90
μέση τιμή±SD	1,11±0,06	1,76±0,51	4,47±2,05

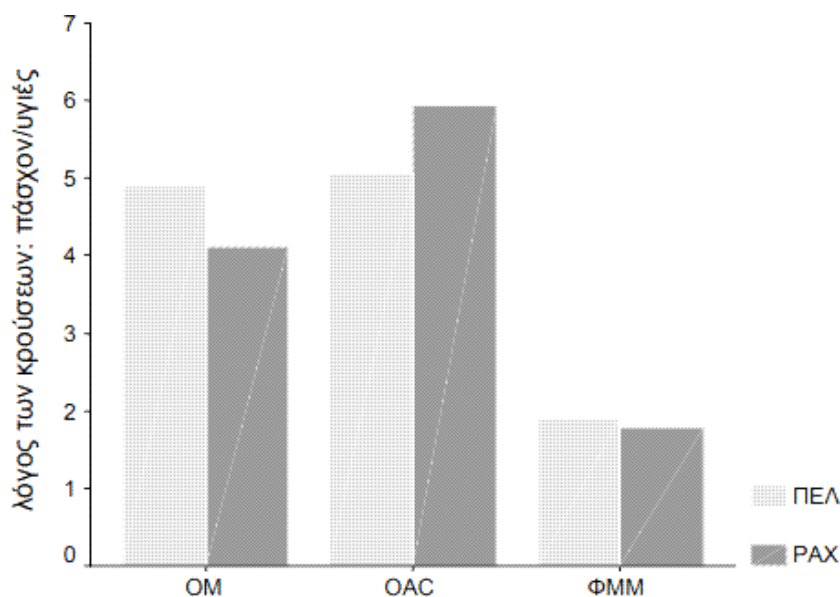
Πίνακας 6. Η κατανομή του λόγου πάσχον / υγιές της στατικής φάσης του σπινθηρογραφήματος οστών στους 3 βαθμούς της οπτικής κλίμακας. Σε παρένθεση το πλήθος των εξεταζομένων θέσεων.

Η ποιοτική εκτίμηση της οστεοβλαστικής δραστηριότητας με βάση την οπτική κλίμακα παρουσιάζει πολύ καλή συσχέτιση με τα αποτελέσματα της ημιποσοτικής ανάλυσης (λόγος πυκνότητας κρούσεων πάσχον/υγιές) τόσο στην πελματιαία όσο και στη ραχιαία λήψη (συντελεστής συσχέτισης του Spearman  $r_s = 0,804$ ,  $p < 0,0001$  και  $0,797$ ,  $p < 0,0001$  αντίστοιχα).

γ3) Τα αποτελέσματα του λόγου της πυκνότητας κρούσεων από την πελματιαία και τη ραχιαία στατική λήψη σε σχέση με την τελική διάγνωση σε 50 κλινικά ύποπτες θέσεις απεικονίζονται στον Πίνακα 7 και στο Διάγραμμα 6.

	n	<b>λόγος: πάσχον / υγιές</b>		<b>p</b>
		<b>πελματιαία</b>	<b>ραχιαία</b>	
<b>OM</b>	26	4,90±2,38 (2,30-12,80)	4,11±1,86 (1,74-8,63)	<b>0,001</b>
<b>OAC</b>	6	5,08±2,30 (2,70-8,72)	5,93±2,79 (2,65-8,90)	<b>0,046</b>
<b>ΦΜΜ</b>	18	1,92±0,86 (0,97-4,12)	1,79±0,75 (1,07-3,46)	0,064, ΜΣ

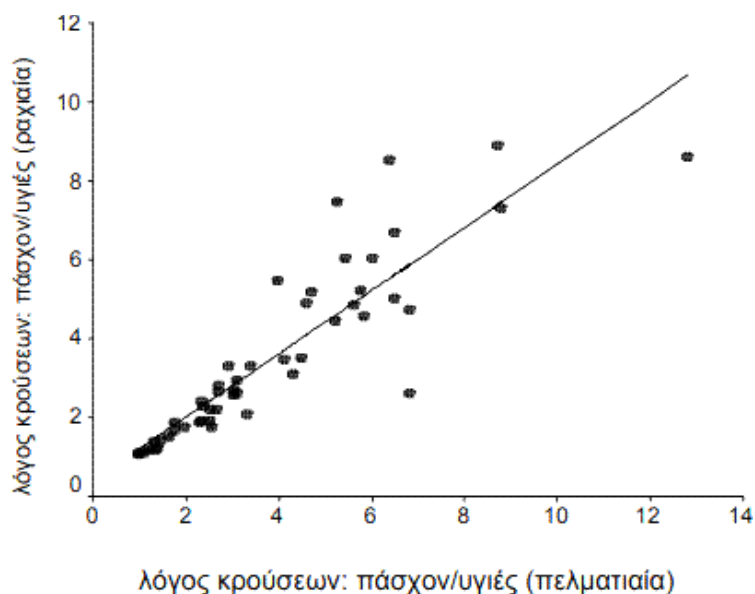
Πίνακας 7. Η κατανομή του λόγου: πάσχον / υγιές της οστικής φάσης του σπινθηρογραφήματος οστών σε πελματιαία και ραχιαία λήψη στις 3 κύριες κατηγορίες τελικής διάγνωσης. n: πλήθος εξεταζομένων θέσεων, εντός παρενθέσεως οι ακραίες τιμές.



Διάγραμμα 6. Η κατανομή του λόγου των κρούσεων: πάσχον / υγιές της οστικής φάσης του σπινθηρογραφήματος οστών στις 3 κύριες τελικές διαγνώσεις. ΠΕΛ: πελματιαία, ΡΑΧ: ραχιαία.

Έγινε σύγκριση (ANOVA) του λόγου πυκνότητας κρούσεων πάσχον/υγιές τόσο από την πελματιαία όσο και από τη ραχιαία λήψη μεταξύ των περιπτώσεων με τελική διάγνωση οστεομυελίτιδας, οξείας αρθροπάθειας Charcot και φλεγμονής των μαλακών μορίων ακολουθούμενη από post hoc ανάλυση πολλαπλών κατά ζεύγη συγκρίσεων με δοκιμασία Scheffé. Δεν περιελήφθησαν στη σύγκριση, λόγω μικρού αριθμού, οι διαγνώσεις κατάγματος εκ καταπονήσεως, αρθρίτιδας και γάγγραινας. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην καθήλωση του ραδιοφαρμάκου μεταξύ οστεομυελίτιδας και οξείας αρθροπάθειας Charcot, τόσο στην πελματιαία όσο και στη ραχιαία λήψη. Και στις δύο παθολογικές καταστάσεις παρατηρήθηκε έντονα αυξημένη οστεοβλαστική δραστηριότητα στην προσβεβλημένη περιοχή. Αντίθετα, στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p < 0,05$ ) παρουσίαζε ο βαθμός καθήλωσης του ραδιοφαρμάκου μεταξύ των περιπτώσεων οστεομυελίτιδας και απλής φλεγμονής των μαλακών μορίων όπως και μεταξύ οξείας αρθροπάθειας Charcot και απλής φλεγμονής των μαλακών μορίων, τόσο στην πελματιαία όσο και στη ραχιαία λήψη.

γ4) Παρατηρήθηκε πολύ καλή συσχέτιση του λόγου πυκνότητας κρούσεων πάσχον/υγιές μεταξύ πελματιαίας και ραχιαίας στατικής λήψης για τις 54 κλινικά ύποπτες ανατομικές θέσεις που εξετάστηκαν (συντελεστής συσχέτισης Pearson  $r = 0,89$ ,  $p < 0,00001$ , Διάγραμμα 7).



Διάγραμμα 7. Γραμμική παλινδρόμηση πελματιαίου-ραχιαίου λόγου κρούσεων πάσχον/ υγιές κατά τη στατική φάση του σπινθηρογραφήματος οστών.

Στις περιπτώσεις οστεομυελίτιδας οι τιμές του λόγου πάσχον/υγιές στις πελματιαίες στατικές λήψεις των 3 ωρών είναι σημαντικά μεγαλύτερες από τις τιμές του λόγου στις ραχιαίες (Wilcoxon,  $p=0,001$ , Πίνακας 7). Αντιθέτως, στις περιπτώσεις οξείας αρθροπάθειας Charcot μεγαλύτερες τιμές του λόγου παρατηρήθηκαν στις ραχιαίες λήψεις συγκριτικά με τις πελματιαίες λήψεις (Wilcoxon,  $p=0,046$ , Πίνακας 7)

γ5) Ελέγχθηκε τέλος η συσχέτιση του λόγου πάσχον/υγιές μεταξύ φάσης αιματικής δεξαμενής και στατικής φάσης του σπινθηρογραφήματος οστών στο σύνολο των 54 εξεταζομένων θέσεων όπως και ανά κύρια τελική διάγνωση, τόσο σε πελματιαία όσο και ραχιαία λήψη. Στον Πίνακα 8 παρατίθενται οι αντίστοιχες τιμές του συντελεστή συσχέτισης Pearson,  $r$ . Σε όλες τις περιπτώσεις υπήρχε στατιστική σημαντικότητα ( $p<0.0001$ ). Η ισχυρότερη συσχέτιση παρατηρήθηκε σε περιπτώσεις με τελική διάγνωση οξεία αρθροπάθεια Charcot και η φτωχότερη σε περιπτώσεις φλεγμονής μαλακών μορίων.

	<b>ΟΜ (26)</b>	<b>ΟΑC (6)</b>	<b>ΦΜΜ (18)</b>
<b>πελματιαία</b>	<b>0,760</b>	<b>0,932</b>	<b>0,362</b>
<b>ραχιαία</b>	<b>0,724</b>	<b>0,873</b>	<b>0,316</b>

Πίνακας 8. Ο συντελεστής συσχέτισης Pearson,  $r$  των συσχετίσεων μεταξύ των λόγων πάσχον/υγιές στη φάση της αιματικής δεξαμενής και στη στατική φάση του σπινθηρογραφήματος οστών.. Σε παρένθεση το πλήθος των εξεταζομένων θέσεων.

#### δ) Ανάλυση των λήψεων 24 ωρών του σπινθηρογραφήματος των οστών

Έγιναν καθυστερημένες στατικές λήψεις 24 ώρες μετά τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου σε 7 ασθενείς με κλινική υπόνοια οστεομυελίτιδας σε φάλαγγες των

δακτύλων (5) και κεφαλές μεταταρσίων (2). Όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν μικρού βάθους παρακείμενα έλκη, φυσιολογικές ακτινογραφίες, απουσία κλινικών και ακτινολογικών σημείων αρθροπάθειας Charcot και ευρήματα συμβατά με οστεομυελίτιδα στο σπινθηρογράφημα των οστών.

Στους 4 ασθενείς πραγματοποιήθηκαν ραχιαία και πελματιαία λήψη, σε 2 μόνο ραχιαία και σε 1 μόνο πελματιαία λήψη, ανάλογα με την στατική λήψη των 3 ωρών η οποία παρουσίαζε τα εντονότερα παθολογικά ευρήματα.

Τα αποτελέσματα του λόγου πυκνότητας κρούσεων πάσχον/υγιές στις πελματιαίες και ραχιαίες λήψεις των 3 και 24 ωρών, η σχετική μεταβολή ( $[(24 \text{ ωρών} - 3 \text{ ωρών}) / 3 \text{ ωρών}] \times 100$ ] καθώς και η τελική διάγνωση στους 7 ασθενείς παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.

πελματιαία λήψη			ραχιαία λήψη			διάγνωση
3 ωρών	24 ωρών	Δ%	3 ωρών	24 ωρών	Δ%	
5,76	7,29	27	5,23	6,17	18	OM
2,37	3,55	50	2,29	3,00	31	OM
1,96	----		1,76	2,05	17	ΦΜΜ
1,65	----		1,53	1,84	20	ΦΜΜ
2,30	1,50	-35	1,89	1,39	-27	OM
5,60	6,50	18	4,87	5,20	7	OM
6,72	8,78	31	6,27	----	----	ΑΡΘΡ

Πίνακας 9. Λόγοι κρούσεων πάσχον/υγιές των λήψεων 3 και 24 ωρών καθώς και η μεταβολή τους σε σχέση με την τελική διάγνωση σε 7 ασθενείς.

Σε 4 από τις 7 περιπτώσεις η τελική διάγνωση ήταν οστεομυελίτιδα, σε 2 απλή φλεγμονή των μαλακών μορίων χωρίς οστική συμμετοχή, ενώ σε μία περίπτωση διαγνώστηκε αρθρίτιδα της μεταταρσιοφαλαγγικής άρθρωσης.

Αν και ο αριθμός των περιστατικών είναι μικρός, παρατηρήθηκε συνολικά αύξηση του λόγου πυκνότητας κρούσεων πάσχοντος/υγιούς από τις 3 στις 24 ώρες, στους περισσότερους ασθενείς, τόσο σε εκείνους με οστεομυελίτιδα όσο και σε εκείνους με άλλη διάγνωση (οξεία αρθροπάθεια Charcot ή φλεγμονή των μαλακών μορίων). Επιπλέον, σε 1 από τις 4 περιπτώσεις οστεομυελίτιδας παρατηρήθηκε ελάττωση του λόγου πυκνότητας κρούσεων πάσχοντος/υγιούς.

#### δ) Ευρήματα του σπινθηρογραφήματος με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια.

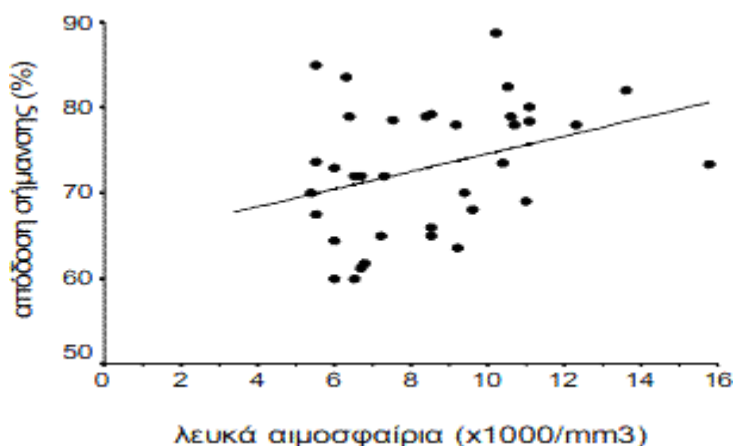
Σπινθηρογράφημα με τα επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια έγινε στους 36/45 ασθενείς. Στους υπόλοιπους 9/45 ασθενείς η διάγνωση τέθηκε μόνο από το σπινθηρογράφημα των οστών: σε 6 από αυτούς διαγνώστηκε ορθή οστεομυελίτιδα, ενώ σε 3 περιπτώσεις το σπινθηρογράφημα των οστών ήταν αρνητικό

και απέκλεισε ορθά την οστεομυελίτιδα. Σε έναν από τους τελευταίους ασθενείς διαγνώστηκε γάγγραινα και σε δύο ασθενείς απλή φλεγμονή των μαλακών μορίων χωρίς οστική προσβολή.

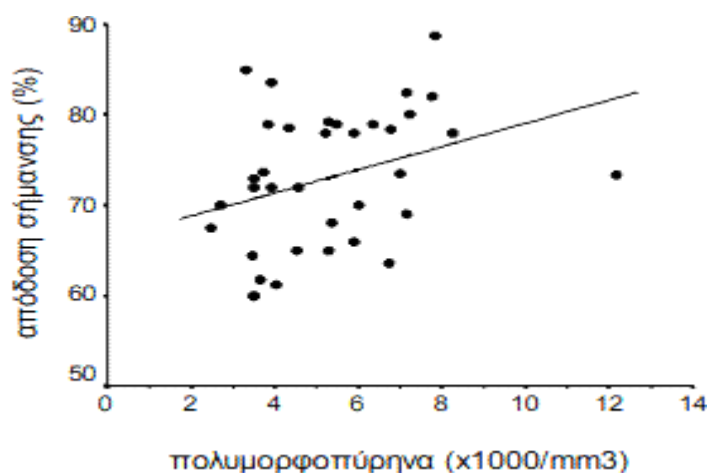
Το διάστημα που μεσολάβησε μεταξύ του σπινθηρογραφήματος οστών και του σπινθηρογραφήματος με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια ήταν  $7,1 \pm 3,2$  ημέρες (εύρος: 2-15 ημέρες).

#### α) Η απόδοση της σημάσεως (labelling efficiency)

Η απόδοση της σημάσεως των λευκών αιμοσφαιρίων ήταν  $73,0 \pm 7,6\%$  (εύρος 60,0 – 88,8%). Η απόδοση της σημάσεως παρουσίαζε ασθενή θετική συσχέτιση με τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων του ασθενούς (συντελεστής συσχέτισης Pearson  $r = 0,343$ ,  $p = 0,041$ , Διάγραμμα 8) και τον απόλυτο αριθμό των πολυμορφοκυττάρων (συντελεστής συσχέτισης Pearson  $r = 0,333$ ,  $p = 0,041$ , Διάγραμμα 9), ενώ δεν συσχετιζόταν με την ΤΚΕ, τη CRP, τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, το ποσοστό των πολυμορφοκυττάρων ή την ηλικία του εξεταζόμενου.



Διάγραμμα 8. Γραμμική παλινδρόμηση αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων - απόδοσης της σημάσεως στους 36 εξετασθέντες ασθενείς.



Διάγραμμα 9. Γραμμική παλινδρόμηση αριθμού των πολυμορφοκυττάρων - απόδοσης



της σημανσεως στους 36 εξετασθέντες ασθενείς.

### **β) Ανάλυση ευρημάτων 45 θέσεων σε 36 ασθενείς**

β1) Σε 22/45 θέσεις παρατηρήθηκε παθολογική συγκέντρωση λευκών αιμοσφαιρίων σε θέση σύμφωνη με τα παθολογικά ευρήματα στο σπινθηρογράφημα των οστών (48,9% των θέσεων), ενώ σε 23/45 θέσεις (51,1%) διαπιστώθηκε ασυμφωνία ευρημάτων μεταξύ των δύο μελετών.

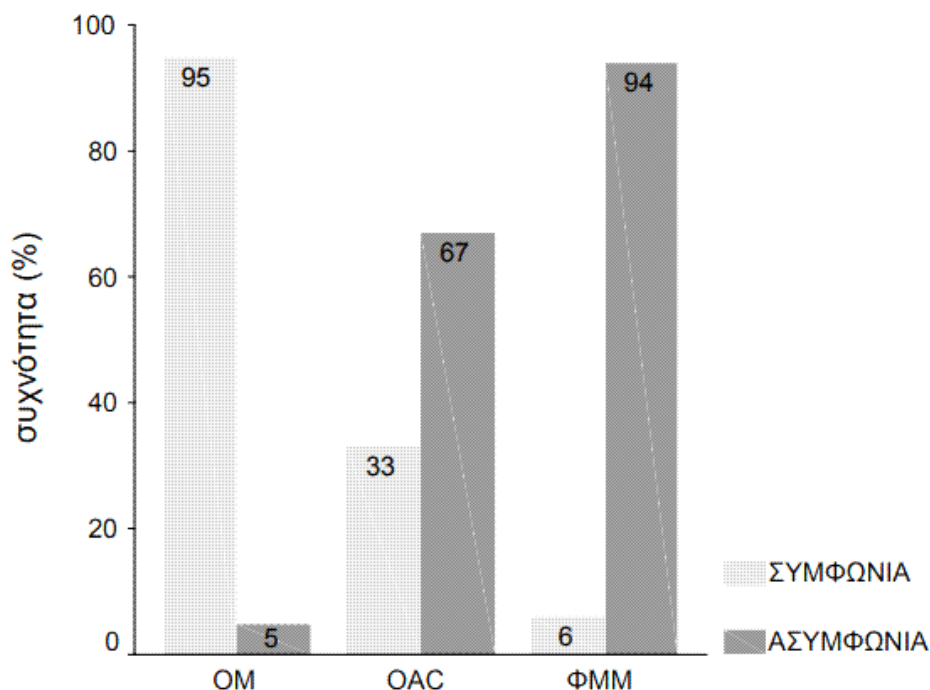
Σημαντικά μεγαλύτερη (95% έναντι 5%, ανάλυση διωνυμικής κατανομής,  $p < 0,0001$ ) συχνότητα συμφωνίας παρατηρήθηκε στις περιπτώσεις οστεομυελίτιδας. Αντίθετα, σε περιπτώσεις φλεγμονής μαλακών μορίων επικρατούσε ασυμφωνία εντοπίσεων (94% έναντι 6%,  $p < 0,001$ ). Στις περιπτώσεις οξείας αρθροπάθειας Charcot, δεν υπήρχε καθαρή υπεροχή συμφωνίας/ασυμφωνίας (στο 67% υπήρχε ασυμφωνία έναντι 33% των θέσεων με συμφωνία ευρημάτων). Και στις 3 θέσεις με τελική διάγνωση κατάγματος εκ καταπονήσεως ή αρθρίτιδας, παρατηρήθηκε ασυμφωνία των μελετών. Λόγω του μικρού αριθμού τους, οι περιπτώσεις αυτές δεν περιελήφθησαν στην περαιτέρω ανάλυση.

Τα αποτελέσματα συμφωνίας/ασυμφωνίας των ευρημάτων των δύο μελετών σε σχέση με την τελική διάγνωση στις 42 κλινικά ύποπτες θέσεις που αντιστοιχούν στις 3 κύριες τελικές διαγνώσεις, παρουσιάζονται στον Πίνακα 10 και το Διάγραμμα 10.

	<b>Συμφωνία</b>	<b>Ασυμφωνία</b>	<b>p</b>
<b>ΟΜ (20)</b>	19 (95%)	1 (5%)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>ΟΑC (6)</b>	2 (33%)	4 (67%)	<b>0,688, ΜΣ</b>
<b>ΦΜΜ (16)</b>	1 (6%)	15 (94%)	<b>&lt;0,001</b>

Πίνακας 10. Η κατανομή σύμφωνων / ασύμφωνων παθολογικών εντοπίσεων σπινθηρογραφήματος οστών - σπινθηρογραφήματος με επισημασμένα λευκά σε σχέση με τις 3 κύριες τελικές διαγνώσεις. Σε παρένθεση το πλήθος των θέσεων.



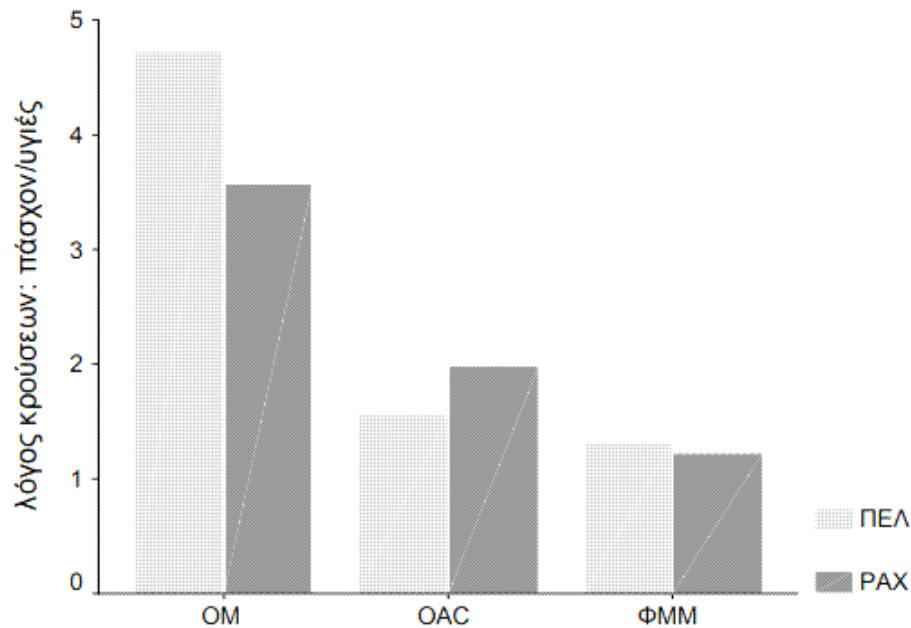


Διάγραμμα 10. Συμφωνία / ασυμφωνία σπινθηρογραφήματος οστών - σπινθηρογραφήματος με επισημασμένα λευκά στις 3 κύριες τελικές διαγνώσεις. Στην κορυφή κάθε στήλης αναγράφεται η αντίστοιχη συχνότητα.

β2) Τα αποτελέσματα του λόγου πυκνότητας κρούσεων πάσχον/υγιές, από την πελματιαία και την ραχιαία στατική λήψη σε σχέση με την τελική διάγνωση σε 42 κλινικά ύποπτες θέσεις παρουσιάζονται στον Πίνακα 11 και το Διάγραμμα 11.

	n	λόγος πάσχον / υγιές		p
		πελματιαία	ραχιαία	
OM	20	4,72±2,91 (1,81-14,15)	3,57±1,80 (1,48-8,97)	0,002
OAC	6	1,56±0,65 (1,06-2,55)	1,99±1,10 (1,10-4,03)	0,028
ΦΜΜ	16	1,32±0,44 (0,97-2,57)	1,22±0,13 (1,00-5,45)	0,045

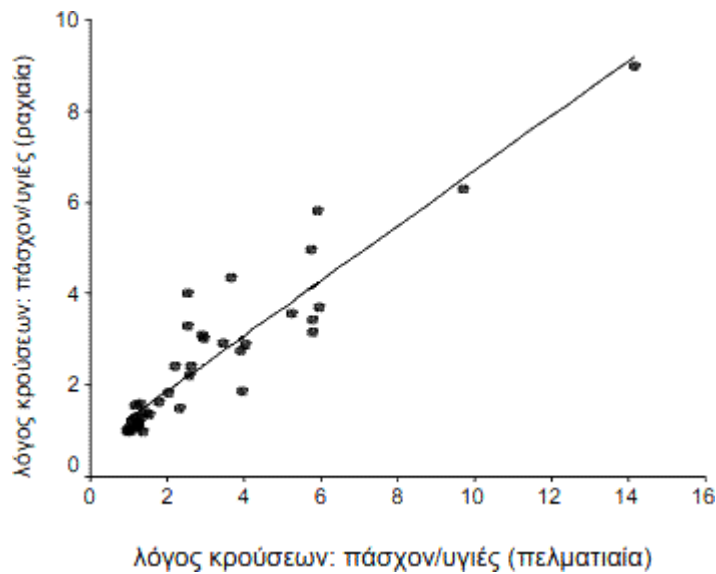
Πίνακας 11. Η κατανομή του λόγου των κρούσεων πάσχον / υγιές του σπινθηρογραφήματος με επισημασμένα λευκά σε πελματιαία και ραχιαία λήψη στις 3 κύριες κατηγορίες τελικής διάγνωσης. n: πλήθος εξεταζομένων θέσεων, εντός παρενθέσεως οι ακραίες τιμές.



Διάγραμμα 11. Η κατανομή του λόγου πάσχον / υγιές του σπινθηρογραφήματος επισημασμένων λευκών στις 3 κύριες τελικές διαγνώσεις. ΠΕΛ, πελματιαία; PAX, ραχιαία.

Έγινε σύγκριση (ANOVA) των λόγων πυκνότητας κρούσεων πάσχον / υγιές τόσο από την πελματιαία όσο και τη ραχιαία λήψη μεταξύ των περιπτώσεων με τελική διάγνωση οστεομυελίτιδας, οξείας αρθροπάθειας Charcot και φλεγμονής των μαλακών μορίων, ακολουθούμενη από post hoc ανάλυση πολλαπλών κατά ζεύγη συγκρίσεων (δοκιμασία Scheffé). Ο λόγος πάσχον/υγιές ήταν μεγαλύτερος ( $p < 0,005$ ) στις περιπτώσεις οστεομυελίτιδας συγκριτικά με τις περιπτώσεις φλεγμονής μαλακών μορίων ή οξείας αρθροπάθειας Charcot τόσο στις πελματιαίες όσο και στις ραχιαίες λήψεις. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά του λόγου μεταξύ φλεγμονής μαλακών μορίων και οξείας αρθροπάθειας Charcot.

β3) Παρατηρήθηκε ισχυρή συσχέτιση των λόγων πυκνότητας κρούσεων πάσχον/υγιές μεταξύ πελματιαίας και ραχιαία λήψης, για τις 45 κλινικά ύποπτες ανατομικές θέσεις που εξετάστηκαν (συντελεστής συσχέτισης Pearson  $r = 0,92$ ,  $p < 0,00001$ , Διάγραμμα 11)



Διάγραμμα 11. Γραμμική παλινδρόμηση πελματιαίου-ραχιαίου λόγου πυκνότητας κρούσεων πάσχον/υγιές στο σπινθηρογράφημα με επισημασμένα λευκά.

Παρά την πολύ καλή συσχέτιση, συνολικά οι τιμές του λόγου πυκνότητας κρούσεων πάσχον/υγιές στις περιπτώσεις οστεομυελίτιδας και φλεγμονής μαλακών μορίων ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στις πελματιαίες συγκριτικά με τις ραχιαίες λήψεις (Wilcoxon,  $p = 0,002$  και  $p=0,045$  αντίστοιχα, Πίνακας 11). Αντίστροφα, στις περιπτώσεις οξείας αρθροπάθειας Charcot, μεγαλύτερες τιμές του λόγου παρατηρήθηκαν στις ραχιαίες συγκριτικά με τις πελματιαίες λήψεις (Wilcoxon,  $p=0,028$ , Πίνακας 11)

β4) Οι τιμές του λόγου πυκνότητας κρούσεων πάσχον/υγιές, στην πελματιαία λήψη, παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική - πλην ασθενή - θετική συσχέτιση (συντελεστής συσχέτισης Pearson  $r = 0,331$ ,  $p=0,048$ ) με τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, ενώ δεν συσχετιζόνταν με τους υπόλοιπους αιματολογικούς και βιοχημικούς δείκτες φλεγμονής (TKE, CRP, και ποσοστό πολυμορφοκυττάρων).

β5) Στο σύνολο των ασθενών, ο λόγος πυκνότητας κρούσεων στην πελματιαία λήψη στο σπινθηρογράφημα με τα επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια συσχετιζόταν μόνο ασθενώς με τους αντίστοιχους λόγους του σπινθηρογραφήματος των οστών. Στην ανάλυση σύμφωνα με την τελική διάγνωση (για τις 3 κύριες διαγνώσεις), οι συσχετίσεις δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές (Πίνακας 12).

	φάση σπινθηρογραφήματος οστών		
	δυναμική	αιματικής δεξαμενής	στατική
<b>OM</b>	0,360 (0,119)	0,400 (0,080)	0,123 (0,604)
<b>OAC</b>	0,157 (0,766)	0,433 (0,390)	0,477 (0,338)
<b>ΦMM</b>	0,007 (0,984)	0,408 (0,213)	0,229 (0,497)
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	<b>0,429 (0,004)</b>	<b>0,454 (0,002)</b>	<b>0,337 (0,026)</b>

Πίνακας 12. Συσχέτιση του λόγου πυκνότητας κρούσεων πάσχον/υγιές της πελματιαίας λήψης του σπινθηρογραφήματος με επισημασμένα λευκά με τον αντίστοιχο των 3 φάσεων του σπινθηρογραφήματος οστών. Οι τιμές παριστούν τον συντελεστή γραμμικής συσχέτισης Pearson, r. Σε παρένθεση η τιμή του p.

#### ε) Ευρήματα του σπινθηρογραφήματος μυελού των οστών

Σπινθηρογράφημα μυελού των οστών έγινε σε 6 περιπτώσεις με κλινική υπόνοια οστεομυελίτιδας επί εδάφους αρθροπάθειας Charcot ή ακρωτηριασμού και παθολογική συγκέντρωση λευκών αιμοσφαιρίων στην ύποπτη περιοχή, για την αιτιολογική ερμηνεία της αυξημένης συγκέντρωσης των λευκών αιμοσφαιρίων. Στην ομάδα αυτή, η τελική διάγνωση ήταν οστεομυελίτιδα σε 4 και οξεία αρθροπάθεια Charcot σε 2 περιπτώσεις.

Η συγκριτική εκτίμηση των ευρημάτων του σπινθηρογραφήματος μυελού των οστών με εκείνα του σπινθηρογραφήματος με τα επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια έδειξε ασυμφωνία ευρημάτων και στις 4 περιπτώσεις OM (με την έννοια απύσας ή ήπιας διάχυτης συγκέντρωσης κολλοειδούς στην ύποπτη περιοχή), ενώ συμφωνία ως προς την ένταση και την τοπογραφική κατανομή των δύο ραδιοφαρμάκων παρατηρήθηκε στις 2 περιπτώσεις οξείας αρθροπάθειας Charcot.

Στον Πίνακα 13 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ημιποσοτικής ανάλυσης του σπινθηρογραφήματος μυελού των οστών στις περιπτώσεις οστεομυελίτιδας και οξείας αρθροπάθειας Charcot, ενώ στον Πίνακα 14 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ημιποσοτικής ανάλυσης του σπινθηρογραφήματος με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια στους ίδιους ασθενείς. Αν και το μέγεθος του δείγματος είναι πολύ μικρό για στατιστική ανάλυση, φαίνεται ότι στις περιπτώσεις οξείας αρθροπάθειας Charcot παρατηρείται μεγαλύτερη πρόσληψη κολλοειδούς από το μυελό των οστών, συγκριτικά με τις περιπτώσεις οστεομυελίτιδας. Αντίθετα στις τελευταίες παρατηρείται μεγαλύτερη συγκέντρωση λευκών αιμοσφαιρίων στις προσβαλλόμενες θέσεις.

	n	λόγος πάσχον / υγιές (εύρος)	
		πελματιαία	ραχιαία
<b>OM</b>	4	1,54±0,50 (1,10-2,05)	1,59±0,55 (1,06-2,33)
<b>OAC</b>	2	2,07±0,53 (1,70-2,45)	2,26±0,48 (1,70-2,45)

Πίνακας 13. Ο λόγος πυκνότητας κρούσεων πάσχον/υγιές στο σπινθηρογράφημα μυελού, σε πελματιαία και ραχιαία λήψεις, σε ασθενείς με τελική διάγνωση οστεομυελίτιδας (ΟΜ) ή οξείας αρθροπάθειας Charcot (ΟΑΚ). n: πλήθος ασθενών.

		λόγος πάσχον / υγιές (εύρος)	
	n	πελματιαία	ραχιαία
<b>ΟΜ</b>	4	3,29±1,80 (1,81-5,92)	3,45±1,70 (1,62-5,80)
<b>ΟΑΚ</b>	2*	2,38±0,23 (2,22-2,55)	3,21±1,15 (2,40-4,03)

Πίνακας 14. Ο λόγος πυκνότητας κρούσεων πάσχον/υγιές στο σπινθηρογράφημα με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια, σε πελματιαία και ραχιαία λήψεις σε ασθενείς με τελική διάγνωση οστεομυελίτιδας (ΟΜ) ή οξείας αρθροπάθειας Charcot (ΟΑΚ). n: πλήθος ασθενών. \*: ο ένας εξ αυτών παρουσίαζε επιπλέον φλεγμαίον έλκος στην ίδια περιοχή.

Από τις 26 θέσεις όπου τελικά διαγνώστηκε οστεομυελίτιδα, σε 6/26 (23,1%) η διάγνωση τέθηκε μόνο με το κλασικό σπινθηρογράφημα οστών με <sup>99m</sup>Tc-MDP, ενώ σε 20/26 (76,9%) με συνδυασμό ραδιοϊσοτοπικών μεθόδων. Ειδικότερα, σε 17/20 αυτές θέσεις η διάγνωση ετέθη με το συνδυασμό σπινθηρογραφήματος οστών και σπινθηρογραφήματος με επισημασμένα αυτόλογα λευκά αιμοσφαίρια και σε 3 με την επιπλέον προσθήκη σπινθηρογραφήματος μυελού οστών.

Ο Πίνακας 15 παρουσιάζει συνοπτικά τα ευρήματα των απεικονιστικών μεθόδων στις 54 κλινικά ύποπτες θέσεις

	n	ΑΘ	ΑΑ	ΨΘ	ΨΑ
<b>ΑΚΤ</b>	54	9	27	1	17
<b>ΣΟ</b>	54	26	3	25	0
<b>ΣΟ+ΣΛ</b>	45	19	22	3	1
<b>ΣΟ+ΣΛ+ΣΜ</b>	45*	19	25	0	1

Πίνακας 15. Η αξιολόγηση των ευρημάτων των διαφόρων απεικονιστικών εξετάσεων με βάση την τελική διάγνωση οστεομυελίτιδας. ΑΘ: αληθώς θετικά, ΑΑ: αληθώς αρνητικά, ΨΘ: ψευδώς θετικά, ΨΑ: ψευδώς αρνητικά. ΣΟ: σπινθηρογράφημα οστών, ΣΛ: σπινθηρογράφημα λευκών, ΣΜ: σπινθηρογράφημα μυελού των οστών. n: ο αριθμός των θέσεων που εξετάστηκαν, \*: 6 εξ αυτών και με σπινθηρογράφημα μυελού.

### α) Ακτινογραφία άκρων ποδών

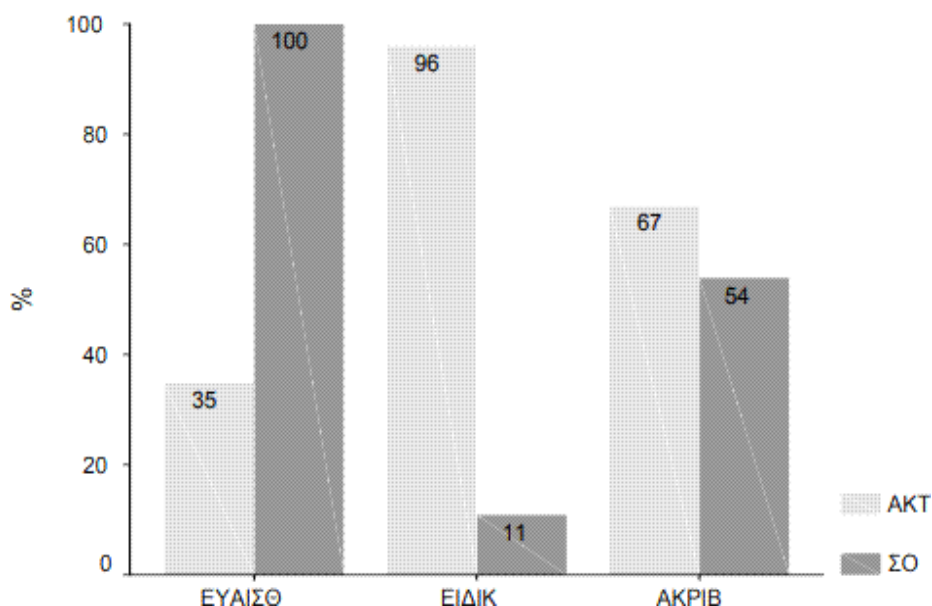
Η αρχική απλή ακτινογραφία των άκρων ποδών παρουσίαζε ευρήματα συμβατά με οστεομυελίτιδα σε 10/54 θέσεις (18,5%), σε 27/54 θέσεις (50%) θεωρήθηκε σαφώς αρνητική για οστεομυελίτιδα, ενώ σε 17/54 θέσεις (31,5%) παρουσίαζε μη ειδικές αλλοιώσεις των οστών και των αρθρώσεων και θεωρήθηκε μη συμπερασματική (βλ. και Πίνακα 1).

Η ευαισθησία, η ειδικότητα και η ακρίβεια της απλής ακτινογραφίας στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας στο σύνολο των θέσεων που μελετήθηκαν ήταν 34,6%, 96,4% και 66,6% αντίστοιχα. Η θετική και αρνητική προγνωστική της αξία ήταν 90,0% και 61,4% αντίστοιχα.

### β) Σπινθηρογράφημα οστών

Το σπινθηρογράφημα των οστών ήταν παθολογικό στις 51/54 κλινικά ύποπτες θέσεις (94,4%) και αρνητικό (αποκλείοντας την οστεομυελίτιδα) στις υπόλοιπες 3/54 θέσεις (5,6%). Η εξέταση παρουσίασε συνολικά υψηλή ευαισθησία 100%, ειδικότητα μόλις 10,7% και ακρίβεια 53,7% στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας. Η μέθοδος είχε θετική προγνωστική αξία 51% και αρνητική προγνωστική αξία 100%.

Συγκριτικά με την ακτινογραφία άκρων ποδών, το σπινθηρογράφημα οστών παρουσίαζε υψηλότερη ευαισθησία και χαμηλότερη ειδικότητα (Δοκιμασία McNemar,  $p < 0.0001$  για αμφότερες). Η ακρίβεια των δύο εξετάσεων δεν διέφερε στατιστικώς σημαντικά. Συγκριτική απεικόνιση της ευαισθησίας, ειδικότητας και ακρίβειας της ακτινογραφίας έναντι του σπινθηρογραφήματος οστών παρουσιάζεται στο Διάγραμμα 11.

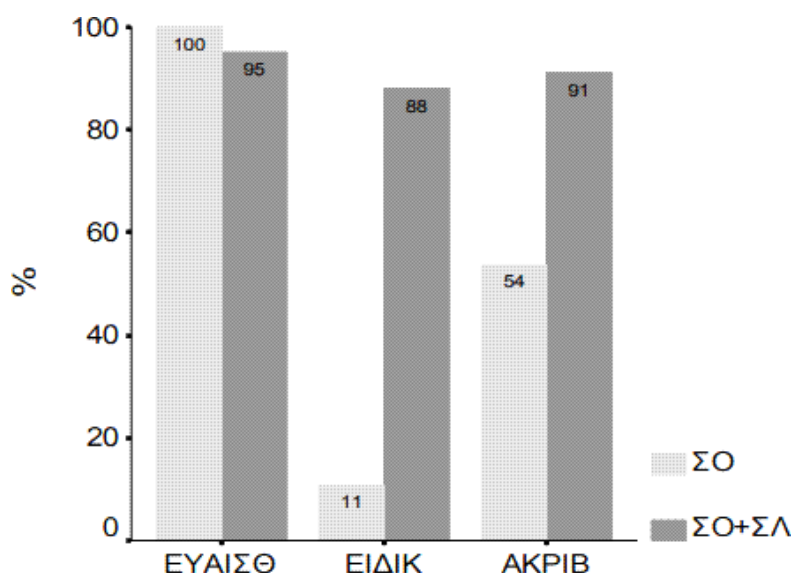


Διάγραμμα 11. Η ευαισθησία (ΕΥΑΙΣΘ), ειδικότητα (ΕΙΔΙΚ) και ακρίβεια (ΑΚΡΙΒ) της ακτινογραφίας (ΑΚΤ) έναντι του σπινθηρογραφήματος οστών (ΣΟ) στη διάγνωση οστεομυελίτιδας στο σύνολο των 54 θέσεων που μελετήθηκαν.



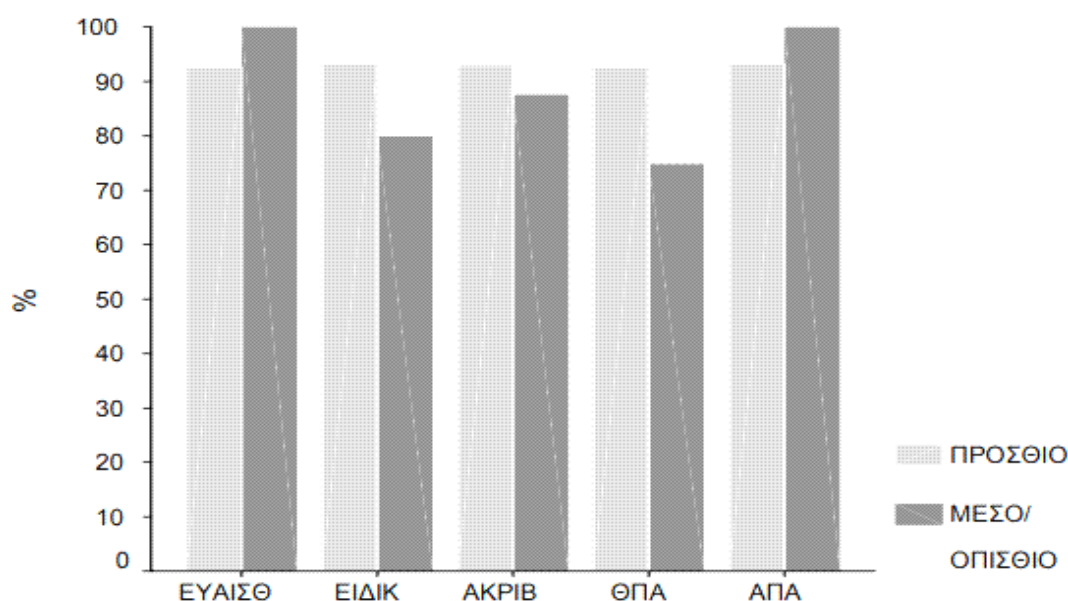
### γ) Συνδυασμός σπινθηρογραφήματος οστών και σπινθηρογραφήματος με επισημασμένα λευκά

Στο σύνολο των 45 θέσεων οι οποίες ελέγχθηκαν με αμφότερες τις απεικονίσεις, το αποτέλεσμα ήταν παθολογικό στις 22/45 θέσεις (48,9%) και αρνητικό στις υπόλοιπες 23/45 θέσεις (51,1%). Ο συνδυασμός παρουσίασε ευαισθησία 95,0%, ειδικότητα 88,0% και ακρίβεια 91,1% στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας στην παρούσα μελέτη. Η μέθοδος είχε θετική προγνωστική αξία 86,4% και αρνητική προγνωστική αξία 95,7%. Συγκριτικά με το σπινθηρογράφημα οστών, ο συνδυασμός παρουσίαζε παρόμοια ευαισθησία αλλά υψηλότερη ειδικότητα και ακρίβεια (Δοκιμασία McNemar,  $p < 0.0001$  και  $p < 0.001$  αντίστοιχα). Συγκριτική απεικόνιση της ευαισθησίας, ειδικότητας και ακρίβειας του σπινθηρογραφήματος οστών έναντι του συνδυασμού του με σπινθηρογράφημα με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια στο σύνολο των θέσεων παρουσιάζεται στο Διάγραμμα 12.



Διάγραμμα 12. Η ευαισθησία (ΕΥΑΙΣΘ), ειδικότητα (ΕΙΔΙΚ) και ακρίβεια (ΑΚΡΙΒ) του ΣΟ έναντι του συνδυασμού ΣΟ+ΣΛ στη διάγνωση οστεομυελίτιδας στο σύνολο των 45 θέσεων που μελετήθηκαν με αμφότερα. ΣΟ: σπινθηρογράφημα οστών, ΣΛ: σπινθηρογράφημα λευκών

Ειδικότερα στο πρόσθιο τριτημόριο του ποδιού, ο παραπάνω συνδυασμός εξετάσεων παρουσίασε ευαισθησία 92,6%, ειδικότητα 93,3%, ακρίβεια 93,1%, θετική προγνωστική αξία 92,6% και αρνητική προγνωστική αξία 93,3% στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας. Η ευαισθησία, ειδικότητα, ακρίβεια, θετική και αρνητική προγνωστική αξία του παραπάνω συνδυασμού ραδιονουκλιδικών μελετών στην διάγνωση της οστεομυελίτιδας στο μέσο και οπίσθιο τριτημόριο του ποδιού ήταν 100,0%, 80,0%, 87,5%, 75,0% και 100,0% αντίστοιχα. Τα παραπάνω παρουσιάζονται στο Διάγραμμα 13

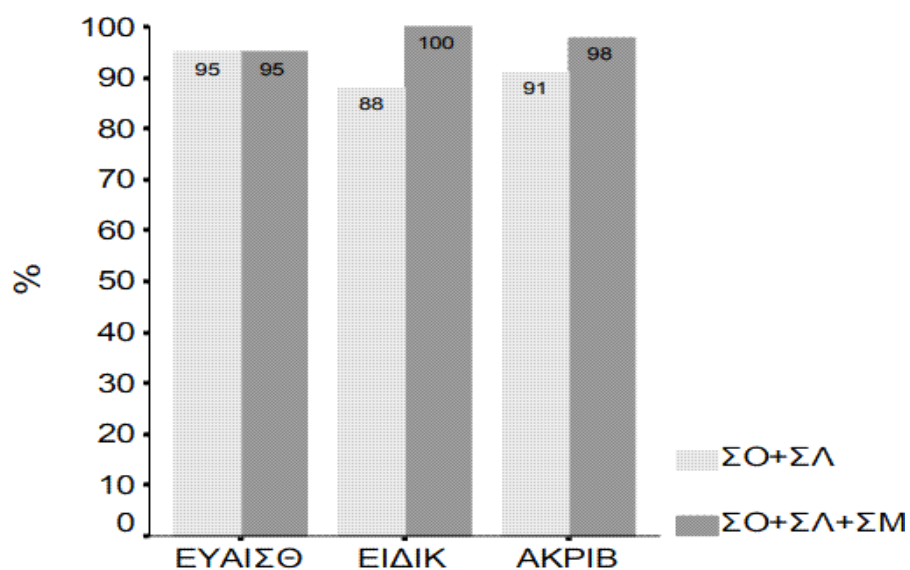


Διάγραμμα 13. Η ευαισθησία (ΕΥΑΙΣΘ), ειδικότητα (ΕΙΔΙΚ), ακρίβεια (ΑΚΡΙΒ), θετική (Θ.Π.Α) και αρνητική προγνωστική αξία (Α.Π.Α.) του συνδυασμού ΣΟ+ΣΛ στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας στο πρόσθιο και μέσο/οπίσθιο τριτημόριο του ποδιού.

**δ) Συνδυασμός σπινθηρογραφήματος οστών, σπινθηρογραφήματος με επισημασμένα λευκά και σπινθηρογραφήματος μυελού.**

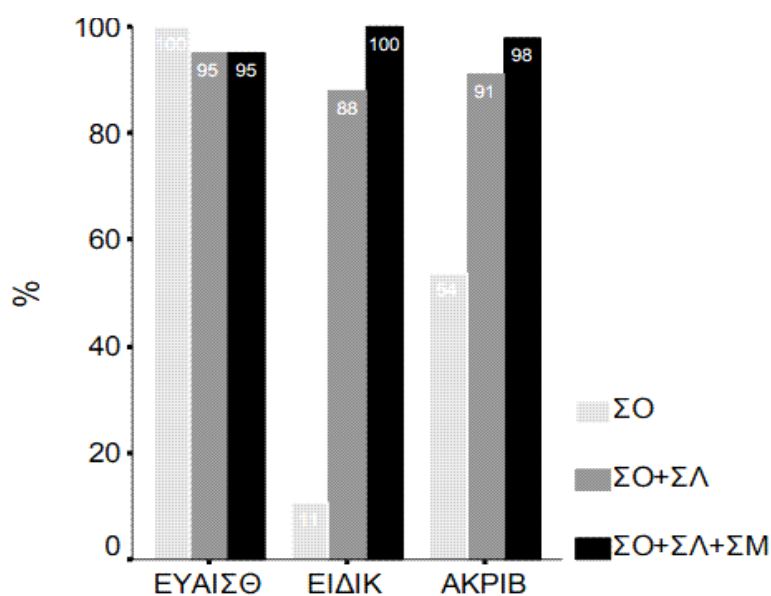
Η ειδικότητα, ακρίβεια, θετική προγνωστική αξία και αρνητική προγνωστική αξία του συνδυασμού σπινθηρογραφήματος οστών με σπινθηρογράφημα με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια (88% 91,1%, 86,4% και 95,7% αντίστοιχα), με τη συμπληρωματική εκτέλεση του σπινθηρογραφήματος μυελού των οστών βελτιώθηκαν σε 100,0%, 97,8%, 100,0% και 96,1% αντίστοιχα, αν και η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=0,500$ ). Η ευαισθησία δεν μεταβλήθηκε (95%)(Διάγραμμα 14).





Διάγραμμα 14. Η ευαισθησία (ΕΥΑΙΣΘ), ειδικότητα (ΕΙΔΙΚ) και ακρίβεια (ΑΚΡΙΒ) των συνδυασμών ΣΟ+ΣΛ και ΣΟ+ΣΛ+ΣΜ στη διάγνωση οστεομυελίτιδας σε 45 μελετηθείσες θέσεις (6 από αυτές με ΣΜ). ΣΟ: σπινθηρογράφημα οστών, ΣΛ: σπινθηρογράφημα με επισημασμένα λευκά, ΣΜ: σπινθηρογράφημα μυελού των οστών.

Τέλος, στο Διάγραμμα 15 παρουσιάζεται συγκριτικά η ευαισθησία, ειδικότητα και ακρίβεια του σπινθηρογραφήματος οστών, του συνδυασμού σπινθηρογραφήματος οστών και σπινθηρογραφήματος με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια και του συνδυασμού σπινθηρογραφήματος οστών, σπινθηρογραφήματος με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια και σπινθηρογραφήματος μυελού των οστών, ενώ ο Πίνακας 16 παρουσιάζει την διαγνωστική απόδοση των διαφόρων απεικονιστικών εξετάσεων και των συνδυασμών τους στη διάγνωση οστεομυελίτιδας, στο σύνολο των 54 θέσεων που μελετήθηκαν.



Διάγραμμα 15. Η ευαισθησία (ΕΥΑΙΣΘ), ειδικότητα (ΕΙΔΙΚ) και ακρίβεια (ΑΚΡΙΒ) του ΣΟ, του συνδυασμού ΣΟ+ΣΛ και του συνδυασμού ΣΟ+ΣΛ+ΣΜ στη διάγνωση οστεομυελίτιδας. ΣΟ: σπινθηρογράφημα οστών, ΣΛ: σπινθηρογράφημα με επισημασμένα λευκά, ΣΜ: σπινθηρογράφημα μυελού των οστών.

	ΑΚΤ	ΣΟ	ΣΟ+ΣΛ	ΣΟ+ΣΛ+ΣΜ
<b>Ευαισθησία</b>	34,6	100,0	95,0	95,0
<b>Ειδικότητα</b>	96,4	10,7	88,0	100,0
<b>Ακρίβεια</b>	66,6	53,7	91,1	97,8
<b>Θετική προγνωστική αξία</b>	90,0	51,0	86,4	100,0
<b>Αρνητική προγνωστική αξία</b>	61,4	100,0	95,7	96,1

Πίνακας 16. Η διαγνωστική απόδοση στη διάγνωση οστεομυελίτιδας των διαφόρων απεικονιστικών εξετάσεων και των συνδυασμών τους στο σύνολο των 54 θέσεων που μελετήθηκαν.

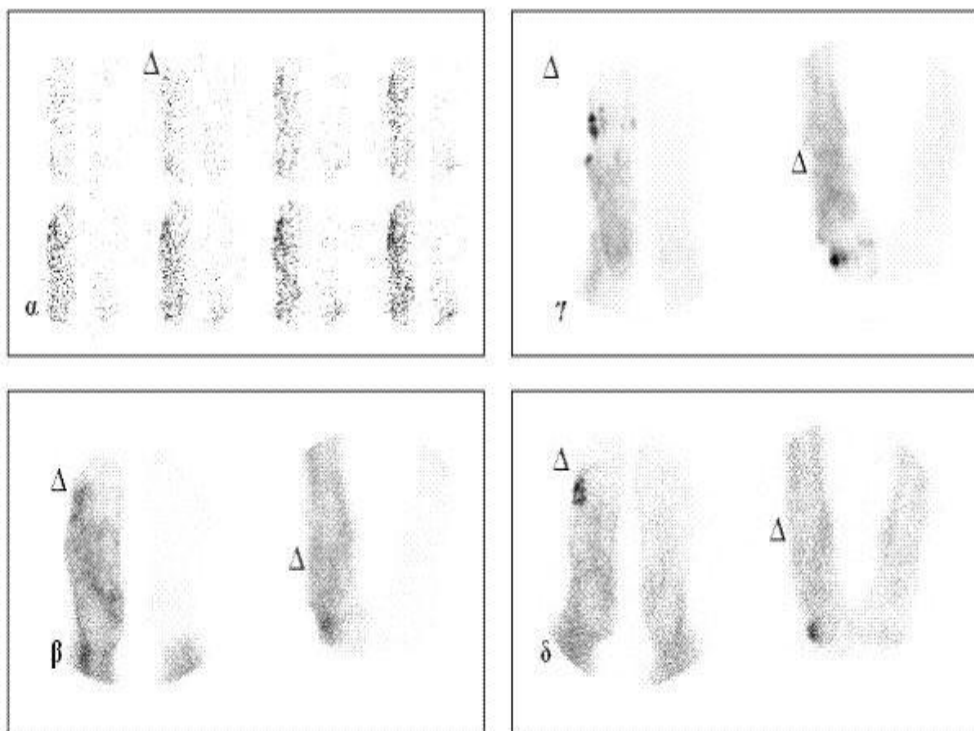


### Περιπτώσεις ασθενών-συζήτηση

#### Περίπτωση 1: Οστεομυελίτιδα 4ου δακτύλου δεξιού άκρου ποδός



Άνδρας 56 ετών με ΣΔ τύπου 2 από δεξιάς ακρωτηριασμό 5<sup>ου</sup> δακτύλου δεξιού ποδιού λόγω οστεομυελίτιδας και πρόσφατο έλκος πλάγιας επιφάνειας 4<sup>ου</sup> δεξιού δακτύλου, προσήλθε με κλινική υπόνοια οστεομυελίτιδας 4<sup>ου</sup> δακτύλου δεξιού ποδιού.



**Σπινθ. οστών με  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP** [α, δυναμική φάση (πελματιαία λήψη) β, φάση αιματικής δεξαμενής (πελματιαία και ραχιαία λήψη) και γ, αντίστοιχες στατικές λήψεις 3 ωρών]: αυξημένη αρτηριακή ροή, υπεραιμία και αυξημένη οστεοβλαστική δραστηριότητα στην περιοχή της βάσης του 4<sup>ου</sup> δακτύλου - κεφαλής του 4<sup>ου</sup> μεταταρσίου του δεξιού ποδιού.

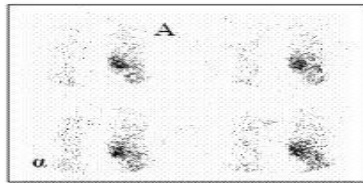
**Σπινθ. με επισημασμένα με  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO αυτόλογα λευκά αιμοσφαίρια (δ):** αυξημένη εστιακή συγκέντρωση επισημασμένων λευκών αιμοσφαιρίων στις παραπάνω θέσεις.

*Πλήρης συμφωνία ευρημάτων των δύο μελετών στη βάση του 4ου δακτύλου δηλωτική οστεομυελίτιδας.*

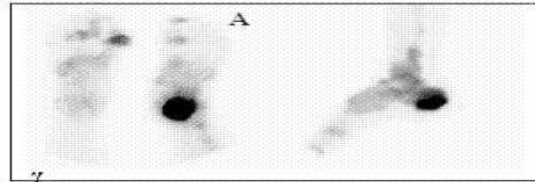
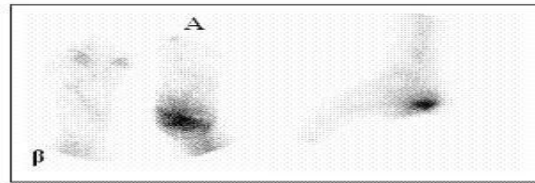
## Περίπτωση 2: Οστεομυελίτιδα αριστερής πτέρνας



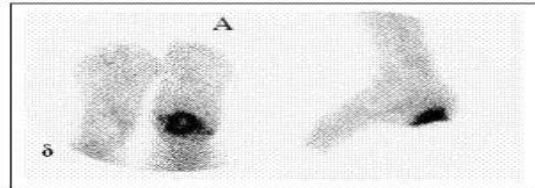
Γυναίκα 55 ετών με ΣΔ τύπου 2 από 10ετία και βαθύ μη επουλούμενο άτονο έλκος διαμέτρου 4 cm, στην αριστερή πτέρνα με απομόνωση ψευδομονάδας στην καλλιέργεια από το εσωτερικό του έλκους.



**Σπινθ. οστών με  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP** [α, δυναμική φάση (πελματιαία λήψη) β, φάση αιματικής δεξαμενής (πελματιαία και αριστερή πλάγια λήψη) και γ, αντίστοιχες στατικές λήψεις 3 ωρών]: αυξημένη αιματική ροή, εστιακή υπεραιμία και έντονη οστεοβλαστική δραστηριότητα στην αριστερή πτέρνα, ευρήματα συμβατά με οστεομυελίτιδα.



**Σπινθ. με επισημασμένα με  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO αυτόλογα λευκά αιμοσφαίρια (δ):** αυξημένη συγκέντρωση λευκών αιμοσφαιρίων στην αριστερή πτέρνα και τους περίξ μαλακούς ιστούς η οποία επιβεβαιώνει την διάγνωση.



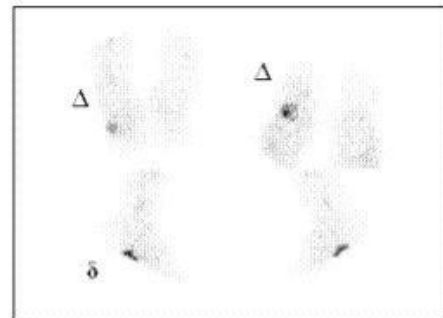
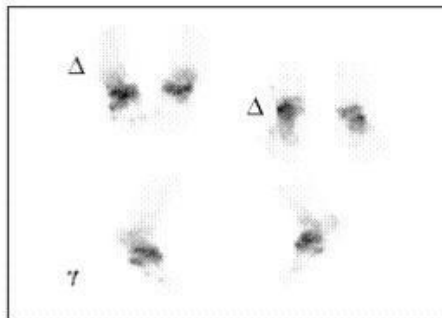
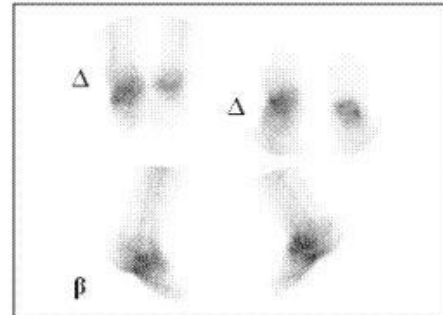
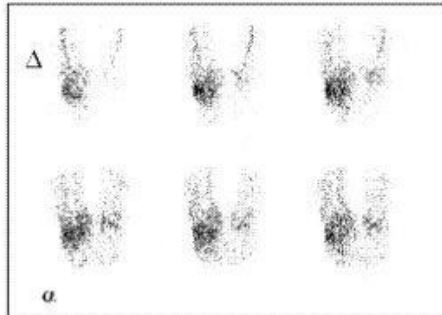
Η πλειονότητα των θέσεων στις οποίες διαγνώστηκε τελικά οστεομυελίτιδα με τον παραπάνω συνδυασμό εξετάσεων - 19 από τις 20 θέσεις οστεομυελίτιδας 95%) χαρακτηριζόταν από συμφωνία στην τοπογραφική κατανομή των ευρημάτων μεταξύ των δύο μελετών, δηλαδή εστιακά αυξημένη συγκέντρωση λευκών αιμοσφαιρίων στη θέση της αυξημένης οστεοβλαστικής δραστηριότητας στο σπινθηρογράφημα οστών.



**Περίπτωση 3: Φλεγμονή μαλακών μορίων χωρίς συνύπαρξη οστεομυελίτιδας**



Γυναίκα 66 ετών με ΣΔ τύπου 2 από 15 ετίας  
αμφοτερόπλευρη αρthropάθεια Charcot και  
ευμέγεθες νευροπαθητικό  
μη επουλούμενο έλκος στη  
μεσότητα του δεξιού πέλματος



**Σπινθ. οστών με  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP [α, δυναμική φάση (ραχιαία λήψη) β, φάση αιματικής δεξαμενής (πελματιαία και ραχιαία και πλάγιες λήψεις δεξιού άκρου ποδός) και γ, αντίστοιχες στατικές λήψεις 3 ωρών]:** αυξημένη αιματική ροή στην περιοχή του δεξιού άκρου ποδός, υπεραϊμία και αυξημένη οστεοβλαστική δραστηριότητα σε αμρότερους τους ταρσούς

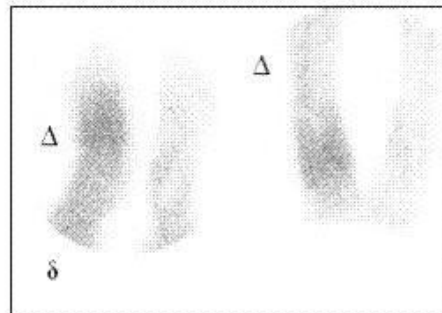
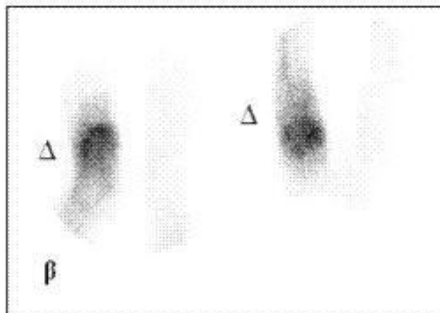
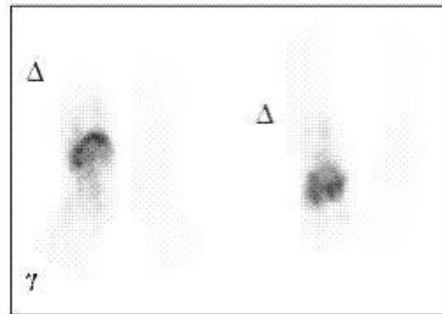
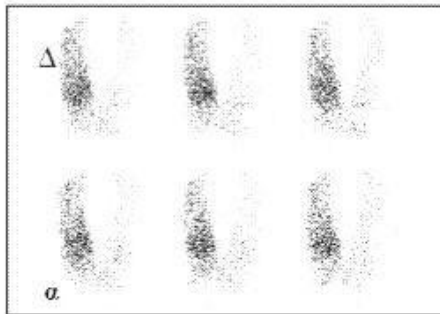
**Σπινθ. με επισημασμένα με  $^{99m}\text{Tc}$ -ΗΜΡΑΟ αυτόλογα λευκά αιμοσφαίρια (δ):** εστιακά αυξημένη συγκέντρωση περιορισμένη στο έλκος του δεξιού πέλματος

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων απλής φλεγμονής των μαλακών μορίων παρατηρήθηκε ασυμφωνία στην τοπογραφική κατανομή των ευρημάτων μεταξύ σπινθηρογραφήματος με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια και σπινθηρογραφήματος οστών (με την έννοια αρνητικού για οστεομυελίτιδα σπινθηρογραφήματος επισημασμένων λευκών αιμοσφαιρίων / θετικού σπινθηρογραφήματος οστών, διότι επί αρνητικού σπινθηρογραφήματος οστών θα σταματούσε η διερεύνηση). Έτσι, στις 15 από τις 16 θέσεις με απλή φλεγμονή των μαλακών μορίων (94%) παρατηρήθηκε παθολογική συγκέντρωση λευκών αιμοσφαιρίων μόνο στη θέση του έλκους

**Περίπτωση 4: Οξεία αρθροπάθεια Charcot χωρίς συνύπαρξη οστεομυελίτιδας**



Γυναίκα 69 ετών με ΣΔ τύπου 2 από 20ετίας  
προσήλθε με πρόσφατη ανώδυνη διόγκωση  
και σημεία φλεγμονής δεξιού άκρου ποδός



Σπινθ. οστών με  $^{99m}\text{Tc-MDP}$  [α, δυναμική φάση (ραχιαία λήψη) β, φάση αιματικής δεξαμενής (πελματιαία και ραχιαία λήψη) και γ, αντίστοιχες στατικές λήψεις 3 ωρών]: αυξημένη αιματική ροή, υπεραιμία και αυξημένη οστεοβλαστική δραστηριότητα στον δεξιό τάρσο, ευρήματα κατ' αρχήν συμβατά με οστεομυελίτιδα.

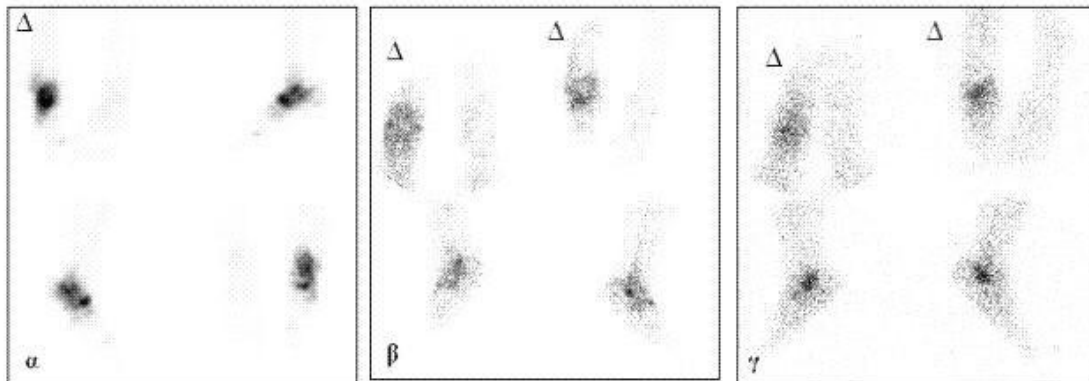
Σπινθ. με επισημασμένα με  $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$  αυτόλογα λευκά αιμοσφαίρια (δ): ήπια διάχυτη συγκέντρωση στον δεξιό τάρσο η οποία αποκλείει την οστεομυελίτιδα.

Ενδιαφέρουσα είναι η περίπτωση της οξείας αρθροπάθειας Charcot χωρίς συνύπαρξη οστεομυελίτιδας, όπου δεν υπήρχε καθαρή υπεροχή συμφωνίας ή ασυμφωνίας ευρημάτων μεταξύ σπινθηρογραφήματος με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια και σπινθηρογραφήματος οστών. Έτσι από τις 6 θέσεις όπου διαγνώστηκε οξεία αρθροπάθεια Charcot, στις 4 παρατηρήθηκε ασυμφωνία επισημασμένων λευκών αιμοσφαιρίων / σπινθηρογραφήματος οστών, με την έννοια ότι παρατηρήθηκε ήπια διάχυτη συγκέντρωση λευκών αιμοσφαιρίων στις θέσεις όπου υπήρχε αυξημένος οστικός μεταβολισμός στο σπινθηρογράφημα των οστών.

*Περίπτωση 5: Οξεία αρθροπάθεια Charcot χωρίς συνύπαρξη οστεομυελίτιδας*



Γυναίκα 54 ετών με ΣΔ τύπου 2 από 15ετίας, ακρωτηριασμό 4 δακτύλων δεξιού ποδιού και επανορθωτικές επεμβάσεις προ 1 έτους, προσήλθε με πρόσφατης έναρξης άλγος και σημεία φλεγμονής δεξιού άκρου ποδός



**Σπινθ. οστών με  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP** - στατικές λήψεις 3 ωρών (πελματιαία, ραχιαία και πλάγιες λήψεις δεξιού άκρου ποδός (α): αυξημένη οστεοβλαστική δραστηριότητα στον δεξιό ταρσό.

**Σπινθ. με επισημασμένα με  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO αντίλογα λευκά αιμοσφαίρια (β):** αυξημένη συγκέντρωση λευκών αιμοσφαιρίων στον δεξιό ταρσό - περίπτωση όπου απαιτείται σπινθηρογράφημα μυελού των οστών για την διαφοροδιάγνωση της οστεομυελίτιδας από την οξεία αρθροπάθεια Charcot.

**Σπινθηρογράφημα μυελού των οστών (γ):** συγκέντρωση κολλοειδούς στον δεξιό ταρσό, στις ίδιες θέσεις με την συγκέντρωση των επισημασμένων λευκών αιμοσφαιρίων.

*Συμφωνία ως προς την τοπογραφική κατανομή και την ένταση της συγκέντρωσης λευκών αιμοσφαιρίων/κολλοειδούς συμβατή με οξεία αρθροπάθεια Charcot και όχι οστεομυελίτιδα.*

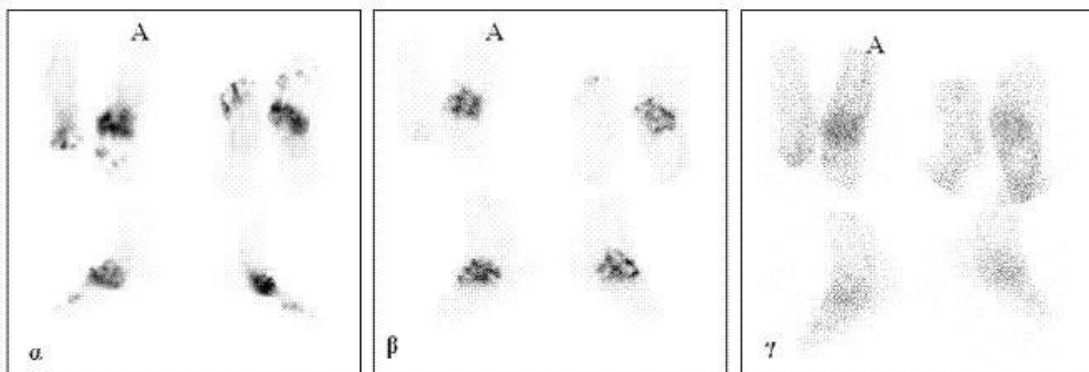
Αντίθετα, οι υπόλοιπες 2 περιπτώσεις (το 1/3 των θέσεων οξείας αρθροπάθειας Charcot) εμφάνισαν συμφωνία ως προς την τοπογραφική εντόπιση των ευρημάτων των δύο μελετών. Επομένως, στις τελευταίες 2 περιπτώσεις ο συνδυασμός των δύο σπινθηρογραφημάτων έδωσε ψευδώς θετικά, για οστεομυελίτιδα, αποτελέσματα και τον καθοριστικό ρόλο στη διάγνωση είχε το σπινθηρογράφημα μυελού των οστών.



**Περίπτωση 6: Οστεομυελίτιδα αριστερού ταρσού**



Άνδρας 68 ετών με ΣΔ τύπου 2 από 12ετίας, ακρωτηριάσιμο δακτύλων δεξιού άκρου ποδός προ έτους λόγω οστεομυελίτιδας και πρόσφατη επώδυνη διόγκωση αριστερού ταρσού.



Σπινθ. οστών με  $^{99m}\text{Tc-MDP}$  - στατικές λήψεις 3 ωρών (πελματιαία, ραχιαία και πλάγιες λήψεις αριστερού άκρου ποδός (α): αυξημένη οστεοβλαστική δραστηριότητα στην περιοχή του αριστερού ταρσού.

Σπινθ. με επισημασμένα με  $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$  αυτόλογα λευκά αιμοσφαίρια (β) αυξημένη, πολυεστιακή, συγκέντρωση λευκών αιμοσφαιρίων στα οστά του αριστερού ταρσού.

Σπινθηρογράφημα μυελού των οστών (γ): διάχυτη ασθενής συγκέντρωση του κολλοειδούς στον αριστερό ταρσό.

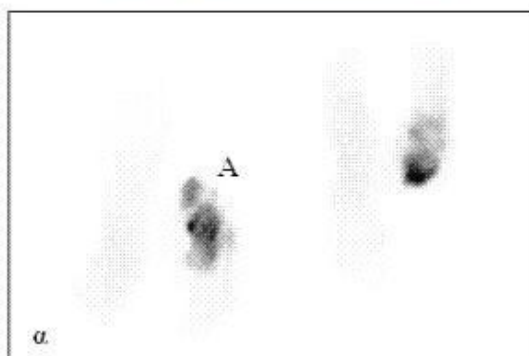
*Ασυμφωνία ευρημάτων λευκών αιμοσφαιρίων/κολλοειδούς δηλωτική οστεομυελίτιδας.*

Στην παρούσα μελέτη, η συμπληρωματική εκτέλεση σπινθηρογραφήματος μυελού των οστών ήταν ιδιαίτερα χρήσιμη στις περιπτώσεις που υπήρχε παθολογική συγκέντρωση λευκών αιμοσφαιρίων σε θέσεις αρθροπάθειας Charcot, για τη διαφοροδιάγνωση της οστεομυελίτιδας από την οξεία ή ταχέως εξελισσόμενη αρθροπάθεια Charcot

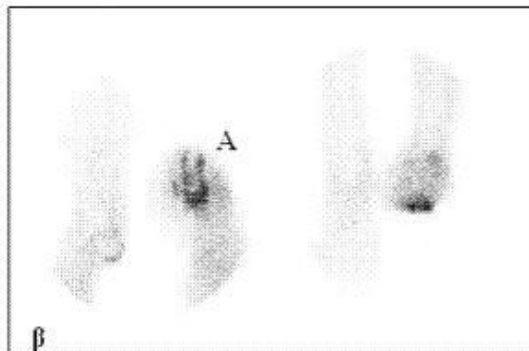
**Περίπτωση 7: Οστεομυελίτιδα οστικού κολοβώματος**



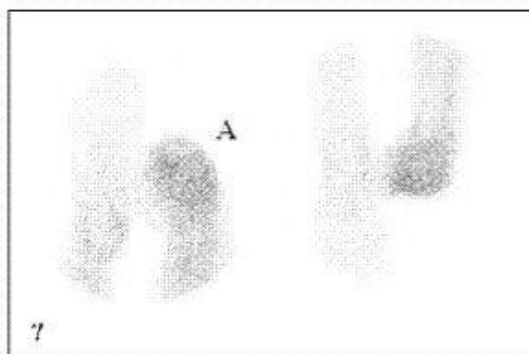
Άνδρας 62 ετών με ΣΔ τύπου 2 από 15ετίας, ακρωτηριασμό του πρόσθιου/μέσου τριτημορίου του αριστερού ποδιού προ ενός έτους και έλκος με πυώδη εκροή στην περιοχή του κολοβώματος



Σπινθ. οστών με  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP - στατικές λήψεις 3 ωρών (πελματιαία και ραχιαία) (α): αυξημένη οστεοβλαστική δραστηριότητα στην περιοχή του κολοβώματος του αριστερού ποδιού.



Σπινθ. με επισημασμένα με  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO αντόλογα λευκά αιμοσφαίρια (β): αυξημένη συγκέντρωση λευκών αιμοσφαιρίων στην ίδια θέση.



Σπινθηρογράφημα μυελού των οστών (γ): διάχυτη ασθενέστατη συγκέντρωση κολλοειδούς στο κολόβωμα του αριστερού ποδιού.

Ασυμφωνία ευρημάτων λευκών αιμοσφαιρίων/κολλοειδούς συμβατή με οστεομυελίτιδα.

Επιπλέον, το σπινθηρογράφημα μυελού των οστών ήταν χρήσιμο για την ορθή διάγνωση οστεομυελίτιδας σε θέση ακρωτηριασμού, λόγω πιθανής παρουσίας ενεργού μυελού των οστών στη θέση αυτή.



## **Συμπεράσματα**

### **α) Κλινικοεργαστηριακά ευρήματα**

- 1) Η κλινική και απεικονιστική διάγνωση της οστεομυελίτιδας στα πόδια διαβητικών ασθενών με συνύπαρξη (μεμονωμένα ή σε συνδυασμό) μη επουλούμενων ελκών, αρθροπάθειας Charcot ή ακρωτηριασμού δακτύλων είναι ιδιαίτερα δύσκολη.
- 2) Οι ασθενείς με τα παραπάνω σοβαρά προβλήματα στα πόδια εμφανίζουν τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: α) μεγάλη ηλικία, β) μακράς διάρκειας σακχαρώδη διαβήτη, συνήθως ινσουλινοθεραπευόμενο, γ) μέτρια ή φτωχή ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη, δ) αυξημένη συχνότητα συνύπαρξης άλλων παθήσεων, κυρίως καρδιαγγειακών νοσημάτων, ε) υψηλή συχνότητα χρόνιων επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη, με προεξάρχουσα τη περιφερική διαβητική νευροπάθεια και συχνές την περιφερική αγγειοπαθεια και τη νευροπάθεια του ΑΝΣ.
- 3) Η πλειονότητα των ελκών, και κατ' ακολουθία των θέσεων πιθανής οστεομυελίτιδας, εντοπίζεται στην πελματιαία επιφάνεια του πρόσθιου τριτημορίου του ποδιού και ακολουθεί η περιοχή της πτέρνας. Παρουσία έλκους στο μέσο τριτημόριο του ποδιού σχετίζεται με ύπαρξη αρθροπάθειας Charcot.
- 4) Η οστεομυελίτιδα είναι συχνή επιπλοκή στα διαβητικά μη επουλούμενα έλκη. Η παρουσία της δεν συσχετίζεται με την χρονιότητα του έλκους, την επιφανειακή του έκταση ή την παρουσία πυώδους εκροής. Σαφής θετική συσχέτιση υπάρχει με το βάθος του έλκους.
- 5) Στην πλειονότητα των περιπτώσεων οστεομυελίτιδας υπάρχει παρακείμενο ενεργό έλκος, γεγονός δηλωτικό της οδού διασποράς της λοίμωξης.
- 6) Ο πυρετός απουσιάζει στην πλειονότητα των περιπτώσεων οστεομυελίτιδας στο διαβητικό πόδι. Ωστόσο, σε παρουσία πυρετού η οστεομυελίτιδα είναι περισσότερο πιθανή.
- 7) Η οστεομυελίτιδα στο επιπεπλεγμένο διαβητικό πόδι, εφόσον διαγνωστεί εγκαίρως, μπορεί να αντιμετωπισθεί επιτυχώς συντηρητικά.

### **β) Απεικονιστικές μέθοδοι**

- 1) Η απλή ακτινογραφία παρουσιάζει χαμηλή ευαισθησία (34,6%), υψηλή ειδικότητα (96,4%) και μέτρια ακρίβεια (66,6%) στην πρώιμη διάγνωση της οστεομυελίτιδας στο διαβητικό πόδι. Τα βασικά της μειονεκτήματα συνοψίζονται στην καθυστερημένη θετικοποίηση και στη δυσχέρεια αναγνώρισης της οστεομυελίτιδας σε έδαφος αρθροπάθειας Charcot. Ωστόσο, ακόμη και όταν δεν είναι διαγνωστική, είναι πάντοτε χρήσιμη ως αρχική εξέταση για την απεικόνιση τυχόν συνυπάρχουσας οστικής παθολογίας και ως μελέτη αναφοράς.

2) Σε διαβητικούς με προϋπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις στα πόδια, ιδιαίτερα σε πληθυσμό με αυξημένη συχνότητα νευροπαθητικής οστεοαρθροπάθειας, το σπινθηρογράφημα των οστών, παρά την εξαιρετική του ευαισθησία (100%), παρουσιάζει πολύ χαμηλή ειδικότητα (10,7%) στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας. Η διαγνωστική του ακρίβεια (53,7%) δεν διαφέρει σημαντικά εκείνης της απλής ακτινογραφίας.

Σε αντίθεση με την ευρέως διαδεδομένη άποψη, η αξιολόγηση της αρδεύσεως κατά τη δυναμική φάση της μελέτης δεν αποδείχθηκε υποβοηθητική στη διάγνωση οστεομυελίτιδας. Ειδικότερα, η αυξημένη αρτηριακή ροή είναι μη ειδικό εύρημα διότι παρατηρείται και στις άλλες παθολογικές καταστάσεις.

Η προσθήκη της 4ης φάσης (συμπληρωματική απεικόνιση 24 ώρες μετά την χορήγηση του ραδιοφαρμάκου) επίσης δεν είναι υποβοηθητική και δεν μετέβαλε την αρχική διάγνωση. Επομένως, δεν υποστηρίζεται η χρησιμότητα παράτασης της μελέτης.

Στο υπαισθητικό διαβητικό πόδι, αυξημένη καθήλωση του ραδιοφαρμάκου κατά την οστική φάση της μελέτης παρατηρείται ακόμα και σε φλεγμονές των μαλακών μορίων, λόγω συνυπάρχουσας παθολογικής φόρτισης, καταπονήσεως και μικροκακώσεων των οστών, ανεξάρτητα από την συνύπαρξη οστεομυελίτιδας δυσχεραίνοντας την διάγνωση.

Ιδιαίτερα η διάκριση της οστεομυελίτιδας από την νευροπαθητική οστεοαρθροπάθεια, οξεία ή χρόνια, δεν είναι δυνατή με το σπινθηρογράφημα των οστών, καθόσον οι παραπάνω καταστάσεις παρουσιάζουν παρόμοια ευρήματα και στις τρεις φάσεις της μελέτης και η ημιποσοτική ανάλυση δεν αποδείχθηκε ιδιαίτερα υποβοηθητική.

Συμπερασματικά, το σπινθηρογράφημα των οστών μόνο του έχει περιορισμένη αξία για τη διάγνωση της οστεομυελίτιδας στο διαβητικό πόδι. Η χρησιμότητά του περιορίζεται στο πρόσθιο τρίτημόριο του ποδιού όταν δεν συνυπάρχουν άλλες παθολογικές καταστάσεις ή σε ασθενείς με έλκη και πιθανή οστεομυελίτιδα για την ακριβέστερη ανατομική εντόπιση των ευρημάτων του σπινθηρογραφήματος με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια. Αντίθετα, σε ασθενείς με γνωστή αρθροπάθεια Charcot, επειδή το σπινθηρογράφημα των οστών τριών φάσεων είναι πάντοτε παθολογικό, ανεξάρτητα από τη συνύπαρξη οστεομυελίτιδας, δεν συμβάλλει σε ειδική διάγνωση και επομένως θα μπορούσε να παραλειφθεί από τον διαγνωστικό αλγόριθμο στις περιπτώσεις αυτές.

3) Το σπινθηρογράφημα με επισημασμένα, με  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO, λευκά αιμοσφαίρια, βελτιώνει ουσιαστικά την ειδικότητα της διάγνωσης. Ο συνδυασμός σπινθηρογραφήματος με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια και σπινθηρογραφήματος των οστών, παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, 95% και 88,0% αντίστοιχα, στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας στο επιπεπλεγμένο διαβητικό πόδι. Η διαγνωστική του ακρίβεια (91,1%) είναι σημαντικά μεγαλύτερη από των άλλων μεθόδων. Επίσης η μέθοδος έχει υψηλή θετική και αρνητική προγνωστική αξία (86,4% και 95,7% αντίστοιχα).

Το σπινθηρογράφημα με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια συμβάλλει καθοριστικά στην ακριβή διάγνωση της οστεομυελίτιδας που αναπτύσσεται σε έδαφος αρθροπάθειας Charcot. Η χρόνια αρθροπάθεια Charcot καθώς και οι

περισσότερες περιπτώσεις οξείας αρθροπάθειας Charcot, βρέθηκε ότι χαρακτηρίζονται από ήπια διάχυτη συγκέντρωση λευκών αιμοσφαιρίων – πρότυπο συγκέντρωσης σαφώς διαφορετικό από εκείνο που παρατηρείται στην οστεομυελίτιδα. Έτσι, το αρνητικό σπινθηρογράφημα με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια (δηλαδή η απουσία συγκέντρωσης λευκών αιμοσφαιρίων ή η ήπια διάχυτη συγκέντρωσή τους στην θέση αυτή) αποκλείει την οστεομυελίτιδα με πολύ υψηλή ακρίβεια και είναι η μοναδική εξέταση που απαιτείται στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Σε περίπτωση όμως παθολογικού σπινθηρογραφήματος με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια στη θέση αυτή είναι απαραίτητη η συμπληρωματική εκτέλεση σπινθηρογραφήματος μυελού των οστών.

Παρά την προϋπάρχουσα αντίληψη, η λήψη αντιβίωσης δεν φαίνεται να επηρεάζει τη διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου στην ανίχνευση ενεργού οστεομυελίτιδας.

Η προσθήκη της ημιποσοτικής ανάλυσης δεν προσφέρει ουσιαστική βοήθεια στη διαφορική διάγνωση της οστεομυελίτιδας από τις άλλες καταστάσεις, μπορεί όμως να χρησιμεύσει στην εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου σε επαναληπτικές μελέτες.

4) Το σπινθηρογράφημα μυελού των οστών είναι υποβοηθητικό σε περιπτώσεις αυξημένης συγκέντρωσης λευκών αιμοσφαιρίων σε θέσεις αρθροπάθειας Charcot ή ακρωτηριασμού. Στις περιπτώσεις αυτές η συμπληρωματική εκτέλεση σπινθηρογραφήματος μυελού των οστών συμβάλλει στην διαφορική διάγνωση της οστεομυελίτιδας από τις θέσεις αιμοποιητικά ενεργού μυελού των οστών στις οποίες η άθροιση των λευκών αιμοσφαιρίων δεν συνδέεται με οστεομυελίτιδα, όπως συμβαίνει στην οξεία ή ταχέως εξελισσόμενη αρθροπάθεια Charcot.

Με την προσθήκη του σπινθηρογραφήματος μυελού των οστών, χωρίς απώλεια ευαισθησίας, η οποία παρέμεινε 95%, βελτιώθηκε η ειδικότητα και ακρίβεια του συνδυασμού σπινθηρογραφήματος οστών και σπινθηρογραφήματος με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια, στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας στο σύνολο των ασθενών, από 88,0% και 91,1% σε 100,0% και 97,8% αντίστοιχα.

5) Τέλος, το σπινθηρογράφημα με επισημασμένα με  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO λευκά αιμοσφαίρια, κατά τη διάρκεια ή μετά τη διακοπή της αντιβίωσης, είναι η μοναδική απεικονιστική μέθοδος που βοηθάει στην αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος και στην έγκαιρη, όταν χρειάζεται, τροποποίηση της αντιβιοτικής αγωγής.

### **γ) Τελικό συμπέρασμα – Προτεινόμενη διαγνωστική προσέγγιση βασισμένη σε ραδιονουκλιδικές μεθόδους**

Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι οι ραδιονουκλιδικές μέθοδοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως κύρια απεικονιστική μεθοδολογία για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της οστεομυελίτιδας στο επιπεπλεγμένο διαβητικό πόδι.

Ειδικότερα, προτείνεται, μετά τη διενέργεια απλής ακτινογραφίας και εφόσον αυτή είναι αρνητική ή μη διαγνωστική οστεομυελίτιδας, να χρησιμοποιείται ως εξέταση πρώτης εκλογής για τη διάγνωση της οστεομυελίτιδας στο επιπεπλεγμένο διαβητικό πόδι το σπινθηρογράφημα με επισημασμένα με  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO λευκά αιμοσφαίρια. Το αρνητικό αποτέλεσμα αποκλείει με υψηλή πιθανότητα την οστεομυελίτιδα, ενώ η χρησιμοποίηση  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO για τη σήμανση των λευκών αιμοσφαιρίων και η

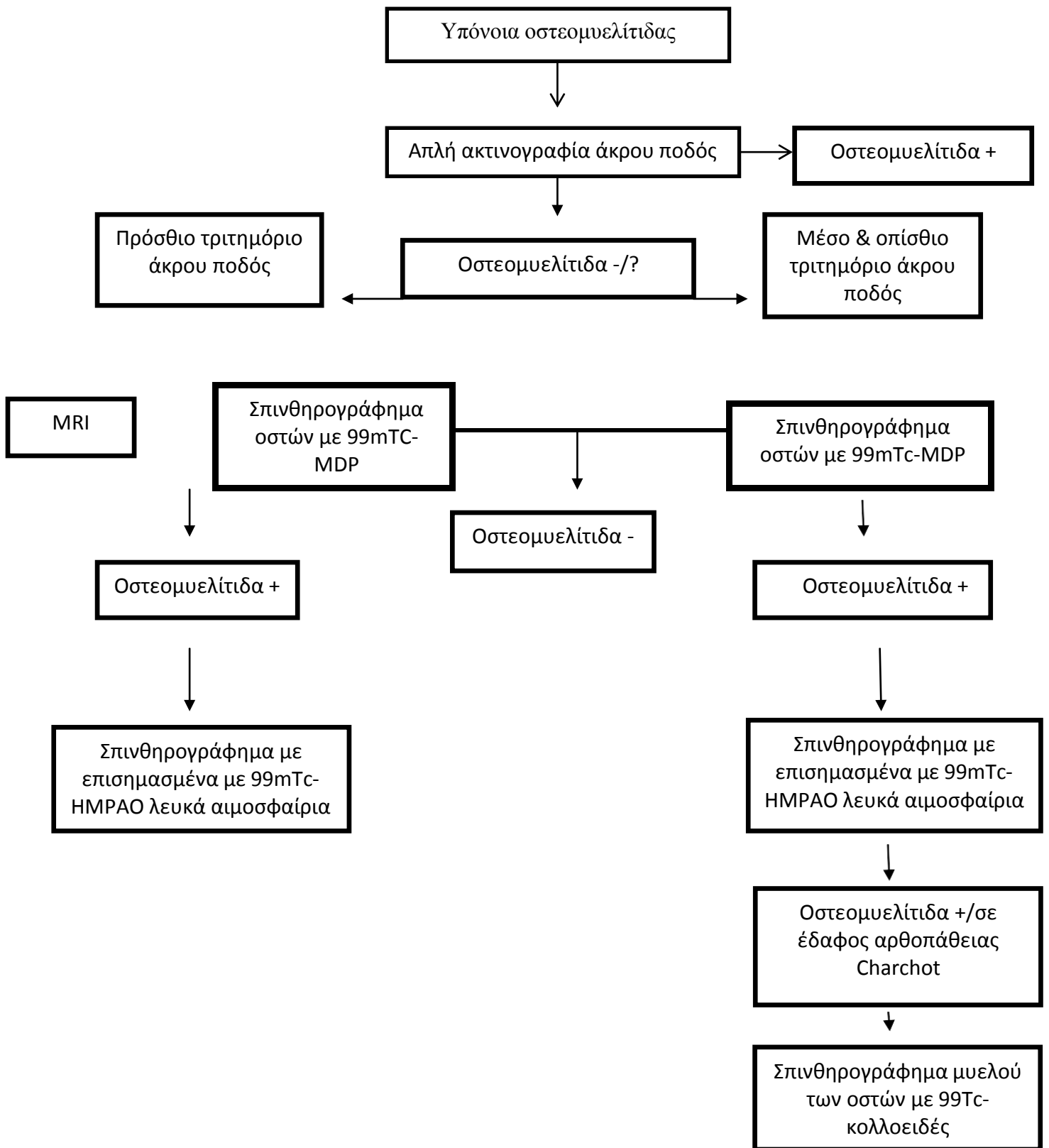
απεικόνιση του ποδιού σε πολλαπλές προβολές διευκολύνουν την ακριβή ανατομική εντόπιση της βλάβης, με αποτέλεσμα να μην είναι πάντα απαραίτητη η εκτέλεση σπινθηρογραφήματος των οστών. Κατά περίπτωση το παθολογικό σπινθηρογράφημα με επισημασμένα με  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO λευκά αιμοσφαίρια, μπορεί να ακολουθείται από άλλες ραδιονουκλιδικές μεθόδους: α) από σπινθηρογράφημα των οστών, όταν υπάρχουν δυσχέρειες στην ακριβή ανατομική εντόπιση της βλάβης στο πρόσθιο τριτημόριο του ποδιού ή β) από σπινθηρογράφημα μυελού των οστών, στις περιπτώσεις όπου η βλάβη εντοπίζεται σε θέση αρθροπάθειας Charcot ή ακρωτηριασμού.

Η παραπάνω προτεινόμενη διαγνωστική προσέγγιση παρουσιάζεται με τη μορφή διαγνωστικού αλγορίθμου στην επόμενη σελίδα.

Σύμφωνα με την αποκτηθείσα εμπειρία από την παρούσα μελέτη, πολλά από τα σπινθηρογραφήματα οστών θα μπορούσαν να είχαν αποφευχθεί αν το σπινθηρογράφημα με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια είχε προηγηθεί. Επιπλέον, σε περίπτωση εφαρμογής των σπινθηρογραφημάτων οστών, η τεχνική τους θα είχε σημαντικά απλουστευθεί (απεικόνιση μόνο στις 4 ώρες μετά τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου).

Η προτεινόμενη διαγνωστική προσέγγιση, βασισμένη σε ραδιονουκλιδικές μεθόδους, παρέχει γρήγορη και ακριβή διάγνωση στην πλειονότητα των περιπτώσεων, με παράλληλη ελάττωση της δόσης ακτινοβολίας στον ασθενή, αποφυγή ταλαιπωρίας του ασθενούς (η διάγνωση μπορεί να γίνει ακόμη και με μία μόνο επίσκεψη στο τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής) και χαμηλότερο κόστος, κάνοντας την ραδιονουκλιδική διάγνωση της οστεομυελίτιδας στο επιπεπλεγμένο διαβητικό πόδι, εκτός από αποτελεσματική, και περισσότερο ελκυστική για ιατρούς και ασθενείς.

*Προτεινόμενος διαγνωστικός αλγόριθμος*







## **Βιβλιογραφία**

1. The Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160-3167.
2. 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 .
3. Jeffcoate WJ, Harding KG. Diabetic foot ulcers. *Lancet* 2003; 361: 1545-1551. American Diabetes Association: Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl. 1): S69-S72 .
4. Papanas N, Liakopoulos V, Maltezos E, Stefanidis I. The diabetic foot in end-stage renal disease. *Ren Fail* 2007; 29: 519-528
5. Larsson J, Apelquist J, Agardh CD. Decreasing incidence of major amputation in diabetic patients: a consequence of a multidisciplinary foot care team approach. *Diabet Med* 1995; 12: 770-776.
6. Edmonds ME, Blundell MP, Morris ME, et al. Improved survival of the diabetic foot: the role of a specialized foot clinic. *Q J Med* 1986; 66: 763-771.
7. Wanner C, Krane V, Ruf G, et al. Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie Investigators: rationale and design of a trial improving outcome of the type 2 diabetics on hemodialysis. *Kidney Int* 1999; 56 (Suppl. 71): S222-S226
8. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, Schaper NC. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) Editorial Board. Practical Guidelines on the management and prevention of the diabetic foot: based upon the International Consensus on the Diabetic Foot (2007). Prepared by the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24 (Suppl. 1): S181-S187 .
9. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation: basis for prevention. *Diabetes Care* 1990; 13: 513-521.
10. Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht RS, Gibbons GW, Karchmer AW. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Eng J Med* 1994; 331: 854-860.
11. Oyibo SO, Jude EB, Voyiatzoglou D, Boulton AJM. Clinical characteristics of patients with diabetic foot problems: changing patterns of foot ulcer presentation. *Practical Diabetes Int* 2002; 19: 10-12.
12. Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S, Carrington AL, Boulton AJ. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care* 1998; 21: 1071-1075.
13. Vileikyte L. Psychological and Behavioral Issues in Diabetic Foot Ulceration. In: Boulton AJM, Cavanagh PR, Rayman G, eds. *The Foot in Diabetes*, 4th edition.

Chichester: Wiley, 2006: 132-142 .

14. Schömig M, Ritz E, Standl E, Allenberg J. The diabetic foot in the dialyzed patient. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1153-1159.

15. Ritz E, Orth SM. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Eng J Med*, 1999; 341: 1127-1133.

16. Mak RH. Insulin and its role in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 352-362 .

17. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes Treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Eng J Med* 2005; 353: 2643-2653 .

18. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Eng J Med* 2000; 342: 381-389 .

19. Rajagopalan S, Delleqrottaglie S, Furniss AL, et al. Peripheral arterial disease in patients with end-stage renal disease: observation from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Circulation* 2006; 114: 1914-1922 .

20. Bowker JH, San Giovanni TP. Amputations in Diabetes Mellitus: Toes to above knee in The foot in Diabetes 3rd edn, Eds A J M Boulton, H Connor and P.R. Cavanagh, 2000, John Wiley and Sons Ltd .

21. Korz GP, Hoar CS, Rowbottom JL, Wheelock FL, Gibbon GW, Campbell D. Management of diabetic foot problems, 1984, WB Saunders .

22. Robson MC, Edstrom LE. The diabetic foot: An alternative approach to major amputation. *Surg Clin North Am* 1977; 57: 1089-1102 .

23. Wagner FW. Amputations of the foot and ankle. *Clin Orthopaedics* 1977; 122: 62-69 .

24. Burgess EM, Romano RL, Zett JH. The management of lower extremity amputations. TR 10-6 U.S. Veterans Administration: Prosthetic and Sensory Aids Service. 1969: 11 .

25. Διδαγγελος Τ, Καραμήτσος Δ. Διαβητική νευροπάθεια στο Διαβητολογία, Καραμήτσος Δ.Θ (εκδ), Θεσσαλονίκη: Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκης, 2009: 498-566 .

26. Παπαζογλου Ν. Επιδημιολογία ΣΔ τύπου 1 και 2 στο Διαβητολογία Καραμήτσος Δ.Θ Θεσσαλονίκη: Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκης, 2009: 128-35 .

27. Williams IL, Noronha B, Zaman AG. The Management of Acute Myocardial Infarction in Patients With Diabetes Mellitus. *The British Journal of Diabetes and Vascular Disease* 2003; 3: 319-24.

28. Soulis K, Manes Ch, Koukourikos S, Papazoglou N. Prevalence of cardiovascular complications in diabetic patients. 2nd Balkandiab Meeting Thessaloniki 26 November 2000.

29. Hudson Ch. A Clinical Perspective of Diabetic Retinopathy Geriatrics and Aging 2008; 11: 333-41.
30. Batuman V. Diabetic Nephropathy <http://emedicine.medscape.com/article/238946-overview> .
31. Καραμήτσος Δ, Κουρτογλου Γ, Διδάγγελος Τ, και συν. Συχνότητα περιφερικής νευροπάθειας σε ασθενείς με Σ.Δ τύπου 2. 8ο Ετήσιο Συνέδριο ΔΕΒΕ 1994.
32. Ramsey SD, et al. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes Diabetes Care 1999; 22: 382-7 .
33. Skoutas D, Papanas N, Georgiadis GS, Zervas V, Manes C, Maltezos E, Lazarides MK. Risk factors for ipsilateral re-amputation in patients with prior amputation for diabetic foot lesions. Int J Lower Extrem Wounds 2009; 8: 69-74.
34. Καραγιάννη Δ, Μανές Χ. Ακρωτηριασμοί: Το μέγεθος του προβλήματος. Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά, 2003; 16: 28-33 .
35. Herbst SA, Jones KB, Saltzman CL. Pattern of diabetic neuropathic arthropathy associated with the peripheral bone mineral density. J Bone Joint Surg Br 2004; 86: 378-83.
36. Ranachowska C, Lass P, Korzon-Burakowska A, Dobosz M. Diagnostic imaging of Diabetic Foot Nucl Med Rev Cent East Eur 2010; 13: 18-22.
37. Bock GW, Embil JM. The Diabetic Foot-Imaging Considerations <http://www.coa-aco.org/library/clinicaltopics/the-diabetic-foot-imaging-considerations.html> .
38. Hochman MG, et al. Imaging of the Diabetic Foot in The Diabetic Foot Veves A, Giurini JM, LoGerfo, FW. 2nd ed. Humana Press 2006: 227-255 .
39. Tomas MB, Patel M, Marwin SE, Palestro CJ. The diabetic foot Br J Radiol 2000; 73: 443-50.
40. Bianchi S, Martinoli C. Ultrasound of the musculoskeletal System Berlin: Springer 2007 .
41. Boulton AJM, Cavanagh PR, Raymann G. The foot In diabetes. 4th ed. John Wiley and Sons: Chichester 2006.
42. Kapoor A, et al. Magnetic resonance imaging for diagnosing foot osteomyelitis. Arch Intern Med 2007; 167: 125-32.
43. Karchevsky M, Schweitzer M, Morrison W, Parellada J. MRI findings of septic arthritis and associated osteo- myelitis in adults AJR Am J Roentgenol 2004; 182: 119-22 .
44. Marcus C, et al. MR imaging of osteomyelitis and neuro- pathic osteoarthropathy in the Feet of Diabetics. Ra- diographics 1996; 16: 1337-48.
45. Morrison WB, et al. Diagnosis of osteomyelitis: utility of fat-suppressed contrast enhanced MR imaging Radi- ology 1993; 189: 251-7.
46. Morrison WB, et al. Osteomyelitis of the foot: relative im- portance of primary and secondary MR imaging signs Radiology 1998; 207: 625-32 .
47. Jones E, et al. Neuropathic osteoarthropathy: Diagnostic Dilemmas and differential Diagnosis Radiographics 2000; 20: S279-S293.
48. Paik E, Wissman R. Distinguish Imaging Characteristics of the diabetic foot.

- Infect Dis Clin Pract 2005; 13: 303-5.
49. Ledermann HP, Morrison WB, Schweitzer ME. MR image analysis of pedal osteomyelitis: distribution, patterns of spread, and frequency of associated ulceration and septic arthritis Radiology 2002; 223: 747-55 .
50. Gangadharamurthy D, Horwich P, Greenman R. The diabetic Foot - imaging options and considerations. Diabetic Neuropathy and Diabetic Foot Touch Briefings 2007: 75-78.
51. Dinh MT, Abad CL, Safdar N. Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis. Clin Infect Dis 2008; 47: 519-27 .
52. Frykberg RG, et al. Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline. For the American College of Foot and Ankle Surgeons and the American College of Foot and Ankle Orthopedics and Medicine. J Foot Ankle Surg 2000; Suppl: 1-60.
53. Filippi L, Uccioli L, Giurato L, Schillaci O. Diabetic foot infection: usefulness of SPECT/CT for 99mTc-HMPAO-labeled leukocyte imaging. J Nucl Med 2009; 50: 1042-6.
54. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025. Prevalence, numerical estimates and projections. Diabetes Care 1998; 21: 1414-1431 .
55. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004; 27: 1047-1053 .
56. Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. Lancet 2005; 366: 1719-1724 .
57. Διδάγγελος Τ, Καραμήτσος ΔΘ. Διαβητική νευροπάθεια. Από: Καραμήτσος ΔΘ: Διαβητολογία, Εκδ. Σιώκη, Θεσσαλονίκη 2000: 255-307 .
58. Caballero E, Frykberg RG. Diabetic foot infections. J Foot Ankle Surg 1998; 37: 248-255 .
59. Reiber GE, Lipsky BA, Gibbons GW: The burden of the diabetic foot ulcers. Am J Surgery 1998; 176(suppl 2A): 5S-10S .
60. Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, et al. Diabetic foot disorders : a clinical practice guideline (2006 revision). J Foot Ankle Surg 2006; 45: S1-S66 .
61. Bloomgarden ZT. American Diabetes Association 60th scientific sessions, 2000. Diabetes Care 2001; 24: 946-951 .
62. Palestro CJ, Tomas MB. Scintigraphic evaluation of the diabetic foot. Nuclear Medicine Annual 2000, Freeman LM (ed), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000: 143-172 .
63. Milgram JW. Osteomyelitis of the foot and ankle associated with diabetes mellitus. Clin Orthop 1993; 296 : 50-57 .
64. Palestro CJ, Mehta HH, Patel M, et al. Marrow versus infection in the Charcot joint: Indium-111 leukocyte and Technetium-99m sulfur colloid scintigraphy. J

Nucl Med 1998; 39 : 346-350 .

65. Seabold JE, Flickinger FW, Kao SCS, et al. Indium-111-leukocyte/Technetium-99m-MDP bone and magnetic resonance imaging: Difficulty of diagnosing osteomyelitis in patients with neuropathic osteoarthropathy. J Nucl Med 1990; 31: 549-556 .

66. Schauwecker DS. Differentiation of infected from noninfected rapidly progressive neuropathic osteoarthropathy. J Nucl Med 1995; 36: 1427-1428 .

67. Horowitz SH. Diabetic neuropathy. Clin Orthop 1993; 296: 75-85 .

68. Μυγδάλης Η.Ν. Το διαβητικό πόδι. Εκδ. Ζήτα, Αθήνα 2002: 11 .

69. Frykberg RG, Veves A. Diabetic foot infections. Diabetes/Metabolism Rev.1996;12:255-270 .

70. Consensus statement. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association and American Academy of Neurology. Diabetes Care 1996; 19: S67-S92 .

71. Μυγδάλης Η.Ν. Επιδημιολογία του διαβητικού ποδιού. Από: Μυγδάλης Η.Ν: Το διαβητικό πόδι. Εκδ. Ζήτα, Αθήνα 2002: 23-36 .

72. Μυγδάλης Η.Ν. Διαβητική νευροπάθεια. Από: Μυγδάλης Η.Ν: Το διαβητικό πόδι. Εκδ. Ζήτα, Αθήνα 2002: 45-62 .

73. Thomas PK. Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy. Diabetes 1997; 46: S54-S57 .

74. Hill SL, Holtzman GI, Buse R. The effects of peripheral vascular disease with osteomyelitis in the diabetic foot. The American Journal of Surgery 1999; 177: 282-286 .

75 . Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S, Carrington AL, Boulton AJM. Multicentre study of the incidence and predictive factors for diabetic neuropathic foot ulceration. Diabetes Care 1998; 21: 1071-1075 .

76 . Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJM. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients. Diabetes Care 2001; 24: 1433-1437 .

77. Μυγδάλης Η.Ν. Περιφερική αγγειακή νόσος και διαβήτης. Από: Μυγδάλης Η.Ν: Το διαβητικό πόδι. Εκ Ζήτα, Αθήνα 2002: 63-83 .

78. Μυγδάλης Η.Ν. Ο ρόλος της μικροαγγειοπάθειας στην παθογένεια του διαβητικού ποδιού. Από: Μυγδάλης Η.Ν: Το διαβητικό πόδι. Εκδ. Ζήτα, Αθήνα 2002: 85-97 .

79. American Diabetes Association. Consensus development conference on diabetic foot wound care, 7-8 April 1999, Boston, Massachusetts. Diabetes Care 1999, 22: 1354-1360 .

80. Λούπα Χ.Β, Βογιατζογλου Δ.Ε. Λοιμώξεις σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Ελλ. Διαβητολογικά Χρονικά 2005, 18, 1: 28-35
81. Μυγδάλης Η.Ν. Παθογένεια του διαβητικού έλκους. Από: Μυγδάλης Η.Ν: Το διαβητικό πόδι. Εκδ. Ζήτα, Αθήνα 2002: 121-137 .
82. Μυγδάλης Η.Ν. Ταξινόμηση και αντιμετώπιση των διαβητικών ελκών. Από: Μυγδάλης Η.Ν: Το διαβητικό πόδι. Εκδ. Ζήτα, Αθήνα 2002: 139-162 .
83. Lipsky BA. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. Clin Infect Dis 1997; 25: 1318-1326 .
84. Vileikyte L. Diabetic foot ulcers: a quality of life issue. Diabetes Metab Res Rev 2001; 17: 246-249 .
85. Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, Botek G. Treatment for diabetic foot ulcers. Lancet 2005; 366: 1725-1735 .
86. Sommer TC, Lee TH. Charcot foot: The diagnostic dilemma. Am Fam Physician 2001; 64: 1591-1598 .
87. Rajbhandari SM, Jeckins RC, Davies C, Tesfaye S. Charcot neuroarthropathy in diabetes mellitus. Diabetologia 2002; 45: 1085-196
88. Armstrong DG, Todd WE, Lavery LA, Harkless LB, Bushman TR. The natural history of acute Charcot's arthropathy in a diabetic foot speciality clinic. Diabetic Med 1997; 14: 357-363 .
89. Μυγδάλης Η.Ν. Νευροπαθητική αρθροπάθεια ή άρθρωση Charcot. Από: Μυγδάλης Η.Ν: Το διαβητικό πόδι. Εκ Ζήτα, Αθήνα 2002: 163-182 .
90. Young MJ, Marshall A, Adams JE, Selby PL, Boulton AJ. Osteopenia, neurological dysfunction and the development of Charcot neuroarthropathy. Diabetes Care 1995; 18: 34-38 .
91. Lipman BT, Collier BD, Carrera GF, et al. Detection of osteomyelitis in the neuropathic foot: nuclear medicine, MRI and conventional radiography. Clin Nucl Med 1998; 23 : 77-82 .
92. Graig JG, Amin MB, Wu K, Eyler WR, van Holsbeeck MT, Bouffard JA, Shirazi K. Osteomyelitis of the diabetic foot: MR imaging – pathologic correlations. Radiology 1997; 203: 849-855 .
93. Elgazzar AH, Abdel-Dayem HM. Imaging skeletal infections: Evolving considerations. Nuclear Medicine Annual 1999, Freeman LM (ed), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999: 157-191 .
94. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. N Engl J Med 1997; 336: 999-1007 .
95. Waldvogel FA, Vasey H. Osteomyelitis. The past decade. N Engl J Med 1980;

303: 360-370 .

96. Elgazzar AH, Abdel-Dayem HM, Clark JD, Maxon HR : Multimodality imaging of osteomyelitis. *Eur J Nucl Med* 1995; 22 : 1043-1063 .

97. Jeffcoate WJ, Lipsky BA. Controversies in diagnosing and managing osteomyelitis of the foot in diabetes. *Clin Infect Dis* 2004; 39 :S115-122 .

98. Bamberger DM, Daus GP, Gerding DN. Osteomyelitis in the feet of diabetic patients: long term results, prognostic factors, and the role of antimicrobial and surgical therapy. *Am J Med* 1987; 83: 653-660 .

99. Newman LG: Imaging techniques in the diabetic foot. *Clin Podiatr Med Surg* 1995; 12 : 75-86 .

100. Renton P. In: Sutton D (ed): *Textbook of Radiology and Imaging*, 6th ed, Churchill Livingstone, London 1998, pp: 41-48 .

101. Sella EJ, Grosser DM. Imaging modalities of the diabetic foot. *Clin Podiatr Med Surg* 2003; 20 : 729-740 .

102. Abiri MM, Kirpekar M, Ablow RC. Osteomyelitis: detection with US. *Radiology* 1989; 172: 509-511 .

103. Enderle MD, Pressler H, Coerper S, et al. Correlation of imaging techniques to histopathology in patients with diabetic foot syndrome and clinical suspicion of chronic osteomyelitis. The role of high-resolution ultrasound. *Diabetes Care* 1999; 22: 294-299 .

104. Lee JKT, Sagel SS, Stanley RJ, Heikey JP (eds). *Computed body tomography with MRI correlation*. Lippincott Williams & Wilkins, 3rd ed, Philadelphia, 1998; volume 2: 1438-1440 .

105. Sartoris DJ. Cross-sectional imaging of the diabetic foot. *J Foot Ankle Surg* 1994; 33: 531-545 .

106. Ahmadi ME, Morrison WB, Carrino JA, et al. Neuropathic arthropathy of the foot with and without superimposed osteomyelitis: MR imaging characteristics. *Radiology* 2006; 238: 622-631 .

107. Palestro CJ. The current role of Gallium imaging in infection. *Semin Nucl Med* 1994; 26: 128-141 .

108. Becker W, Meller J. The role of nuclear medicine in infection and inflammation. *The Lancet Infectious Diseases* 2001; 1: 326-333 .

109. Lisbona R, Rosenthal L. Observations on the sequential use of <sup>99m</sup>Tcphosphate complex and <sup>67</sup>Ga imaging in osteomyelitis, cellulitis and septic arthritis. *Radiology* 1977; 123 : 123-129



110. Schauwecker DS, Park HM, Mock BH, et al. Evaluation of complicating osteomyelitis with Tc-99m-MDP, In-111 granulocytes and Ga-67 citrate. *J Nucl Med* 1984; 25 : 849-853 .
111. Love CH, Palestro CJ. Radionuclide imaging in infection. *J Nucl Med Technol* 2004; 32: 47-57 .
112. Peters AM. The utility of [99mTc] HMPAO-leukocytes for imaging infection. *Semin Nucl Med* 1994; 26: 110-127 .
113. Peters A.M, Danpure H.J, Osman S, et al. Clinical experience with 99mTc hexamethylpropylene- amineoxime for labelling leucocytes and imaging inflammation. *Lancet* 1986; October 25: 946-949 .
114. Becker W, Schomann E, Fischbach W, et al. Comparison of Tc-99m-HMPAO and In-111-oxine labelled granulocytes in man: first clinical results. *Nucl Med Commun* 1988; 9: 435-447 .
115. Mortelmans L, Malbrain S, Stuyck J, et al. In vitro and in vivo evaluation of granulocyte labeling with [99m Tc] d, 1-HM-PAO. *J Nucl Med* 1989; 30: 2022-2028 .
116. Ak I, Varderehli E, Durak B, et al. Labeling of mixed leukocytes with 99m Tc-HMPAO causes severe chromosomal aberrations in lymphocytes. *J Nucl Med* 2002; 43: 203-206 .
117. Krznaric A, De Roo M, Verbruggen A, Stuick J, Mortelmans L. Chronic osteomyelitis: diagnosis with technetium-99m-d-hexamethylpropylene amine oxime labelled leukocytes. *Eur J Nucl Med* 1996; 23 :792-797 .
118. Blume PA, Dey HM, Daley LJ, Arrighi JA, Soufer R, Gorecki GA. Diagnosis of pedal osteomyelitis with Tc-99mHMPAO labeled leukocytes. *J Foot Ankle Surg* 1997; 36: 120-126 .
119. King AD, Peters AM, Stuttle AWJ, Lavender JP. Imaging of bone infection with labelled white blood cells : role of contemporaneous bone marrow imaging. *Eur J Nucl Med* 1990; 17 :148-151 .
120. Harwood SJ, Valvidia S, Hung GL, et al. Use of Solesomab, a radiolabeled antibody fragment, to detect osteomyelitis in diabetic patients with foot ulcers by leukoscintigraphy. *Clin Infect Dis* 1999; 6: 1200-1205 .
121. Zhuang H, Duarte P, Pourdehand M, et al. The promising role of 18-FDG-PET in detecting infected lower limb prosthesis implants. *J Nucl Med* 2001; 42: 44-48 .
122. Love CH, Scott E, Marwin MD, et al. Diagnosing infection in the failed joint replacement: A comparison of coincidence detection 18F-FDG and 111In-labelled leukocyte/ 99m Tc-sulfur colloid marrow imaging. *J Nucl Med* 2004; 45: 1864-1871 .

123. Keidar Z, Militianu D, Melamed E, Bar-Shalom R, Israel O. The diabetic foot: Initial experience with 18 F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2005; 46: 444-449 .
124. Pellegrino D, Bonab AA, Dragotakes SC, et al. Inflammation and infection: imaging properties of 18 F-FDG – labeled white blood cells versus 18F-FDG. *J Nucl Med* 2005; 46: 1522-1530 .
125. Dumarey N, Egrise D, Blocklet D, et al. Imaging infection with 18 F-FDG labeled leukocyte PET/CT: Initial experience in 21 patients. *J Nucl Med* 2006; 47: 625-632 .
126. Tomas MB, Patel M, Marwin SE, Palestro CJ. The diabetic foot. *Br J Radiol* 2000; 73 : 443-450 .
127. Ledermann HP, Morrison WB. Differential diagnosis of pedal osteomyelitis and diabetic neuroarthropathy: MR imaging. *Semin Musculoskelet Radiol* 2005; 9: 272-283 .
128. Crerand S, Dolan M, Laing P, Bird M, Smith ML, Klenerman L. Diagnosis of osteomyelitis in neuropathic foot ulcers. *J Bone Joint Surg [Br]* 1996; 78: 51- 55 .
129. Gandsman EJ, Deutsch SD, Kahn CB, McCullough RW. Differentiation of Charcot joint from osteomyelitis through dynamic bone imaging. *Nucl Med Commun* 1990; 11 : 45-53 .
130. Israel O, Gips S, Jerushalmi F, et al. Osteomyelitis and soft tissue infection: differential diagnosis with 24-hour/4-hour ratio of TC-99m MDP uptake. *Radiology* 1987; 163: 725-726 .