

## Πρωτότυπες εργασίες

### Ο επιπολασμός της (χρόνιας αισθητικοκινητικής) περιφερικής διαβητικής πολυνευροπάθειας σε ασθενείς του εξωτερικού διαβητολογικού ιατρείου

#### Περίληψη

Ν. Δημητσοκόγλου  
Α. Κωνσταντινίδου  
Κ. Γεωργηφένδης  
Β. Πετρά  
Π. Παπαοικονόμου  
Κ. Μόσχου

Σκοπός της μελέτης είναι η εκτίμηση του επιπολασμού της περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας (ΠΑΝ). Με κατάλληλες ερωτήσεις εκμαιεύθηκαν τα ειδικά συμπτώματα και με την κλινική εξέταση αναζητήθηκαν τα νευρολογικά κλινικά σημεία της ΠΑΝ σε 830 διαβητικά άτομα από τα οποία το 59,3% γυναίκες και το 90,8% τύπου 2, με μέση ηλικία  $59,5 \pm 10,2$  έτη (εύρος 15-75) και μέση διάρκεια διαβήτη  $9,7 \pm 6,2$  έτη (εύρος 0,5-30). Τα συμπτώματα βαθμολογήθηκαν από 0-9 με βάση τη φύση τους, την εντόπιση, την ημερήσια διακύμανση της έντασης, τη διατάραξη του ύπνου και το βαθμό της τελευταίας. Τα κλινικά νευρολογικά σημεία, πάλι, βαθμολογήθηκαν από 0-10 αθροιστικά για τα δύο σκέλη (0-5 για κάθε σκέλος), με βάση τη φύση τους και την έκταση της εντόπισής τους (στο ένα μόνο ή και στα δύο κάτω άκρα), και ταξινομήθηκαν σε ελαφρά (score 3-5), μέτρια (score 6-8) και βαρεία (score 9-10). Ως πάσχοντες από ΠΑΝ θεωρήθηκαν όσοι εμφάνισαν μέτρια τουλάχιστο κλινικά νευρολογικά σημεία (με ή χωρίς συμπτώματα) ή ελαφρά μεν κλινικά νευρολογικά σημεία, αλλά σε συνδυασμό με μέτρια τουλάχιστο (score  $\geq 5$ ) συμπτώματα. Ο ολικός επιπολασμός της ΠΑΝ στο διαβητικό πληθυσμό που μελετήσαμε ανέρχεται σε 34,0% (30,7-37,2). Η ηλικία των διαβητικών και η διάρκεια του διαβήτη επηρεάζουν σημαντικά τον επιπολασμό της ΠΑΝ και οι διαβητικοί που εμφανίζουν ταυτόχρονα και άλλες επιπλοκές (αμφιβληστροειδοπάθεια και/ή λευκωματουρία) έχουν μεγαλύτερο επιπολασμό ΠΑΝ. Έτσι, στις διακυμάνσεις της διάρκειας του διαβήτη από  $\leq 4$  μέχρι  $\geq 15$  έτη ο επιπολασμός μεταβάλλεται από 17,9% μέχρι 56,6%, αντίστοιχα, και στις διακυμάνσεις της ηλικίας από  $\leq 45$  μέχρι  $> 60$  έτη ο επιπολασμός κυμαίνεται από 13,0% μέχρι 42,2% αντίστοιχα. Τέλος, η συνύπαρξη άλλων επιπλοκών συνδυάζεται με επιπολασμό της ΠΑΝ 59,5%, ενώ η απουσία τους με επιπολασμό 9,7%.

Παρά το γεγονός ότι η περιφερική νευροπάθεια αποτελεί μια από τις πιο συνηθισμένες επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη, ο επιπολασμός της δεν είναι επακριβώς καθορισμένος. Σε διάφορες μελέτες αναφέρθηκαν επιπολασμοί από 10% μέχρι

100%<sup>1,2</sup>. Προφανή αίτια μιας τέτοιας ευρύτατης διακύμανσης μπορεί να είναι: 1) Η ποικιλομορφία στον ορισμό, την ονοματολογία και την ταξινόμηση της διαβητικής νευροπάθειας, 2) Η ποικιλομορφία στα εκάστοτε εφαρμοζόμενα διαγνωστικά κριτήρια, 3) Η ετερογενής φύση της διαβητικής νευροπάθειας (εγκεφαλονωτιαίο ή αυτόνομο νευρικό σύστημα, κρανιακά ή νωτιαία νεύρα, αισθητικοί ή κινητικοί νευρώνες, κλπ). 4) Ο υπολογισμός των κλινικών μόνο ή και των υποκλινικών μορφών της διαβητικής νευροπάθειας, και 5) Οι διαφορές στους εκάστοτε μελετώμενους πληθυσμούς διαβητικών, όσο αφορά την ηλικία, τη διάρκεια του διαβήτη, τον τύπο του διαβήτη, το βαθμό γλυκαιμικής ρύθμισης, κλπ., αφού όλες οι παράμετροι βρέθηκε ότι επηρεάζουν τον επιπολασμό<sup>3-5</sup>.

Στην παρούσα μελέτη καταβλήθηκε προσπάθεια να διευκρινισθούν όλοι οι παραπάνω παράγοντες. Έτσι:

Όσο αφορά την ταξινόμηση και την ονοματολογία της διαβητικής νευροπάθειας (Πίν. 1), η μελέτη αναφέρεται μόνο στη χρόνια αισθητικοκινητική συμμετρική περιφερική πολυνευροπάθεια του εγκεφαλονωτιαίου νευρικού συστήματος στους διαβητικούς (υπογραμμίσεις του πίνακα 1) - περιφερική διαβητική νευροπάθεια (ΠΔΝ) για συντομία - ενώ δεν συμπεριλαμβάνονται οι άλλες μορφές νευροπάθειας του πίνακα 1.

Όσο αφορά τα διαγνωστικά κριτήρια, εφαρμόστηκαν τέτοια, ώστε να είναι συμβατά με τις προτάσεις της Neurodiab<sup>6</sup> για τη διάγνωση της

κλινικής ΠΔΝ (Πίν. 2), ενώ υποκλινικές μορφές της νόσου δεν συνυπολογίστηκαν. Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη δεν έγινε σε κανένα ασθενή και τα διαγνωστικά κριτήρια ήταν μόνο κλινικά.

Ο διαβητικός πληθυσμός, τέλος, που μελετήθηκε, καθορίζεται παρακάτω (Πίν. 3).

## Ασθενείς και μέθοδος

Ο πληθυσμός των διαβητικών της μελέτης, ελέγχθηκαν όλοι οι 855 διαβητικοί που προσήλθαν για πρώτη εξέταση μέσα στο 9μηνο Νοέμβριος 1994-Ιούλιος 1995 στο ΕΔΙ του νοσοκομείου Σερρών, αλλά αποκλείστηκαν<sup>7</sup> από τη μελέτη οι διαβητικοί με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (n = 9), ημιπληγία (n = 3), πρόσφατη ισχιαλγία (n = 7) και κατάχρηση αλκοόλης (n = 6). Η μελέτη ολοκληρώθηκε τελικά στους υπόλοιπους 830 διαβητικούς, 493 (59,3%) γυναίκες και 337 (40,6%) άνδρες, οι οποίοι εξετάστηκαν από ένα από μας (Ν.Δ.) με βάση το πρωτόκολλο

**Πίνακας 2.** Απαραίτητα για τη διάγνωση της (κλινικής) ΠΔΝ

1. Κλινικά συμπτώματα
  2. Κλινικά αισθητικά νευρολογικά σημεία
  3. Κλινικά κινητικά νευρολογικά σημεία
  4. Ηλεκτροφυσιολογικά παθολογικά ευρήματα
- Για τη διάγνωση απαιτούνται  $\geq 2$

**Πίνακας 1.** Ταξινόμηση της διαβητικής νευροπάθειας με βάση τη μοίρα του νευρικού συστήματος που προσβάλλεται (1), τον αριθμό (2) και την περιοχή κατανομής (3) των προσβληθέντων νευρών και, τέλος, με βάση το αν προσβάλλονται κυρίως αισθητικοί ή κινητικοί νευρώνες (4)

- |   |
|---|
| 1. Ζωικό (εγκεφαλονωτιαίο) (ΕΝ) - Φυτικό (αυτόνομο) (Α) νευρικό σύστημα |
| Νευροπάθεια ΕΝΝΣ - Νευροπάθεια ΑΝΣ                                      |
| 2. Αριθμός προσβληθέντων νευρών:  |
| Μονο-, Πολλαπλή μονο-, Πολυνευροπάθεια                                  |
| 3. Περιοχή κατανομής:   |
| Κρανιακή, Κορμική, Μελική (εγγύς ή άπω μελική) νευροπάθεια              |
| 4. Αισθητικά ή κινητικά νεύρα   |
| Αισθητικοκινητική - Κινητική νευροπάθεια                                |

**Πίνακας 3.** Η ηλικία και η διάρκεια του διαβήτη των ασθενών της μελέτης

<b>Ηλικία (έτη)</b>			
$\bar{X} \pm SD$ (εύρος)	Ηλικιακές υποομάδες	n	%
59,5 $\pm$ 10,2 (15-75)	$\leq 45$	102	12,2
	46-60	340	40,9
	61-75	388	46,7
<b>Διάρκεια διαβήτη (έτη)</b>			
$\bar{X} \pm SD$ (εύρος)	Υποομάδες διάρκειας	n	%
9,7 $\pm$ 6,2 (0,5-30)	0-4	176	21,2
	5-9	263	31,6
	10-14	172	20,7
	$\geq 15$	219	26,3

και το σύστημα βαθμολόγησης των Young και συν.<sup>8</sup> (Πίν. 4 και 5).

Ο πληθυσμός των διαβητικών που μελετήθηκε, όσο αφορά την ηλικία των ασθενών, τη διάρκεια του διαβήτη τους, καθώς και την κατανομή τους σε υποομάδες καθορίζεται στον πίνακα 3. Ο διαβήτης ήταν τύπου 2 σε 754 ασθενείς (90, 8%) και τύπου 1 στους υπόλοιπους 76 (9,1%), ενώ η εφαρμοζόμενη θεραπεία ήταν υπογλυκαιμικά από το στόμα σε 434 άτομα (52,2%), ινσουλινη σε 204 άτομα (24,5%), ινσουλινη τη νύκτα και υπογλυκαιμικά από το στόμα την ημέρα σε 109 άτομα (13,1%) και μόνο διαίτα στα υπόλοιπα 83 (10,0%) άτομα.

*Το πρωτόκολλο της μελέτης.* Το πρωτόκολλο της μελέτης και το σύστημα βαθμολόγησης των συμπτωμάτων και κλινικών σημείων είναι αυτό που εφάρμοσαν οι Young και συν. σε μια πολυκεντρική μελέτη του επιπολασμού της ΠΑΝ σε ασθενείς 118 διαβητολογικών ιατρείων της Αγγλίας. Η μόνη απόκλιση είναι ότι στην παρούσα μελέτη ελέγχθηκε η επιπολής αφή, αντί της αντίληψης της διαφοράς της θερμοκρασίας, ως πιο εύκολη. Η εκμαίευση των ειδικών συμπτωμάτων της νευροπάθειας έγινε με την υποβολή υποχρεωτικά κατευθυντήριων προς τη θετική ή την αρνητική απάντηση ερωτήσεων προς τους διαβητικούς και η αναζήτηση των νευρολογικών σημείων

**Πίνακας 4.** Τα συμπτώματα ΠΑΝ που αξιολογήθηκαν και η βαθμολόγησή τους (score) με βάση το πρωτόκολλο της μελέτης

Συμπτώματα ΠΑΝ	Score
A) καυσαλγίες, αιμωδίες, μυρμηκιάσεις	2
κράμπες, κόπωση, άλγος	1
άλλα	0
B) πέλμα, άκρο πόδι	2
γαστροκνημίες	1
γόνατα, μηροί, γλουτοί	0
Γ) νύκτα	2
ημέρα ή/και νύκτα	1
ημέρα	0
Δ) διαταράσσουν τον ύπνο	1
δε διαταράσσουν τον ύπνο	0
E) σηκώνεται και βαδίζει για ανακούφιση	2
αλλά ανασηκώνεται στο κρεβάτι	1
παραμένει ξαπλωμένος	0
Μέγιστο score	9

**Πίνακας 5.** Τα κλινικά νευρολογικά σημεία ΠΑΝ που αξιολογήθηκαν και η βαθμολόγησή τους (score), με βάση το πρωτόκολλο της μελέτης

Κλιν. Νευρολ. Σημεία ΠΑΝ	Score
A) Αχιλλεο ανταν/κό	καταργημένο 2
παράγεται μόνο με υποβοήθηση	1
	φυσιολογικό 0
B) Επιπολής άλγος	καταργημένο 1
(βελόνη)	φυσιολογικό 0
Γ) Αντίληψη δονήσεων	καταργημένη 1
	φυσιολογική 0
Δ) Επιπολής αφή	καταργημένη 1
(βαμβάκι)	φυσιολογική 0
Μέγιστο score για κάθε σκέλος	5

ων με την κλινική εξέταση.

Τα συμπτώματα βαθμολογήθηκαν από 0-9 με βάση τη φύση τους, την εντόπισή τους στα σκέλη, την ημερήσια διακύμανση της έντασής τους, τη διατάραξη ή μη του ύπνου και το βαθμό της τελευταίας (Πίν. 4). Εάν τα κύρια συμπτώματα είναι η καυσαλγία ή οι αιμωδίες ή οι μυρμηκιάσεις, εάν εντοπίζονται στο πέλμα ή το άκρο πόδι, εάν εμφανίζονται μόνο ή κυρίως τη νύκτα, εάν διαταράσσουν τον ύπνο και εάν εξαναγκάζουν τον ασθενή, στην προσπάθεια αναζήτησης ανακούφισης, να σηκώνεται από το κρεβάτι και να βαδίζει, βαθμολογούνται, αντίστοιχα, με 2, 2, 2, 1 και 2, ενώ στις άλλες περιπτώσεις με 1 ή 0 (Πίν. 4). Τα συμπτώματα ΠΑΝ ήταν σ' όλους τους ασθενείς αμφοτερόπλευρα και συνεπώς δεν τίθεται θέμα άθροισης του score αριστερά και δεξιά. Η διάρκεια των ενοχλημάτων και η συχνότητα επανάληψής τους καταγράφηκε, αλλά δε βαθμολογήθηκε. Τα συμπτώματα βαθμολογήθηκαν ως ελαφρά (score 3-4), μέτρια (score 5-6) και βαρεία (score 7-9). Συμπτώματα με score 1-2 αγνοήθηκαν.

Τα νευρολογικά κλινικά σημεία βαθμολογήθηκαν, αθροιστικά για τα δύο σκέλη, από 0-10 (μέγιστο score για κάθε σκέλος ίσο με 5), με βάση τη φύση τους και την έκταση της εντόπισής τους (ένα μόνο ή δύο κάτω άκρα) (Πίν. 5) και ταξινομήθηκαν σε ελαφρά (score 3-5), μέτρια (score 6-8) και βαρεία (score 9-10). Κλινικά σημεία με score 1-2 αγνοήθηκαν. Οι αισθητικές παράμετροι (επιπολής άλγος, αντίληψη των δονήσεων και επιπολής αφή) ελέγχθηκαν στο μεγάλο δάκτυ-

λο του ποδιού (μέχρι το ύψος της πρώτης μετα-ταρσιοφαλαγγικής άρθρωσης) με βελόνη, κοινό διαπασών και βαμβάκι, και βαθμολογήθηκαν είτε με 0, εάν ήταν φυσιολογικές, είτε με 1, εάν ήταν καταργημένες ή μειωμένες, για κάθε μια πλευρά. Το αχίλλειο αντανακλαστικό βαθμολογήθηκε με 0 εάν ήταν φυσιολογικό, με 1 εάν παραγόταν μόνο με υποβοήθηση και με 2 εάν ήταν τελείως καταργημένο, για κάθε μια πλευρά.

Τα συμπτώματα και τα κλινικά σημεία που αναζητήθηκαν με βάση το παραπάνω πρωτόκολο περιλαμβάνουν διαταραχές που προκαλούνται τόσο από την προσβολή των παχειών, όσο και των λεπτών νευρικών ινών.

*Διαγνωστικά κριτήρια.* Με βάση το πρωτόκολλο, τα ελάχιστα κριτήρια για τη διάγνωση της ΠΔΝ ήταν:

α) Μέτρια τουλάχιστο νευρολογικά σημεία (score  $\geq 6$ ), άσχετα με το εάν συνυπήρχαν συμπτώματα και το score των τελευταίων.

β) Ελαφρά μεν νευρολογικά σημεία (score 3-5), αλλά σε συνδυασμό με μέτρια τουλάχιστο (score  $\geq 5$ ) συμπτώματα.

Με την επιλογή των ελάχιστων αυτών διαγνωστικών κριτηρίων διασφαλίζεται, ο αποκλεισμός της διάγνωσης ως πασχόντων από ΠΔΝ, τόσο όσων εμφανίζουν καταργημένα αχίλλεια αντανακλαστικά μόνο - φαινόμενο όχι σπάνιο σε ηλικιωμένα μη διαβητικά άτομα - όσο και των διαβητικών που εμφανίζουν μόνο παροδικά συμπτώματα. Αποφεύγονται, έτσι, οι δύο αυτές «παγίδες» της υπερδιάγνωσης της ΠΔΝ.

Οι ελάχιστες αυτές απαιτήσεις για τη διάγνωση της ΠΔΝ ικανοποιούν ταυτόχρονα και τα κριτήρια της Eurodiab (Πίν. 2), αφού απαιτούνται δύο τουλάχιστο από τα κριτήρια του πίνακα 2, προκειμένου να δημιουργείται το ελάχιστο score που προϋποθέτει η κάθε περίπτωση. Έτσι, για την περίπτωση α) των διαγνωστικών κριτηρίων - μέτρια ή βαρεία κλινικά σημεία (score  $\geq 6$ ) - παρατηρούμε (Πίν. 5) ότι μόνο τους τα κινητικά σημεία (κατάργηση αχίλλειου αντανακλαστικού) δεν αρκούν για να δημιουργήσουν score  $\geq 6$ , αλλά ότι απαιτείται και η συνύπαρξη αισθητικών σημείων (δηλαδή δύο από τα κριτήρια του πίνακα 2). (Αντίθετα, μόνο τους τα παθολογικά αισθητικά σημεία - κατάργηση επιπολής άλγους, αντίληψης των δονήσεων και επιπολής αφής - εφ' όσον συνυπάρχουν όλα μαζί, και στα δύο κάτω άκρα, θα μπορούσαν να δημιουργήσουν το απαιτούμενο για τη διάγνωση score  $\geq 6$  και να συμπεριληφθούν στις περιπτώσεις που διαγιγνώσκονται ως

ΠΔΝ, ενώ δεν ικανοποιούν τα κριτήρια του πίνακα 2, αλλά δεν είχαμε ούτε μια τέτοια περίπτωση). Για την περίπτωση β) των διαγνωστικών κριτηρίων (ελαφρά σημεία και μέτρια ή βαρεία συμπτώματα) πάλι, το απαιτούμενο score δε δημιουργείται, παρά μόνο με συνδυασμό δύο τουλάχιστο από τα κριτήρια του πίνακα 2.

*Επίδραση διαφόρων μεταβλητών.* Καταβλήθηκε προσπάθεια να μελετηθεί η επίδραση στον επιπολασμό της ΠΔΝ διαφόρων μεταβλητών, όπως η διάρκεια του διαβήτη, η ηλικία των ασθενών, η συνύπαρξη και άλλων επιπλοκών του διαβήτη, ο βαθμός γλυκαιμικού ελέγχου, ο τύπος του διαβήτη και το φύλο των διαβητικών. Για την έκφραση του επιπολασμού και των ορίων αξιοπιστίας εφαρμόστηκαν οι δυωνυμικές αναλογίες (binomial proportions) και για τη σύγκριση του επιπολασμού ανάμεσα στις διάφορες υποομάδες χρησιμοποιήθηκε ως κριτήριο της διαφοράς των δύο αναλογιών η δοκιμασία  $\chi^2$  (chi-squared test).

Είναι φανερό ότι μερικές από τις παραπάνω μεταβλητές είναι δυνατό να επηρεάζουν τον επιπολασμό όχι ανεξάρτητα η μία από την άλλη. Έτσι, η μεγαλύτερη ηλικία των διαβητικών ενδέχεται να συνδυάζεται, κατά ένα μέρος τουλάχιστο, με μεγαλύτερη διάρκεια διαβήτη, και η τελευταία με μεγαλύτερη πιθανότητα για συνύπαρξη και άλλων επιπλοκών. Η ακριβής ανεξάρτητη ευθύνη της κάθε μεταβλητής στον επηρεασμό του επιπολασμού της ΠΔΝ μπορεί να υπολογισθεί με τη στατιστική μέθοδο της πολλαπλής εξάρτησης (multiple regression, logistic regression) και συσχέτισης (multiple correlation) για τις ποσοτικές μεταβολές ή με την παρόμοια μέθοδο της ανάλυσης της συμμεταβλητότητας (analysis of covariance) για τις ποιοτικές μεταβλητές. Μια τέτοια στατιστική επεξεργασία των δεδομένων όμως απαιτεί εξοπλισμό που δεν διαθέτουμε και δεν την πραγματοποιήσαμε.

Εκτός απ' αυτό, ανεπάρκειες στην καταχώρηση των μελετούμενων δεδομένων περιόρισαν τη μελέτη του ρόλου μερικών μεταβλητών σε μικρό ποσοστό μόνο του συνολικού αριθμού των ασθενών. Ειδικότερα, όσο αφορά το ρόλο του βαθμού του γλυκαιμικού ελέγχου: Μια μεγάλη αναλογία των διαβητικών της μελέτης (439 άτομα, ποσοστό 52,8%) πρωτοεπισκέφθηκε το διαβητολογικό ιατρείο του νοσοκομείου 1-21 έτη μετά την πρώτη διάγνωση του διαβήτη - με άγνωστο το μέχρι τότε βαθμό γλυκαιμικού ελέγχου - ενώ η μετέπειτα, μέχρι το χρόνο τη μελέτης, διάρκεια αποτελεί μέρος μόνο της συνολικής

διάρκειας του διαβήτη - μερικές φορές πολύ μικρό. Ο βαθμός της γλυκαιμικής ρύθμισης, για το σύνολο της διάρκειας του διαβήτη, στην ομάδα αυτή των διαβητικών ήταν αδύνατο να προσδιορισθεί. Τα υπόλοιπα 391 άτομα της μελέτης παρακολουθούνται στο διαβητολογικό ιατρείο από την πρώτη εμφάνιση του διαβήτη τους, αλλά επαρκής (τρεις ή περισσότερες μετρήσεις ανά έτος) καταχώρηση της τιμής της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) υπήρχε μόνο για τα 198 απ' αυτά (ποσοστό 23,8%), 66 με διαβήτη τύπου 1 και 132 με διαβήτη τύπου 2. Η μελέτη της σημασίας που μπορεί να έχει ο βαθμός γλυκαιμικού ελέγχου στο ύψος του επιπολασμού της ΠΔΝ έγινε τελικά στα 198 αυτά μόνο άτομα, και κάτι ανάλογο έγινε και όσο αφορά τη συνύπαρξη και άλλων επιπλοκών (βλ. αποτελέσματα).

### Αποτελέσματα

*Score συμπτωμάτων και κλινικών σημείων.* Το μέσο score ( $\bar{X} \pm SD$ ) για τα συμπτώματα νευροπάθειας, όσων διαβητικών είχαν συμπτώματα, έστω και αμελητέα (το score 0 δεν περιλαμβάνεται) ήταν  $5.81 \pm 1.8$  (εύρος 1-9), ενώ για τα κλινικά σημεία ήταν  $5.42 \pm 2.71$  (εύρος 1-10). Αναλυτικά, το score συμπτωμάτων ΠΔΝ και το score κλινικών νευρολογικών σημείων ΠΔΝ των διαβητικών της μελέτης φαίνεται στον πίνακα 6.

**Πίνακας 6.** Τα score συμπτωμάτων και το score κλινικών νευρολογικών σημείων ΠΔΝ των διαβητικών της μελέτης

Score	n	%
Συμπτώματα		
0-2	452	54,4
3-4	79	9,5
5-6	188	22,6
7-9	111	13,3
5-9	299	36,0
(μέτρια + βαριά)		
Κλινικά σημεία		
0-2	452	51,2
3-5	167	20,1
6-8	159	19,1
9-10	79	19,1
6-10	238	28,6
(μέτρια + βαριά)		

Βλέπουμε ότι χωρίς καθόλου ή μόνο με αμελητέα συμπτώματα ή κλινικά σημεία βρέθηκε μόνο το 54,4% και το 51,2%, αντίστοιχα, των διαβητικών, ενώ το 36,0% και το 28,6%, αντίστοιχα, είχε μέτρια ή βαριά. Η υποομάδα με ελαφρά μεν κλινικά σημεία, αλλά σε συνδυασμό με μέτρια ή βαριά συνοδά συμπτώματα ΠΔΝ - η οποία, κι αυτή, ικανοποιεί τα διαγνωστικά κριτήρια - αριθμεί 45 άτομα (5,4%).

Η μέση διάρκεια των συμπτωμάτων της ΠΔΝ που ανέφεραν οι διαβητικοί είναι  $19,1 \pm 5,2$  μήνες (εύρος 6-36) και η μέση συχνότητα υποτροπής  $21,4 \pm 7,0$  ημέρες ανά μήνα.

*Επιπολασμός ΠΔΝ.* Με βάση τα διαγνωστικά κριτήρια που εφαρμόσαμε, ο επιπολασμός της ΠΔΝ στον πληθυσμό των διαβητικών που μελετήσαμε ανέρχεται συνολικά σε 34,0% (283 άτομα με ΠΔΝ από το σύνολο των 830) (30,7%-37,2%, 95% όρια αξιοπιστίας). Αναλυτικότερα, το 28,6% (= 238 άτομα) διαγνώσθηκαν με βάση τα διαγνωστικά κριτήρια της κατηγορίας α) (μέτρια ή βαριά κλινικά νευρολογικά σημεία ΠΔΝ, άσχετα με το εάν συνυπάρχουν συνοδά συμπτώματα) και το υπόλοιπο 5,4% (45 άτομα) με βάση τα διαγνωστικά κριτήρια της κατηγορίας β) (ελαφρά κλινικά νευρολογικά σημεία και μέτρια τουλάχιστο συνοδά συμπτώματα ΠΔΝ) (βλ. ασθενείς και μέθοδοι - διαγνωστικά κριτήρια).

*Επιπολασμός ΠΔΝ και διάρκεια του διαβήτη.* Στον πίνακα 7 (επάνω) φαίνεται ο επιπολασμός

**Πίνακας 7.** Ο επιπολασμός της ΠΔΝ για τις διάφορες διάρκειες διαβήτη και τις διάφορες ηλικιακές υποομάδες των ασθενών

	n	Επιπολασμός ΠΔΝ	95% όρια αξιοπιστίας	p
Διάρκεια διαβήτη (έτη)				
0-4	176	17,9	15,3-20,5	>0,05
5-9	263	20,8	18,0-23,5	<0,001
10-14	172	32,8	29,6-35,9	<0,001
≥15	219	56,6	53,2-59,9	
0-9	439	19,6	16,9-22,3	<0,001
≥10	391	46,1	42,7-49,4	
Ηλικία (έτη)				
≤45	102	13,0	10,7-15,2	<0,01
46-60	340	25,3	22,3-28,2	<0,001
61-75	388	42,2	38,8-45,5	

της ΠΔΝ στις υποομάδες διαβητικών με (γνωστή) διάρκεια διαβήτη 0-4, 5-9, 10-14 και  $\geq 15$  έτη (15-30). Βλέπουμε ότι ο επιπολασμός της ΠΔΝ αυξάνεται από 17,9% μέχρι 56,6%, όσο αυξάνεται η διάρκεια του διαβήτη. Αν, με βάση τη γνωστή διάρκεια διαβήτη, διακρίνουμε δύο μόνο υποομάδες διαβητικών, αυτή με μικρή διάρκεια διαβήτη, 0-9 έτη ( $n = 439$ ) και αυτή με μεγάλη διάρκεια διαβήτη  $\geq 10$  έτη ( $n = 391$ ), τότε ο επιπολασμός της ΠΔΝ στην πρώτη ομάδα [19,6% (16,9-22,3, 95% όρια αξιοπιστίας)] είναι πολύ μικρότερος από εκείνο της δεύτερης [46,1% (42,7-49,4, 95% όρια αξιοπιστίας)] ( $p < 0,001$ ).

*Επιπολασμός ΠΔΝ και ηλικία των ασθενών.* Στον πίνακα 7 (κάτω) φαίνεται ο επιπολασμός της ΠΔΝ στις τρεις ηλικιακές υποομάδες των διαβητικών. Βλέπουμε ότι ο επιπολασμός της ΠΔΝ αυξάνεται από 13,0% μέχρι 42,2%, όσο αυξάνεται η ηλικία των διαβητικών.

*Επιπολασμός ΠΔΝ και άλλες μικροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη.* Ως άλλες μικροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη μελετήθηκαν η αμφιβληστροειδοπάθεια (παραγωγική ή μη) και/ή η λευκωματουρία (μικρο- ή μακρο-). Στους διαβητικούς για τους οποίους υπήρχε καταχώρηση ότι εμφανίζουν άλλες επιπλοκές ( $n = 152$ ) ο επιπολασμός της ΠΔΝ ήταν πολύ μεγαλύτερος, απ' ό,τι σ' αυτούς που υπήρχε καταχώρηση ότι δεν εμφανίζουν άλλες επιπλοκές ( $n = 188$ ) [59,5% (54,2-64,7, όρια αξιοπιστίας 95%), έναντι 9,7% (6,5-12,8 όρια αξιοπιστίας 95%)] ( $p < 0,001$ ). Για τη μεγαλύτερη, εν τούτοις, αναλογία των διαβητικών που μελετήσαμε δεν υπήρχε καμμία σχετική καταχώρηση και δεν ελέγχθηκαν απ' αυτή την άποψη.

*Επιπολασμός ΠΔΝ και βαθμός γλυκαιμικού ελέγχου.* Τα 198 άτομα στα οποία περιορίστηκε η εκτίμηση του ρόλου της μεταβλητής αυτής (βλ. ασθενείς και μέθοδοι) διαιρέθηκαν σε 109 άτομα με  $HbA1c \leq 8,5\%$  ( $\bar{X} \pm SD = 7,78 \pm 2,31$ ) και σε 89 άτομα με  $HbA1c > 8,5\%$  ( $\bar{X} \pm SD = 9,30 \pm 2,83$ ) ( $p < 0,001$ ). Ο επιπολασμός της ΠΔΝ στην πρώτη ομάδα βρέθηκε ίσος με 20,9% (13,3-28,5, 95% όρια αξιοπιστίας) και στη δεύτερη ίσος με 30,3% (20,8-39,8, 95% όρια αξιοπιστίας), αλλά η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική ( $p > 0,05$ ). Θα πρέπει επιπλέον να σημειωθεί ότι η δεύτερη ομάδα απαρτιζόταν από διαβητικούς τύπου 2 στη μεγάλη της αναλογία (ενώ η πρώτη από διαβητικούς τύπου 1 κατά 45%), σημαντικά μεγαλύτερης ηλικίας και σημαντικά μεγαλύτερης διάρκειας διαβήτη, σε σύγκριση με την πρώτη

ομάδα. Ακόμη, ότι τα άτομα και των δύο ομάδων ήταν τα σχετικά νεότερα των διαβητικών της μελέτης.

*Επιπολασμός ΠΔΝ και τύπος του διαβήτη.* Η μεγάλη αναλογία (90,8%, 754 άτομα) των διαβητικών που μελετήσαμε ήταν τύπου 2 και μόνο 76 άτομα (9,1%) ήταν τύπου 1. Ο επιπολασμός της ΠΔΝ στους διαβητικούς τύπου 1 βρέθηκε ίσος με 30,0% μόνο (28,0-31,9, 95% όρια αξιοπιστίας), ενώ στους διαβητικούς τύπου 2 λίγο μεγαλύτερος και ίσος με 34,5% (32,5-36,4, 95% όρια αξιοπιστίας), αλλά η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική.

*Επιπολασμός ΠΔΝ και φύλο των διαβητικών.* Δεν παρατηρήθηκε καμμία αξιοσημείωτη διαφορά ανάμεσα στον επιπολασμό της ΠΔΝ στους άνδρες (33,95%) και στις γυναίκες (34,05%).

## Συζήτηση

Ο επιπολασμός της (χρόνιας αισθητικοκινητικής σωματικής συμμετρικής) περιφερικής διαβητικής (πολύ)νευροπάθειας (ΠΔΝ), στον πληθυσμό διαβητικών που μελετήσαμε (ασθενείς εξωτερικού διαβητολογικού ιατρείου,  $n = 830$ , 90,8% τύπου 2, μέση ηλικία  $59,5 \pm 10,2$  έτη, μέση διάρκεια διαβήτη  $9,7 \pm 6,2$  έτη), μετά τους αποκλεισμούς από τη μελέτη που κάναμε, και με βάση το σύστημα βαθμολόγησης των συμπτωμάτων και σημείων της ΠΔΝ και τα διαγνωστικά κριτήρια που εφαρμόσαμε ανέρχεται σε 34,0% (30,7-37,2, 95% όρια αξιοπιστίας). Εάν υποθεθεί ότι οι διαβητικοί που προσέρχονται στο διαβητολογικό ιατρείο του νοσοκομείου είναι οι σχετικά πιο βεβαρημένοι από τη νόσο, τότε μπορεί να θεωρηθεί ότι ο επιπολασμός 34% είναι αρκετά διογκωμένος για να εφαρμοσθεί στο σύνολο των διαβητικών. Γενικά, ο επιπολασμός της χρόνιας αισθητικοκινητικής περιφερικής νευροπάθειας που βρέθηκε σε μεγάλες μελέτες στο δυτικό κόσμο κυμαίνεται από 20-35%<sup>9</sup>. Ακριβώς ίδιος (34%) ήταν και ο επιπολασμός ΠΔΝ που βρήκαν οι Maser και συν.<sup>10</sup> στην επιδημιολογική μελέτη του Pittsburgh σε 400 ασθενείς, ενώ μικρότερος (28,5%) ήταν ο επιπολασμός που βρήκαν οι Young και συν.<sup>8</sup> σε μια πολυκεντρική μελέτη σε 6487 ασθενείς 118 διαβητολογικών ιατρείων της Αγγλίας, και ακόμη μικρότερος (25,8% και 27,7%)<sup>4,5</sup>, ο επιπολασμός που βρήκαν οι Franklin και συν. στη μελέτη San Luis Valley σε 279 διαβητικούς τύπου 2. Οι Ziegler και συν.<sup>11</sup> βρήκαν επιπολασμό ΠΔΝ σε διαβητικούς τύπου 2 που παρακολουθούνται

σε διαβητολογικά ιατρεία ίσο με 34,8%, ποσοστό που διαφέρει ελάχιστα από το αντίστοιχο της παρούσας μελέτης (34,5%).

Η διάρκεια του διαβήτη βρήκαμε να επηρεάζει σε πολύ σημαντικό βαθμό τον επιπολασμό της ΠΔΝ. Έτσι, για (γνωστές) διάρκειες διαβήτη 0-4, 5-9, 10-14 και  $\geq 15$  έτη αντιστοιχούν επιπολασμοί 17,9%, 20,8%, 32,8% και 56,6% και η υποομάδα με διάρκεια διαβήτη  $< 10$  έτη έχει επιπολασμό ΠΔΝ 19,6%, ενώ η υποομάδα με διάρκεια διαβήτη  $\geq 10$  έτη έχει επιπολασμό ΠΔΝ 46,1% ( $p < 0,001$ ). Η αύξηση αυτή του επιπολασμού της ΠΔΝ με την αύξηση της διάρκειας του διαβήτη παρατηρήθηκε σε όλες τις σχετικές εργασίες που μελετήθηκε ο ρόλος της παραμέτρου αυτής<sup>4,5,8,9,12,13</sup>, ενώ συγχρόνως σε πολλές απ' αυτές αποδείχθηκε και το ανεξάρτητο του ρόλου της διάρκειας του διαβήτη από άλλες παραμέτρους (ηλικία κλπ.).

Η ηλικία των ασθενών, επίσης, βρήκαμε να επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τον επιπολασμό της ΠΔΝ, ο οποίος στις ηλικίες μετά τα 60 έτη υπερβαίνει το 42%, ενώ στις ηλικίες μέχρι 45 έτη φθάνει μόλις το 13%. Πόσο μέρος της διαφοράς αυτής οφείλεται αποκλειστικά στην ηλικιακή διαφορά, και όχι σε άλλες παραμέτρους, (διάρκεια διαβήτη κλπ) δεν μπορέσαμε να διευκρινίσουμε, άλλοι όμως ερευνητές διαπίστωσαν ανεξάρτητο ρόλο, τόσο της διάρκειας του διαβήτη, όσο και της ηλικίας των ασθενών<sup>4,5,8,9,12,13</sup>.

Εάν ληφθεί υπ' όψη η διάρκεια του διαβήτη και η ηλικία των ασθενών που μελετήσαμε, τότε τα ευρήματά της μελέτης μας είναι παρόμοια με εκείνα των άλλων προαναφερθεισών σχετικών μελετών.

Παρά το ότι η υπεργλυκαιμία μπορεί ν' αποτελέσει σημαντικό πιθανό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της ΠΔΝ, δεν μπορέσαμε, ούτε επαρκώς να την μελετήσουμε, αλλά ούτε και ν' αποδείξουμε το ρόλο της στο μικρό αριθμό των περιπτώσεων που τον μελετήσαμε. Η μικρή διαφορά του επιπολασμού ΠΔΝ της ομάδας με καλύτερη γλυκαιμική ρύθμιση από εκείνη με πτωχότερη δεν είναι στατιστικά σημαντική και ενδέχεται να δημιουργείται από τη διαφορά της διάρκειας του διαβήτη και της ηλικίας των ασθενών των δύο ομάδων (βλ. ασθενείς και μέθοδοι). Γενικά η μελέτη της παραμέτρου βαθμός γλυκαιμικής ρύθμισης ως παράγοντα κινδύνου στην ανάπτυξη της ΠΔΝ προσκρούει στην αντικειμενική δυσκολία ότι οι περισσότεροι διαβητικοί τύπου 2 που παρακολουθούνται σ' ένα εξωτερικό ιατρείο το

πρωτοεπισκέπτονται λίγα ή περισσότερα χρόνια μετά την πρώτη αποκάλυψη του διαβήτη τους, διάστημα κατά το οποίο ο βαθμός της γλυκαιμικής ρύθμισης είναι άγνωστος. Μερικοί ερευνητές βρήκαν αρνητική σχέση ανάμεσα στη μέση γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και τον επιπολασμό της ΠΔΝ<sup>4,5,10,14</sup>.

Η συνύπαρξη άλλων μικροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη (αμφιβληστροειδοπάθειας και/ή λευκωματινουρίας), παρά το γεγονός ότι δε φαίνεται να έχει αιτιολογική σχέση, βρήκαμε να συνδυάζεται με πολύ μεγαλύτερο επιπολασμό ΠΔΝ, σε σύγκριση με την απουσία τους (59,5% έναντι 9,7%), και το ίδιο βρέθηκε και σε άλλες μελέτες<sup>5,10,13</sup>. Άλλοι παράγοντες (μεγαλύτερη διάρκεια διαβήτη, μεγαλύτερη ηλικία των διαβητικών, κλπ.) και όχι αυτή καθ' εαυτή η συνύπαρξη των άλλων επιπλοκών ενδέχεται να ευθύνονται για τη δημιουργία της διαφοράς αυτής στον επιπολασμό της ΠΔΝ, αν και σε μια μελέτη<sup>13</sup> παρατηρήθηκε και ανεξάρτητη σχέση, τόσο της αμφιβληστροειδοπάθειας, όσο και της (μακρο)λευκωματουρίας.

Ο τύπος 1 του διαβήτη φαίνεται να σχετίζεται με κάπως μικρότερο επιπολασμό ΠΔΝ, σε σύγκριση με τον τύπο 2. Η διαφορά που βρέθηκε στην παρούσα μελέτη (30,0% έναντι 34,5%) δεν ήταν σημαντική από στατιστική άποψη, και ενδέχεται να προκαλείται από τη διαφορά ηλικίας των ασθενών ή και της διάρκειας του διαβήτη. Κι άλλοι ερευνητές βρήκαν μικρές διαφορές που εξαφανίζονται μετά τη διόρθωση για την ηλικία<sup>15</sup>, σε άλλες όμως μελέτες παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές. Οι Ziegler και συν.<sup>11</sup> για παράδειγμα, βρήκαν επιπολασμό ΠΔΝ 34,8% στους διαβητικούς τύπου 2 και 17,1% στους διαβητικούς τύπου 1 ( $p < 0,05$ ).

## Summary

*Dimitsicoglou N, Konstantinidou L, Georgiefendis K, Petra V, Papaiconomou P, Moschou K. Prevalence of peripheral diabetic neuropathy in patients attending an outpatient diabetic clinic. Hellen Diabetol Chron 1999; 1: 69-76.*

Estimates of the prevalence of peripheral diabetic neuropathy (PDN) vary widely in the literature. A total of 830 patients attending during a 9 month period the out-patient diabetic clinic of a hospital were studied using a standardized questionnaire and clinical examination to esta-

blish the prevalence of PDN. Fifty nine per cent were females, 91% NIDDM, the mean age was  $59.5 \pm 10.2$  and the mean duration of diabetes  $9.7 \pm 6.2$  years. An accepted scoring system has been applied for the symptoms, as well as the neurologic physical findings of diabetic neuropathy. The maximum score for symptoms was 9 and they were differentiated into mild (score 3-4), moderate (score 5-6) and severe (score 7-9). The maximum score for the neurologic physical findings was 10 (5 for each leg) and they were differentiated into mild (score 3-5), moderate (score 6-8) and severe (score 9-10). The minimum acceptable criteria for a diagnosis of PDN were moderate signs with or without symptoms, or mild signs with moderate symptoms. The overall prevalence of neuropathy in this population was 34,0% (30,7-37,2, 95% confidence limits). The prevalence of PDN increases with both age and duration of diabetes, until it is present in more than 42% of diabetic patients aged over 60 years. The co-existence of other diabetic complications (retinopathy and/or proteinuria) is associated with prevalence of PDN of almost 60%.

## Βιβλιογραφία

1. Melton LJ, Dyck PJ. Epidemiology. In: Dyck PJ, Thomas PK, Asbury AK, Wincrag AL, Porte D, (eds). Diabetic neuropathy. WB Saunders, Philadelphia, 1987: 27-35.
2. Ziegler D, Gries FA, Spuller M, Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy. J Diab Comp 1992; 6: 25-33.
3. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal L, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. Diabetes Care 1994; 11: 1281-1289.
4. Franklin GM, Kahn LB, Baxter G, Marshall JA, Hamman RF. Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The San Luis Valley study. Am J Epidemiol 1990; 4: 633-643.
5. Franklin GM, Shetterly SA, Cohen JA, Baxter G, Hamman RF. Risk factors for distal symmetric neuropathy in NIDDM: The San Luis Valley Diabetes Study. Diabetes Care 1994; 10: 1172-1177.
6. Βέβης Ι, Μανός Χ, Boulton AJM. Διαβητική Νευροπάθεια: Η άποψη του διαβητολόγου. Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 1992; 5:1: 1-8.
7. Krentz AJ, Homgsberger J, Natrass M. Selection of patients with symptomatic diabetic neuropathy for clinical trials. Diabete Metab 1998; 6: 416-419.
8. Young MJ, Boulton AJM, Macleod AF, Williams DRR, Souksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom Hospital Clinic Population. Diabetologia 1993; 36: 150-154.
9. Boulton AJM. Pathogenesis of diabetic neuropathy. In: Marshall SM, Home PD, Alberti KGMM and Krall LP (eds): The Diabetic Annual/7. Elsevier Science Publishers B.V. 1993: 192-210.
10. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from pittsburgh epidemiology of diabetes complications study. Diabetes 1989; 38: 1456-1461.
11. Ziegler D, Gries FA, Muhlen H, Rathmann W, Spuller M, Lessmann F. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. The Diacan Multicenter Study Group. Diabete Metabol 1993; 19: 143-151.
12. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. Diabetes Care 1978; 1: 168-188.
13. Cohen JA, Jeffers BW, Faldut D, Marcoux M, Schrier RH. Risks for sensorimotor peripheral neuropathy and autonomic neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). Muscle Nerve 1988; 21(1): 72-80.
14. Duck SC, Wel F, Parke J, Swick HM. Role of height and glycosylated hemoglobin in abnormal nerve conduction in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus after 4-9 years of disease. Diabetes Care 1991; 14: 386-392.
15. Walters DP, Gattling W, Mullee MA, Hill RD. The prevalence of diabetic distal sensory neuropathy in an English community. Diabetic Med 1992; 9: 349-353.