

Očitovanja šećerne bolesti na mišićno-koštanom sustavu

Kaić, Nika

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:240603>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Nika Kaić

**Očitovanja šećerne bolesti na
mišićno-koštanom sustavu**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

*Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, Klinika za
reumatske
bolesti i rehabilitaciju pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Nadice Laktašić Žerjavić i predan
je na
ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.*

POPIS KRATICA

MSK – mišićno-koštane

DM - šećerna bolest (od lat. diabetes mellitus)

T1DM- šećerna bolest tipa 1

T2DM- šećerna bolest tipa 2

NDDG- nacionalna grupa za podatke o dijabetesu

WHO- Svjetska zdravstvena organizacija

IGF-1 – inzulinu sličan faktor rasta 1

IGFBP-3 – inzulinu sličan faktor rasta vezujući protein 3

AGE – krajnji produkt glikacije

RAGE – receptor za krajnji produkt glikacije

RANK - receptor-aktivator nuklearnog čimbenika kappa beta

RANKL - ligand za RANK receptor

BMD - mineralna gustoća kosti (eng. body mass density)

IL-1 – interleukin 1

IL-6 – interleukin 6

TNF- α – faktor tumorske nekroze

OA – osteoartritis

MCP- metakarpofalangealni zglobovi

CTS – sindrom karpalnog kanala (eng. Carpal tunnel syndrom)

AC – adhezivni kapsulitis (eng.adhesive capsulitis)

TF – prst okidača (eng. trigger finger)

LJMS - sindrom ograničene pokretljivosti zglobova (eng. Limited joint mobility syndrome)

FS – „smrznuto rame“ (eng. frozen shoulder)

MRI – magnetna rezonanca (eng. magnetic resonance imaging)

NSAIDs – nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. non-steroid anti-inflammatory drugs)

DN – dijabetička neuropatija (eng. diabetic neuroarthropathy)

DSPN- dijabetička senzomotorna polineuropatija

TENS- transkutana električna stimulacija živca

PDN – proksimalna dijabetička neuropatija

DLRPN - dijabetička lumbosakralna radikulopleksopatija (eng. Diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy)

EMNG – elektromioneurografija

CNOA – Charcotova neuroosteoartropatija

Sadržaj

SAŽETAK

| | |
|--|----|
| 1. Uvod | 1 |
| 2. Šećerna bolest..... | 3 |
| 2.1 Epidemiologija | 3 |
| 2.2 Klasifikacija | 4 |
| 2.2.1 Šećerna bolest tipa 1 | 4 |
| 2.2.2 Šećerna bolest tipa 2 | 5 |
| 3. Povezanost šećerne bolesti i mišićno koštanog sustava | 6 |
| 4. Mišićno-koštane manifestacije šećerne bolesti | 8 |
| 4.1 Dijabetička heiroatropatija | 8 |
| 4.1.1 Klinička obilježja..... | 8 |
| 4.1.2 Dijagnostika | 9 |
| 4.1.3 Liječenje..... | 10 |
| 4.2 Stenozirajući fleksorni tenosinovitis..... | 11 |
| 4.2.1 Klinička obilježja..... | 12 |
| 4.2.2 Dijagnostika | 13 |
| 4.2.3 Liječenje..... | 13 |
| 4.3 Adhezivni kapsulitis ramena | 13 |
| 4.3.1 Klinička obilježja..... | 14 |
| 4.3.2 Dijagnostika | 14 |
| 4.3.3 Liječenje..... | 15 |
| 5. Dijabetička neuropatija | 16 |
| 5.1 Distalna polineuropatija | 17 |
| 5.1.1 Klinička obilježja..... | 17 |
| 5.1.2 Dijagnostika | 18 |
| 5.1.3 Liječenje..... | 19 |
| 5.2 Sindrom karpalnog kanala..... | 19 |
| 5.2.1 Klinička obilježja..... | 20 |

| | |
|---------------------------------------|----|
| 5.2.2 Dijagnostika | 20 |
| 5.2.3 Liječenje..... | 22 |
| 5.3 Dijabetička amiotrofija | 22 |
| 5.3.1 Klinička obilježja..... | 22 |
| 5.3.2 Dijagnostika | 23 |
| 5.3.3 Liječenje..... | 23 |
| 5.4 Charcotova neuroosteopatija | 24 |
| 5.4.1 Klinička obilježja..... | 25 |
| 5.4.2 Dijagnostika | 26 |
| 5.4.3 Liječenje..... | 27 |
| 6. Osteoporoza | 30 |
| 7. Zaključak | 32 |
| 8. Popis..... | 33 |
| 8.1. Popis tablica | 33 |
| 8.2. Popis slika | 33 |
| 9. Literatura | 35 |
| 10. Zahvale..... | 41 |
| 11. Životopis | 42 |

SAŽETAK

Očitovanja šećerne bolesti na mišićno-koštanom sustavu

Nika Kaić

Globalno gledano, šećerna bolest (DM) je veliki javnozdravstveni problem koji uzrokuje funkcionalnu nesposobnost među oboljelima. Dok su vaskularne komplikacije DM dobro poznate i predstavljaju glavni uzrok mortaliteta i morbiditeta, mišićno-koštane (MSK) manifestacije DM su česte i iako nisu opasne po život, važan su uzrok morbiditeta, boli i invaliditeta. Pojedina su stanja specifična za osobe oboljele od šećerne bolesti, dok su druga prisutna u općoj populaciji, ali imaju veću prevalenciju u populaciji bolesnika sa šećernom bolešću. Točna patofiziologija većine MSK poremećaja ostaje nejasna. U pozadini povećane učestalosti MSK poremećaja kod DM mogu biti neuropatija, poremećaji vezivnog tkiva, vaskulopatija ili kombinacija navedenih problema. Najvažniji rizični čimbenik za MSK poremećaje kod bolesnika s DM je dugotrajna i nekontrolirana hiperglikemija. MSK manifestacije DM uključuju dijabetičku heiroartropatiju, palmarni fasciitis s posljedičnom Dupuytrenovom kontrakturom prstiju šake, stenozirajući fleksorni tenosinovitis šake (tzv. škljocavi prst), adhezivni kapsulitis ramena (tzv. smrznuto rame), osteoartritis perifernih zglobova i kralježnice (Morbus Forestier ili DISH), osteoporozu (tzv. dijabetoporoza), sarkopeniju, neuropatiju (periferna kompresivna neuropatija najčešće kao sindrom karpalnog kanala, polineuropatija najčešće kao simetrična distalna senzomotorna polineuropatija, dijabetička amiotrofija ili dijabetička lumbosakralna radikulopleksopatija), dijabetička osteoartropatija ili neuropatska artropatija (Charcotov zglob) i posttraumatski regionalni bolni sindrom. Dijagnoza MSK poremećaja u DM postavlja se prvenstveno kliničkim pregledom. U pojedinim slučajevima dodatno se vrše radiološke, elektrofiziološke, laboratorijske i druge pretrage, važne u diferencijalnoj dijagnozi. Trenutno ne postoji specifično liječenje za takva stanja. Ublažavanje simptoma i komplikacija provodi se konzervativnim i/ili kirurškim načinom. Važnu ulogu ima fizikalna terapija. Obzirom da je DM, kao temeljnu bolest bez pridodanih komplikacija i poremećaja, lakše liječiti, stroga kontrola glikemije, pravovremeno prepoznavanje i zbrinjavanje MSK manifestacija

DM važan je dio skrbi za pacijente oboljele od DM. U prevenciji i liječenju MSK poremećaja ključni faktor je optimalno upravljanje metabolizmom ugljikohidrata.

Ključne riječi: Diabetes mellitus, mišićno-koštane manifestacije

SUMMARY

Diabetes Mellitus-related musculoskeletal disorders

Nika Kaić

Globally, diabetes mellitus (DM) is a major public health problem, causing functional disability among those affected. While vascular complications of DM are well known and represent a major cause of mortality and morbidity, musculoskeletal (MSC) manifestation of DM are common and, although not life-threatening, are an important cause of morbidity, pain, and disability. Some conditions are specific to people who are suffering from diabetes, while others are more distributed throughout the common population, but are still more prevalent in patient with diabetes. The exact pathophysiology of most MSK remains unclear. Connective tissue disorders, neuropathy, vasculopathy or a combination of these problems may be behind the increased frequency of MSK in DM. The most important risk factor for musculoskeletal disorders in patients with diabetes mellitus is long-term and uncontrolled hyperglycemia. MSK manifestations of DM include diabetic cheiroarthropathy, palmar fasciitis with consequent Dupuytren's contracture of the fingers of the hand, flexor tenosynovitis, known as a "trigger finger, adhesive capsulitis of the shoulder (so-called frozen shoulder), osteoarthritis of the peripheral joints and spine (Morbus Forestier or DISH), osteoporosis (so-called diabetes mellitus), sarcopenia, neuropathy (peripheral compressive neuropathy most often as carpal tunnel syndrome, polyneuropathy most often as symmetrical distal sensorimotor polyneuropathy, diabetic amyotrophy or diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy, diabetic osteoarthropathy or neuropathic arthropathy (Charcot joint) and post-traumatic regional pain syndrome. A diagnosis of musculoskeletal dysfunctions in diabetic patients is made by clinical findings. In some cases, radiological, electrophysiological, laboratory and other tests, important in differential diagnosis, are additionally performed. No specific treatment for the disorders is available at the moment. Alleviation of symptoms and complications is carried out conservatively and/or surgically. Physical therapy plays an important role. Since DM, as a basic disease without added complications and disorders, is easier to

treat, strict glycemic control, timely recognition and treatment of MSK manifestations of DM is an important part of care for patients suffering from DM. Optimal management of carbohydrate metabolism is essential in the prevention and treatment of MSK disorders.

Key words: Diabetes mellitus, musculoskeletal manifestations

1. Uvod

Šećerna bolest (DM) je skupni naziv za heterogene metaboličke poremećaje čiji je glavni nalaz kronična hiperglikemija, povišena razina glukoze u krvi.(1) Hiperglikemija može biti posljedica totalnog ili blizu totalnog gubitka lučenja inzulina, povećanog stvaranja glukoze ili otpornosti na djelovanje inzulina (inzulinska rezistencija).(2) Kronična hiperglikemija dijabetesa povezana je s dugotrajnim oštećenjem, disfunkcijom i zatajenjem različitih organa, osobito očiju, bubrega, živaca, srca i krvnih žila.(3)

Globalno, prevalencija šećerne bolesti među osobama u dobi od 20 do 79 godina, prema Međunarodnoj federaciji za dijabetes, aktualnoj od 2021., procijenjena je na 10,5 % (535 milijuna osoba).(11) Danas je to jedan od najvažnijih javnozdravstvenih izazova.(48) Prevalencija i očekivani životni vijek pacijenata koji boluju od DM-a posljednjih su godina u porastu, što je rezultiralo povećanom pojavnosti mišićno-koštanih (MSK) komplikacija.(11) DM može dovesti do različitih mišićno-koštanih komplikacija koje uključuju zglobove, meka tkiva, mišiće, živce i tetive.(11) Poremećaji mišićno-koštanog sustava općenito nisu specifični za DM i mogu se također vidjeti u općoj populaciji. Međutim, njihova se učestalost značajno povećala u bolesnika sa šećernom bolešću.(47) Mišićno koštani poremećaji mogu uzrokovati bolove, disfunkcije i negativno utjecati na kvalitetu života. Ujedno mogu i ometati provedbu programa tjelevoježbe koji su ključni za uspješno liječenje šećerne bolesti.(10)

Trajanje šećerne bolesti, kontrola razine glukoze, spol i dob neki su čimbenici rizika za mišićno-koštane komplikacije.(48)

Budući da se u bolesnika s DM može razviti širok spektar MSK poremećaja povezanih s metaboličkim poremećajima, temeljna patogeneza je multifaktorijalna.(11) Dokazi sugeriraju da hiperglikemija može ubrzati neenzimsku glikozilaciju i abnormalno taloženje kolagena u preartikularnim vezivnim tkivima što mijenja strukturu matriksa i mehanička svojstva mišićno-koštanog sustava. S druge strane, poremećaji vezivnog tkiva, neuropatije ili mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije mogu imati sinergistički učinak na razvoj mišićno-koštanih komplikacija povezanih sa šećernom bolešću. Adhezivni kapsulitis ramena (AC), sindrom

karpalnog tunela (CTS), prst okidača (TF) i ograničena pokretljivost zglobova (LJM) su neki od poremećaja koji se češće javljaju u bolesnika sa šećernom bolesti.(47)

2. Šećerna bolest

2.1 Epidemiologija

Prevalencija dijabetesa (DM) tijekom proteklih desetljeća značajno je porasla, a razlog tome je stalni porast incidencije T2DM. Prema statistikama Svjetske zdravstvene organizacije više od 422 milijuna odraslih osoba u svijetu bolovalo je od DM-a u 2014.(4) Šećerna bolest postala je deveti uzrok smrti u svijetu te oko 1 od 11 odraslih osoba ima šećernu bolest, od kojih 90% ima šećernu bolest tipa 2 (T2DM). Kao glavni pokretački faktori globalne epidemije T2DM navode se pretilost i prekomjerna težina, sjedilački način života i povećana potrošnja nezdrave prehrane s visokim udjelom prerađenog i crvenog mesa, rafiniranih žitarica i šećerom zaslađenih pića.(5) U 2022. godini u Hrvatskoj je, prema podacima iz Nacionalnog registra osoba s dijabetesom CroDiab, evidentirano 388.213 slučajeva dijabetesa. Prema ranijim istraživanjima, u Hrvatskoj tek 60% oboljelih osoba ima postavljenu dijagnozu šećerne bolesti. Na temelju toga procjenjuje se da je ukupan broj oboljelih blizu 500 000. U 2017. godini šećerna bolest bila je četvrti vodeći uzrok smrti s udjelom od 4,4%.(7)

Na incidenciju šećerne bolesti tipa 1 određeni utjecaj ima dob i spol. Primijećeno je da se vrhunac incidencije kod djevojčica pojavljuje nešto ranije nego kod dječaka, no u visoko-rizičnim populacijama u Europi postoji prekomjerna incidencija kod muških bolesnika, posebno nakon puberteta. Tijekom posljednjih desetljeća, kod djece do pet godina izražen je porast incidencije. Međutim, još uvijek se 50% slučajeva dijagnosticira kod mladih iznad 15 godina. Mnogi faktori okoliša dovode se u vezu s povećanim rizikom od razvoja tipa 1 šećerne bolesti. Među najistaknutijim su virusi - poput coxsackie B, citomegalovirusa, enterovirusa, echovirusa, Epstein-Barr virusa, virusa parotitisa i rotavirusa - kao i kratkotrajno dojenje, rano izlaganje proteinima kravljeg mlijeka, nitrozamini, nizak unos cinka, nedostatak vitamina D, starija dob roditelja, niska porođajna težina, dobitak na tjelesnoj težini u dojenačkoj dobi i stresni događaji.(9)

Komplikacije povezane s dijabetesom, kao kardiovaskularne bolesti, bolesti bubrega, neuropatija, sljepoća i amputacija donjih ekstremiteta, značajan su uzrok povećanog morbiditeta i mortaliteta među osobama s dijabetesom i rezultiraju velikim

ekonomskim opterećenjem za zdravstveni sustav. U današnje vrijeme osobe s dijabetesom žive dulje sa svojim stanjem zahvaljujući napretku u liječenju dijabetesa i pratećih komplikacija. Ovaj dulji životni vijek pridonijet će daljnjem porastu morbiditeta povezanog s dijabetesom, prvenstveno kod starijih osoba i manjinskih rasnih ili etničkih skupina.(8)

2.2 Klasifikacija

Klasifikacija i dijagnoza šećerne bolesti u Hrvatskoj i svijetu oslanja se na prvotnu, općeprihvaćenu i sustavno izrađenu klasifikaciju koju je 1979. godine objavila Nacionalna grupa za podatke o dijabetesu (NDDG) i koju je 1980. godine potvrdila Svjetska zdravstvena organizacija (WHO). Šećerna bolest dijeli se na četiri osnovna tipa: tip 1, tip 2, gestacijski dijabetes i drugi specifični tipovi. Svi ti oblici razlikuju se prema etiologiji, prognozi i terapijskom pristupu.(9)

2.2.1 Šećerna bolest tipa 1

Unutar kategorije šećerne bolesti tipa 1, postoje dva različita podtipa: autoimuni (1A) i idiopatski (1B). Oblik dijabetesa koji se pojavljuje u samo 5-10% oboljelih od dijabetesa je autoimuni ili imunološki posredovan dijabetes. Ranije se nazivao juvenilni dijabetes ili dijabetes ovisan o inzulinu. Ovaj oblik dijabetesa nastaje kao rezultat autoimunog uništavanja β -stanica gušterače, što ima različite genetske predispozicije i povezano je s okolišnim faktorima koji su još uvijek nedovoljno definirani. Brzina uništavanja β - stanica značajno varira. Kod nekih ljudi uništavanje je brzo, što je posebno izraženo kod novorođenčadi i djece, dok je kod drugih, naročito kod odraslih, sporije. Pojedini pacijenti, posebno djeca i adolescenti, mogu se prvi put prezentirati s ketoacidozom. Drugi mogu pokazivati blagu hiperglikemiju natašte koja se brzo može razviti u tešku hiperglikemiju ili ketoacidozu u slučaju infekcije ili drugog stresnog događaja.(3)

Drugi podtip šećerne bolesti tipa 1 je idiopatski, oblik dijabetesa tipa 1 koji nema poznatu etiologiju. Za pojedine pacijenti karakteristična je trajna inzulinopenija i sklonost ketoacidozi, bez dokaza autoimunosti. Pacijenti prolaze kroz epizode

ketoacidoze i pokazuju različite razine nedostatka inzulina između epizoda. Većina oboljelih od ovog oblika dijabetesa je afričkog ili azijskog podrijetla te ovaj oblik ima izraženu genetsku komponentu.(3)

2.2.2 Šećerna bolest tipa 2

Tip 2 šećerne bolesti, ranije nazivan dijabetes neovisan o inzulinu i dijabetes u odrasloj dobi, čini oko 90-95% svih slučajeva dijabetesa. Obuhvaća osobe s inzulinskom rezistencijom i obično relativnim, a ne apsolutnim nedostatkom inzulina. Barem u početku, a često i tijekom života, ove osobe ne trebaju liječenje inzulinom za preživljavanje. S obzirom da se šećerna bolest tipa 2 smatra reverzibilnom, u određenim slučajevima dovoljna je i sama promjena stila života u smislu uvođenja pravilne prehrane i redovite tjelovježbe. Iako specifični uzroci nisu poznati, kod ovog oblika ne dolazi do autoimunog uništavanja β -stanica.(3)

Većina pacijenata s ovim tipom dijabetesa ima prekomjernu tjelesnu težinu, a sama pretilost doprinosi određenom stupnju inzulinske rezistencije. Osobe koje se ne smatraju pretilima, prema tradicionalnim kriterijima tjelesne težine, najčešće imaju povećan postotak tjelesne masti, posebno u trbušnoj regiji. Bolesnici s ovim oblikom dijabetesa rijetko ulaze u ketoacidozu, a ako do nje dođe, najčešće je posljedica neke druge bolesti, poput infekcije. Šećerna bolest tip 2 često ostaje nedijagnosticirana dugi niz godina jer se hiperglikemija razvija postupno, a u ranim stadijima često nije dovoljno izražena da bi pacijent primijetio bilo koji od klasičnih simptoma dijabetesa, kao što su poliurija, polifagija i polidipsija.(3)

Rizik od razvoja ovog tipa dijabetesa raste s godinama, prekomjernom tjelesnom težinom i nedostatkom tjelesne aktivnosti. Češće se javlja kod žena koje su prethodno imale gestacijski dijabetes, kao i kod osoba s hipertenzijom ili dislipidemijom, a učestalost varira među različitim rasnim i etničkim grupama. Ovaj tip dijabetesa povezuje se s genetskom predispozicijom, više nego autoimuni oblik dijabetesa tipa 1. Genetika dijabetesa tipa 2 je složena i još uvijek nedovoljno definirana.(3)

3. Povezanost šećerne bolesti i mišićno koštanog sustava

U bolesnika sa šećernom bolešću može se razviti širok spektar mišićno koštanih poremećaja čija temeljna patogeneza ostaje nejasna i smatra se multifaktorijalnom.(11)

Sve je više dokaza u svezi odnosa metaboličkog poremećaja ugljikohidrata i metaboličkog poremećaja kostiju. U T1DM, zbog nedostatka inzulina i smanjene razine inzulinu sličnog faktora rasta (IGF-1) i inzulinu sličnog faktora rasta koji vezuje protein 3 (IGFBP-3), diferencijacija, količina i funkcija osteoblasta se smanjuje, što dovodi do smanjene izmjene kostiju. Sve to rezultira vidljivom osteoporozom. Kod šećerne bolesti tip 2 dolazi do povećanja krajnjih produkata glikacije (AGE) kao rezultat produljene hiperglikemije i oksidativnog stresa. U T2DM uznapredovali krajnji produkti glikacije (AGE) ključni su u razvoju oštećenja metabolizma kostiju, negativno utječu na osteoblaste smanjenjem razine faktora rasta 1 (IGF-1) sličnog inzulinu koji sudjeluje u diferencijaciji i proliferaciji kostiju te djeluje kemotaksično na osteoblaste.(11)

Patofiziologija koja stoji iza povećanog rizika od prijeloma kod T1DM i T2DM uvelike se međusobno razlikuje. U T1DM smanjen je mineralni sadržaj kostiju, dok u T2DM dominira pogoršanje kvalitete kostiju. Broj prijeloma je djelomično povećan zbog čestih padova, što je povezano s polineuropatijom, encefalopatijom i retinopatijom. Značajno, u T2DM, u kojem mineralna gustoća kostiju može pokazivati normalne ili čak povišene vrijednosti, važno je odrediti rizike specifične za prijelom. Mjerenje mineralne gustoće kostiju (BMD) dvoenergetskom rendgenskom apsorpcijom uobičajena je metoda predviđanja lomljivosti kostiju.(11)

U stanjima dugotrajne hiperglikemije i oksidativnog stresa, kod šećerne bolesti, glukoza stvara kovalentne veze s proteinima plazme kroz neenzimski proces poznat kao glikacija. Glikacija proteina i stvaranje krajnjih produkata uznapredovale glikacije (AGEs) igraju važnu ulogu u patogenezi dijabetičkih komplikacija poput retinopatije, nefropatije, neuropatije, kardiomiopatije zajedno s nekim drugim bolestima kao što su reumatoidni artritis, osteoporoza i starenje. AGE-i su štetni produkti glikacije.(12)

Glikacija kolagenskih struktura oštećuje organsku tvar smanjujući fleksibilnost kostiju. AGE-i koji se vežu za svoje receptore (RAGE-i) dugoročno povećavaju apoptozu osteoblasta i smanjuju diferencijaciju mezenhimalnih matičnih stanica u osteoblaste. AGE isto tako induciraju receptorsku ekspresiju osteoklasta preko receptorskog aktivatora nuklearnog faktora kapa beta liganda (RANKL) što rezultira povećanom resorpcijom kostiju.(11) Jedan od njihovih učinaka je i da fizički utječu na svojstva koštanog materijala jer se nakupljaju u koštanom kolagenom vlaknu. Navedeni učinci rezultiraju time da osobe oboljele od dijabetesa imaju lošiju kvalitetu kosti i time veći rizik prijeloma od očekivanog s obzirom na mineralnu gustoću kostiju (BMD).(13)

Uznapredovali ili konačni produkt glikacije se isto tako nakuplja i u hrskavici, mišićima, tetivama, ligamentima i živcima u kojima nepovoljno utječe na biomehaničke strukture uzrokujući promjene naboja i stvaranje kolagenskih poprečnih veza. Ti su mehanizmi odgovorni za različita patološka stanja povezana sa starenjem i dijabetesom, kao što su osteoporoza, sarkopenija, tendinopatija, neuropatija i ukočenost zglobova.(11)

Važnu ulogu u razvoju komplikacija imaju i kronični upalni procesi u kojima sudjeluju AGEs na način da aktiviraju RAGE i povećavaju upalu unutarstaničnim prijenosom signala: AGE stimuliraju transkripciju NF- κ B, proizvodnju vazoaktivnih čimbenika i citokina, kao što su interleukin-1, -6 (IL-1, IL-6) i faktora tumorske nekroze - α (TNF α). Drugi način izazivanja upalnih procesa naziva se "metaupala": rekonstrukcija sastava tijela uzrokovana preopterećenim metabolizmom u metaboličkom sindromu, što je, po definiciji, koegzistencija pretilosti, T2DM, dislipidemije i hipertenzija. Navedeni upalni mehanizmi ključni su, kako u razvoju i progresiji OA, tako i u reumatizmu mekih tkiva gornjih ekstremiteta.(11)

Masno tkivo, funkcionirajući kao endokrini organ, proizvodi biološki aktivne molekule, adipokine (tj. leptin, rezistin i adiponektin) i stupa u interakciju s endotelnim stanicama, makrofagima te se posljedično stvaraju upalni citokini (IL-1, IL-6, TNF α) i naposljetku kronična sustavna upala. Od svih adipokina, leptin ima najznačajniju ulogu u razvoju OA, zbog svog proupalnog i kataboličkog učinka na hrskavicu. Prema nedavnim studijama, rezistin je ključan u reumatizmu mekih tkiva gornjih udova, kao što se vidi kod kalcificirane tendinopatije rotatorne manšete.(11)

4. Mišićno-koštane manifestacije šećerne bolesti

4.1 Dijabetička heiroatropatija

Sindrom ograničene pokretljivosti zglobova (LJMS) ili dijabetička heiroartropatija je dugotrajna komplikacija dijabetes melitusa (14) koja se manifestira ograničenom pokretljivošću zglobova najčešće na šakama (tzv. sindrom krutih šaka. eng. stiff hand syndrome).(10) Uzrok kontrakture zglobova nije u oštećenju samog zgloba već u vezivnom tkivu šake koje postaje kruto uslijed glikacije proteina veziva pri dugotrajnoj hiperglikemiji. Dob i spol ne utječu na prevalenciju dijabetičke heiroatropatije, tj. javlja se i u djece Najbitniji je intenzitet i trajanje hiperglikemije. Prevalencija kod dijabetesa tipa 1 je 8% do 58%, kod dijabetesa tipa 2 je 25% do 76%, a dok je kod nedijabetičara od 1% do 20%.(10)

4.1.1 Klinička obilježja

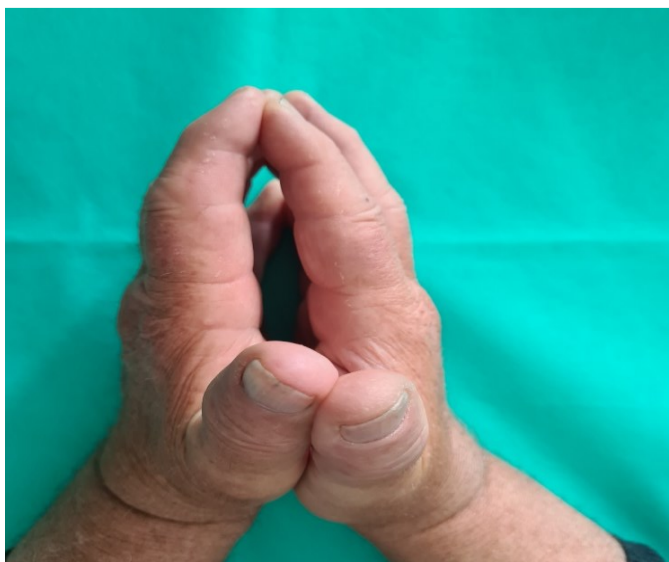
Najizraženije promjene vidljive su na malim zglobovima šake.(14) Na dorszmu šake tipičan je voštani i ukočeni izgled kože (tzv. dijabetička sklerodaktilija) koji prati bezbolno ograničenje pokretljivosti zglobova, a koje se obično vidi na proksimalnim interfalangealnim (PIP) i metakarpofalangealnim (MCP) zglobovima šake.(10) Javlja se oštećenje finih kretnji i oslabljena snaga stiska. Zahvaćeni su svi prsti šake te zakočenost prstiju traje cijeli dan. U diferencijalnoj dijagnozi prema palmarnom fasciitisu odsutna su čvorasta zadebljanja palmarne fascije i podjednako su zahvaćeni svi prsti. U diferencijalnoj dijagnozi prema osteoartritisu šake nema koštanih deformacija PIP i DOP zglobova šaka niti radioloških znakova osteoartritisa (mada ove dvije bolesti mogu u DM biti istovremeno prisutne) Osim zglobova šaka, LJMS može zahvatiti i male zglobove stopala, a dugoročno napredovanje bolesti može rezultirati i oštećenjem drugih zglobova poput ramena, kuka, gležnja, kralježnice i ostalih.(14)



Slika 1: Klinička slika dijabetičke neuropatije. Preuzeto iz arhive mentorice

4.1.2 Dijagnostika

Dijagnoza LJMS temelji se prvenstveno na kliničkim obilježjima: progresiji bezbolne ukočenosti šake i prstiju, fiksnim fleksornim kontrakturama malih zglobova šake, poremećaju fine kretnje i oslabljenoj snazi stiska šake.(10) Klinički se isto tako može otkriti izvođenjem "molitvenog znaka" tj. traženjem pacijenta da spoji svoje ruke u položaj za molitvu s raširenim prstima i pritisne površine interfalangealnih zglobova i dlanove. Pacijent s dijagnozom LJMS ne uspijeva u potpunosti učiniti navedenu radnju, što je prikazano na slici br.2. Molitveni znak dobro korelira sa smanjenom pokretljivosti zglobova mjenom goniometrom u otkrivanju LJMS. Jedan od testova koji može pomoći u otkrivanju LJMS-a je i test oslonca šake o stol (eng. table top test). Traži se da pacijent stavi svoje ruke dlanovima okrenutim prema dolje na stol, s raširenim prstima, i na taj način uspostavi kontakt s površinom stola. Kao što je prikazano na slici br. 3, pacijent s dijagnozom LJMS ne može u potpunosti ostvariti opisani kontakt.(15)



Slika 2 : *Klinički znak : Molitveni znak. Preuzeto iz arhive mentorice*



Slika 3: *Klinički znak: Test oslonca šake o stol. Preuzeto iz arhive mentorice*

4.1.3 Liječenje

Smatra se kako je dijabetička heiroatropatija ireverzibilni poremećaj bez specifičnih mogućnosti liječenja. Trenutno ne postoje dostupni lijekovi koji izravno djeluju na LJMS. Jedini način liječenja je djelovanje na simptome, odnosno simptomatska terapija koja uključuje analgetike, nesteroidne protuupalne lijekove ili

lokalne injekcije kortikosteroida.(14) Injekcije kortikosteroida u ovojnici tetive fleksora mogu riješiti kontrakture u dvije trećine slučajeva.(10) Vježbanje, koje uključuje svakodnevne vježbe istezanja dlana i tabana i lokalna primjena topline također će pomoći spriječiti ili dodatno odgoditi razvoj progresivne ukočenosti zglobova.

Operacija je indicirana u slučaju teških kontraktura.(14)

Budući da je LJMS povezan s kontrolom glikemije i trajanjem dijabetesa, kao i sve druge komplikacije dijabetesa, najbolji način za prevenciju LJMS je nastojanje za dobrom kontrolom glikemije od postavljanja dijagnoze dijabetesa.(14)

4.2 Stenozirajući fleksorni tenosinovitis

Tenosinovitis fleksora, poznat kao "prst okidača" (eng. trigger finger) ili „škljocavi prst“ neinfektivna je upala ovojnice tetive fleksora palca ili drugih prstiju šake. Tetiva fleksora prolazi kroz fibrozealne tunele između MCP i distalnih interfalangealnih zglobova, površinska tetiva prianja uz srednju, a duboka tetiva uz distalnu falangu. Tunnel pruža mehaničku stabilnost tetivama i olakšava njihovu prehranu.(10) Upala najčešće nastaje zbog ponavljajućeg trenja između tetive fleksora i ovojnice koje tvore tunnel najčešće na razini A1 polukružnog kanalića (eng. A1 pulley) u razini glavice metakarpalne kosti. Oticanjem dolazi do smanjenja prostora pa tetiva fleksora ostaje „zarobljena“ u tunelu, a zglob prsta zaključan u fleksiji.(49) Prevalencija TF-a je otprilike 1-2% u općoj populaciji. Žene obolijevaju dvostruko češće od muškaraca, a vrhunac prevalencije je u dobi od 50 do 59 godina.(16) Dijabetičari imaju veću prevalenciju stenozirajućeg tenosinovitisa fleksora u usporedbi s osobama bez dijabetesa (5%-20% prevalencija naspram 1%-2% u općoj populaciji), s 10% životnim rizikom od razvoja prsta okidača. Uzrok veće prevalencije kod dijabetičara je kronična hiperglikemija koja stimulira stvaranje poprečnih veza između molekula kolagena u ovojnicama tetiva, ometajući razgradnju i rezultirajući nakupljanjem kolagena oko tetiva fleksora prsta. S godinama i trajanjem dijabetesa povećava se rizik od razvoja dijabetičkog okidača prsta.

4.2.1 Klinička obilježja

Škljocavi prst najčešće se javlja na 3., 4. prstu i na palcu šake.(17) Prisutni su bolovi u prstima prilikom pomicanja. Sama bol se širi distalno i na dlan ruke, a prst se često okida i blokira u savijenom položaju. Bolesnik najčešće može flektirati aktivno prst, no problem nastaje pri ekstenziji koja je u početku bolna uz preskok, a u uznapredovaloj fazi prst ostaje fiksiran u fleksiji i bolesnik ga ne može aktivno ekstenzirati već je potrebna pomoć druge ruke. U završnoj fazi prst ostaje trajno fiksiran u položaju fleksije. Bolesnici se, zbog boli, noću bude s prstom savijenim prema dlanu, a „zaključanost“ prsta postupno nestaje tijekom dana.(10) Jedan od simptoma koji se može razviti je i otok te crvenilo cijelog prsta, s izbočinom ili osjetljivošću na mjestu hvatišta tetiva i na dnu zahvaćenog prsta.(18) Simptomi tenosinovitisa mogu se poboljšati kada pacijent manje koristi svoj prst kako bi spriječio okidanje. Ponekad mehaničko okidanje može biti toliko ozbiljno da nije moguće oporaviti prst iz stanja fleksije, što se naziva "zaključani fiksirani prst".(10) Postoji nekoliko razlika između nedijabetičkog i dijabetičkog prsta okidača: prst na okidaču s dijabetesom češći je u žena nego prst na okidaču bez dijabetesa i prst na okidaču kod dijabetičara također je vjerojatnije da će biti prisutan na obje ruke i zahvatiti više prstiju.(17)



Slika 4: *Fleksijska kontraktura u bolesnika sa stenozirajućim tenosinovitom (prst okidača). Preuzeto iz (50)*

4.2.2 Dijagnostika

Dijagnoza se temelji na anamnezi i kliničkom pregledu, odnosno pacijentovom opisu flektiranih prstiju i otkrivanju flektiranog prsta tijekom pregleda. Fleksornu tetivu treba palpirati na razini MCP zgloba s fleksorne strane kako bi se provjerila lokalna osjetljivost ili oteklina, koja je obično prisutna na bazi prsta gdje se nalazi glava metakarpalne kosti. Izometrijski otpor tijekom istezanja tetive pri ekstenziji ili fleksiji prsta povećava bol. Kada se od pacijenta traži da otvori i zatvori šaku (ekstendira i flektira prste šake), palpira se bolni preskok s fleksorne strane glavice MC kosti, a bezbolno i glatko kretanje prstiju isključuje prst na okidaču.(10) Od dijagnostike još se može provesti MRI (magnetska rezonancija) ili dostupniji dijagnostički UZV (ultrazvuk) kako bi se potvrdila dijagnoza fleksornog tenosinovitisa i isključili drugi poremećaji.

4.2.3 Liječenje

Cilj liječenja je smanjiti otok i upalu ovojnice tetive fleksora kako bi se omogućilo udobno kretanje tetive u kanalu A1 te spriječiti ponovni tenosinovitis vježbama istezanja ekstenzora. Imobilizacija je prva opcija za liječenje u akutnoj fazi tijekom prvih 4-6 tjedana s lokalnom primjenom kortikosteroidnih injekcija u slučaju teže kliničke slike. Kod uporabe vibrirajućih instrumenata, preporučuje se korištenje antivibracijskih rukavica. Nakon nestanka akutnih simptoma, važno je fokusirati se na prevenciju ponovnih epizoda kroz vježbe istezanja, uključujući ekstenziju prstiju. Lokalne injekcije kortikosteroida s lidokainom pokazuju bolje rezultate od samog lidokaina. (10) Istraživanje je pokazalo da 20% do 50% pacijenata s stenozirajućim tenosinovitisom zahtjeva kiruško liječenje, a dijabetičari čine veći postotak.(50) Tijekom kiruškog zahvata najčešće se presijeca A1 polukružni kanalić koji steže tetivu. Navedeno se može izvesti na dva načina: otvorenim pristupom ili perkutanom oslobađanjem s ili bez injekcije kortikosteroida uz pomoć ultrazvuka.(19)

4.3 Adhezivni kapsulitis ramena

Učestalost adhezivnog kapsulitisa ramena (tzv. smrznuto rame, eng. frozen shoulder - FS) je 10%-20% kod osoba s tipom 1 šećerne bolesti i 7%-32% kod tipa 2

šećerne bolesti. Zabilježeno je da se učestalost adhezivnog kapsulitisa ramena povećava s godinama i trajanjem bolesti, kako u bolesnika s T1DM, tako i u T2DM. Pokazalo se da je FS osim s DM povezan s traumom ramena te cerebralnim (iza moždanog udara), srčanim i respiratornim bolestima. Smrznuto se rame općenito javlja u dobi između 50 i 60 godina, a rijetko prije 40. godine. Žene (58%) imaju veću vjerojatnost da će razviti smrznuto rame nego muškarci. Pretpostavlja se da dijabetes može biti uzrok smrznutog ramena kroz procese glikacije i/ili upalne procese koji dovode do kapsularne fibroze i naknadne kontrakture.(41)

4.3.1 Klinička obilježja

Smrznuto rame često je obostrano kod dijabetičara i karakterizira ga jaka bol, pojačano stezanje i ukočenost koja često napreduje kroz tri faze:

- prva faza - zamrzavanje: pojava boli koja može trajati od šest tjedana do devet mjeseci, kako se bol pogoršava, rame gubi pokretljivost
- druga faza (adhezija) - zamrznuto stanje: obilježeno polaganim smanjenjem boli, ali ukočenost ostaje, ova faza općenito traje četiri do devet mjeseci
- treća faza- odmrzavanje: pokreti ramena polako se vraćaju u normalu tijekom razdoblja od pet do 26 mjeseci.(10,42)

Smrznuto rame tipično utječe na rotatorni interval (anatomska regija u anterosuperiornom dijelu glenohumeralnog zgloba koja predstavlja složenu interakciju vlakana korakohumeralnog ligamenta) i počinje zadebljanjem korakohumeralnog ligamenta. To se očituje kao rani gubitak vanjske rotacije, što je klasični znak adhezivnog kapsulitisa. Kako bolest napreduje, dolazi do kontrakcije glenohumeralne kapsule i zadebljanja glenohumeralnih ligamenata sa smanjenjem popustljivosti mekog tkiva.(45,46) U konačnici su u smrznutom ramenu koncentrično ograničene sve kretnje i to u jednakom intenzitetu pasivno i aktivno (ista je aktivna i pasivna pokretljivost u ramenu za razliku od tendinitisa/tendinopatije rotatora kada su pojedine kretnje ograničene i to više aktivno nego pasivno).

4.3.2 Dijagnostika

Ne postoji konačni zlatni standardni test za dijagnosticiranje adhezivnog kapsulitisa ramena pa se sama dijagnoza sastoji od: kliničkog pregleda, isključivanja

drugih patologija i normalne glenohumeralne radiografije.(43) Magnetska rezonanca kod bolesnika sa smrznutim ramenom pokazat će zadebljanje korakohumeralnog ligamenta i kapsule u rotatornom intervalu. Dokazi upućuju na to da opseg ovih MRI nalaza može biti u korelaciji sa stadijem bolesti, pri čemu se sinovijalno zadebljanje uglavnom vidi ranije u bolesti, a kapsularno zadebljanje pretežno u kasnijim fazama.(45)

4.3.3 Liječenje

Trenutačno postoji mnoštvo opcija konzervativnog liječenja pacijenata sa smrznutim ramenom, uključujući analgeziju, kortikosteroide (oralne ili intraartikularne), fizioterapiju, akupunkturu, manipulaciju, blokadu supraskapularnog živca i hidrodilataciju.(44) Obično, pristup ovisi o stadiju bolesti, a sastoji se od smanjivanja boli, skraćivanja trajanja simptoma i vraćanja normalne aktivnosti bolesnika. Tijekom faze zamrzavanja koriste se NSAID i analgetici za bol. U ranoj fazi mogu se koristiti intraartikularni i oralni kortikosteroidi koji pozitivno utječu na prognozu. Iako oralni CS nakratko pružaju osjećaj ugone tijekom bolne faze, ne preporučuju se rutinski zbog njihovih dugoročnih nuspojava. U fazi adhezije potrebna je intenzivnija fizikalna terapija. Fizikalna terapija adhezivnog kapsulitisa uključuje kineziterapiju i elektroterapiju. Od kineziterapije najveću važnost imaju vježbe istezanja u kombinaciji s vježbama snage. Od elektroterapija mogu se koristiti transkutana elektrostimulacija živaca i kratkovalna diatermija.(10) Hidrodilatacija je nekirurška radiološka intervencija koja se koristi u liječenju smrznutog ramena. Ovisno o kontrahiranom stanju zglobne čahure uštrcava se od 10 do 55 ml fiziološke otopine koja sadrži steroid, lokalni anestetik i kontrastni materijal u glenohumeralni zglob s ciljem razdvajanja priraslica zglobne čahure koje ograničavaju kretanje ramena, pod kontrolom, najčešće, ultrazvuka.(45,51)

5. Dijabetička neuropatija

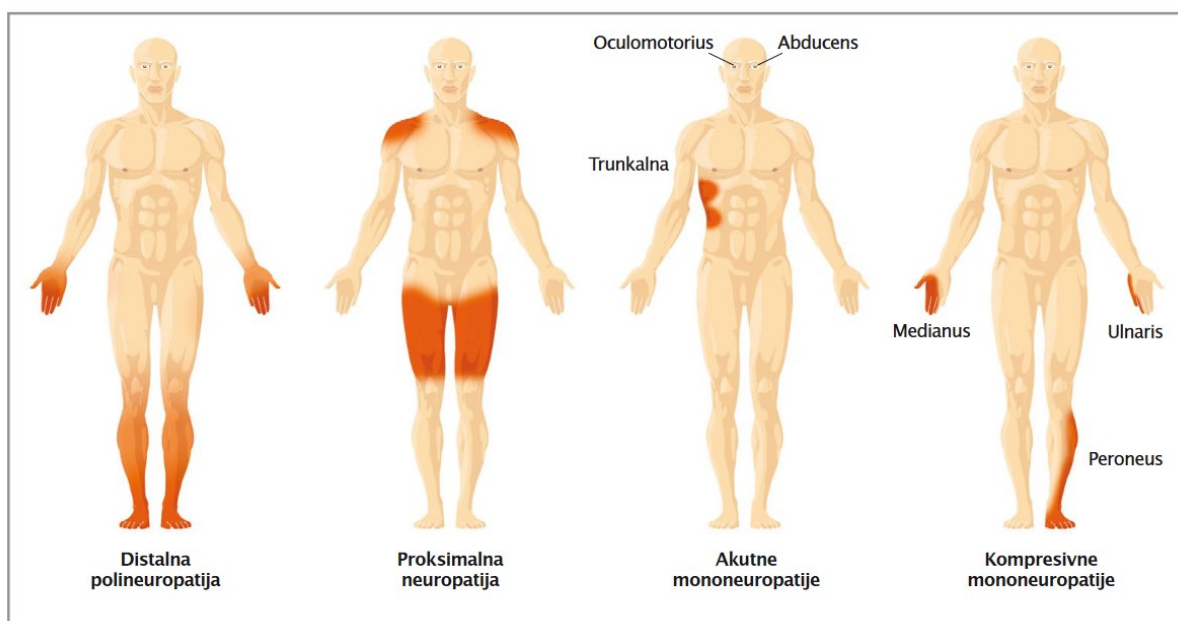
Dijabetička neuropatija je oštećenje živaca koja se pojavljuje kod osoba s dijabetesom.(20) To je ujedno i najčešći oblik neuropatije u razvijenim zemljama.(21) Tijekom dijagnosticiranja dijabetesa, od 1,4% do 11,6% bolesnika već pokazuje znakove dijabetičke neuropatije. Ovo pokazuje da i intolerancija glukoze, koja se još može definirati kao predijabetes, može dovesti do neuropatije. Nakon 25 godina od dijagnoze šećerne bolesti, oko polovice bolesnika razvija neki oblik dijabetičke neuropatije. Incidencija raste s dobi bolesnika, trajanjem šećerne bolesti te lošijom kontrolom glikemije.(22)

DN obuhvaća više različitih poremećaja koji uključuju proksimalne, distalne, somatske i autonomne živce. Može biti akutno i samoograničavajuće ili kronično, indolentno stanje.(21)

Klinička klasifikacija dijabetičke neuropatije:(22)

1. Dijabetička polineuropatija
2. Fokalne i multifokalne neuropatije
 - Trunkalna radikuloneuropatija
 - Proksimalna dijabetička neuropatija
 - Kompresivne neuropatije
 - Neuropatije moždanih živaca
3. Autonomna neuropatija

Distalna polineuropatija, koja se javlja kod 72% bolesnika i sindrom karpalnog kanala koji zahvaća 12% bolesnika su među najčešćim oblicima neuropatije u DM.(22)



Slika 5: Ova slika prikazuje najčešće oblike dijabetičke neuropatije. Preuzeto iz (22)

5.1 Distalna polineuropatija

Dijabetička senzomotorna polineuropatija (DSPN) je najčešći oblik koji pogađa otprilike jednu trećinu osoba s dijabetesom. Bolni DSPN susreće se u 13-26% bolesnika s dijabetesom, dok do 50% bolesnika s DSPN-om može biti asimptomatsko. Najvažniji rizični čimbenici su: dob, visina, pretilost, hipertenzija, pušenje, loša kontrola glikemije, trajanje dijabetesa, hipoinzulinemija i nepovoljan lipidni profil.(23)

5.1.1 Klinička obilježja

Obično su najdulji živci, oni koji se protežu od kralježnice do stopala, najviše pogođeni.(24) Smatra se kako su dugi aksoni donjih udova podložniji ozljedama i stoga se DSPN klinički obično prvo razvija simetrično u stopalima. Nakon toga napreduje proksimalno i može zahvatiti i gornje udove. To odgovara tipu aksonske degeneracije "odumiranja", a pacijenti obično imaju takozvanu distribuciju poput "čarape-rukavice".(21)

Simptomi se razlikuju ovisno o vrsti senzornih vlakana koji su zahvaćeni. Najčešći rani simptomi izazvani su zahvaćanjem tankih ili C-vlakana i uključuju bol i dizestezije (neugodan osjećaj žarenja). Karakteristično je da je bol žareća, grčevita, bockajuća, javlja se s parestezijama te je obično gora noću. Neuropatska bol može biti praćena pretjeranim odgovorom na bolne podražaje (hiperalgezija) i boli izazvanom kontaktom, npr. s čarapama, cipelama i posteljinom (alodinija). Zahvaćenost velikih vlakana može uzrokovati osjećaj umrtvljenosti, trnce bez boli i gubitak osjeta.(25) Dolazi i do gubitka vlastitih (miotatskih) refleksa, što se prvo može primijetiti kod tetivnog refleksa mišića tricepsa sure (RAT), a zatim kod tetivnog refleksa mišića kvadricepsa (RPT).(22)

Budući da inhibira sposobnost osjeta, DSPN može izložiti osobu riziku od ozljeda stopala i prstiju te dovesti do razvoja ulkusa, rana i kroničnih infekcija na stopalima.(24) Posljedica djelovanja DSPN-e na tanka ili C-vlakna i debela ili A-vlakna je gubitak osjeta, oslabljena propriocepcija, temperaturna diskriminacija i bol, što u konačnici dovodi do nestabilnosti, ponavljajućih manjih ozljeda i povećanog rizika od padova. Stoga je DSPN jedan od glavnih uzroka padova i prijeloma u DM.(25)

5.1.2 Dijagnostika

Dijagnoza DSPN-a uglavnom je klinička. Kombinacija tipične simptomatologije i simetričnog distalnog gubitka osjeta ili promijenjenog osjeta uz oslabljene ili odsute Ahilarne reflekse u bolesnika s dijabetesom ukazuju na DSPN. Nalazi fizikalnog pregleda uključuju oslabljen ili odsutan refleks Ahilove tetive, smanjen ili promijenjen distalni osjet dodira (hipoestezija ili dizestezija, hiperalgezija ili alodinija) po tipu čarapa (rukavca), skraćeni ili odsutan duboki osjet vibracije na stopalima (hipopalestezija), oslabljen duboki osjet propriocepcije na stopalima (ataksija) i u težem obliku slabost i atrofiju distalnih mišića stopala i potkoljenica (otežan ili onemogućen hod po prstima i petama).(25)

Od elektrodijagnostičkih testova zlatni standard je elektromioneurografija. EMNG se sastoji od dva dijela: elektroneurografije, kojom se ispituje brzina provodljivosti senzornih i motornih živčanih vlakna i elektromiografije, kojom se ispituje električna aktivnost mišića.(26) Bolesnici s isključivo senzornomotornom neuropatijom tankih C vlakana imat će normalne nalaze na elektrodijagnostičkim testovima jer ti testovi

procjenjuju funkciju samo motornih i debelih senzornih A vlakana. Biopsija kože s mjerenjem gustoće intraepidermalnih živčanih vlakana zlatni je standard kod patologije malih vlakana, no u DM se rijetko provodi.(25)

5.1.3 Liječenje

Glavna načela u liječenju DSPN-a uključuju:

1. optimalno liječenje dijabetesa uključujući modifikaciju načina života, intenzivnu kontrolu glikemije i multifaktorijalnu intervenciju smanjena kardiovaskularnog rizika,
2. patogenetski usmjerena farmakoterapija,
3. simptomatsko ublažavanje boli,
4. fizikalna terapija s naglaskom na trening hoda i ravnoteže i snaženje distalnih mišićnih grupa.

U liječenju neuropatske boli mogu se koristiti čisti analgetici: tramadol, oksikodon, tapentadol; antiepileptici: pregabalin; triciklički antidepresivi (TCA): amitriptilin; selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI): duloksetin.(23) Primjenjuju se i antioksidansi uz osiguranje adekvatnog statusa vitamina B12 i folne kiseline.

5.2 Sindrom karpalnog kanala

Sindrom karpalnog kanala (CTS) je kompresivna neuropatija koja se javlja kada medijalni živac koji prolazi kroz karpalni kanal zajedno s tetivama fleksora prstiju bude pritisnut od strane transverzalnog karpalnog ligamenta i karpalnih kosti. DM je najčešća metabolička bolest koja uzrokuje sindrom karpalnog kanala, nalazi se u 14-16% bolesnika. Incidencija CTS kod T1DM je 11%, dok je kod T2DM 12%. Češće se viđa kod žena, s incidencijom od 8%, naspram 0,6% kod muškaraca.(10) Postoje dva oblika sindroma karpalnog kanala: idiopatski i sekundarni oblik CTS. Idiopatski oblik češći je kod žena u razdoblju između 30 i 60 godina zbog manjih dimenzija karpalnog kanala. U sekundarni oblik spadaju sva stanja koja smanjuju

prostor karpalnog kanala (npr. artritis ručnog zgloba, fleksorni tenosinovits, trauma ručnog zgloba, gangliom u karpalnm kanalu i sl.), povećavaju osjetljivost živca na kompresiju, poput šećerne bolesti, i drugi čimbenici poput pretilosti, trudnoće, hipotireoze, kronične mikrotraumatizacije.(27)

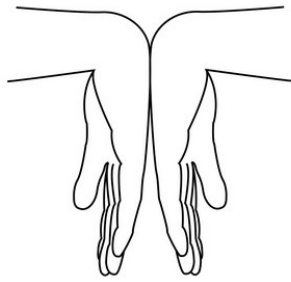
5.2.1 Klinička obilježja

Simptomi sindroma karpalnog kanala obično počinju postupno i uključuju: bol, parestezije, najčešće u obliku pečenja, mravinjanja i trnaca, objektivne smetnje osjeta i hipotrofiju mišića tenara uz slabost opozicije palca i stiska šake. Bolovi i parestezije javljaju se u prva tri prsta koji su inervirani od strane medijalnog živca. Bolovi se najčešće javljaju noću te se mogu širiti proksimalno prema laktu.(27)

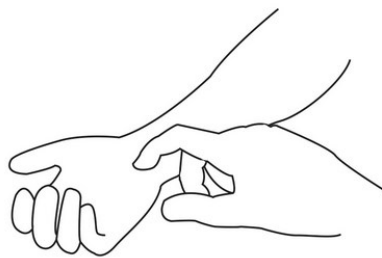
5.2.2 Dijagnostika

Dijagnoza se postavlja kliničkim pregledom i potvrđuje elektrofiziološki elektromioneurografijom.(27) Smetnje osjeta su prisutne s palmarne strane prva 3 prsta. Od provokacijskih testova mogu se koristiti Tinelov test i Phalenov test. Tinelov test se smatra pozitivnim kada se pri perkusiji na karpalni ligament javljaju bolovi ili parestezije u inervacijskom području n. medianusa na šaci (prva tri prsta). Phalenov test se izvodi tako da se zglob ruke stavi u palmarnu fleksiju i drži u tom položaju 60 sekundi; pozitivan je ako se u tom vremenu pojave bolovi ili parestezije.(28) Zbog svoje jednostavne primjene testovi su često korišteni, međutim njihova specifičnost i osjetljivost znatno varira. Osjetljivost za Phalenov test se kreće od 42% do 85%, a za Tinelov test od 38% do 100%. Specifičnost se kreće od 54 do 98% za Phalenov test, a 55 od 100% za Tinelov test.(29) Još jedan od testova koji se može provesti je ispitivanje snage mišića tenara.(30) Kod dugotrajne kompresije medijalnog živca dolazi do slabosti, hipotrofije i atrofije samoga mišića čime se onemogućuju pokreti palca- opozicija i abdukcija.(31) Opozicija i abdukcija kraćih mišića testiraju se istovremeno primjenom otpora duž prvog metakarpalnog ili prvog metakarpofalangealnog zgloba.(30)

Phalen Sign



Tinel Sign



Slika 6: Provokacijski testovi za sindrom karpalnog kanala . Preuzeto iz (32)



Slika 7: Ispitivanje snage mišića tenara. Preuzeto iz (30)

5.2.3 Liječenje

Bolesnici koji imaju blaže ili umjerene simptome mogu se liječiti konzervativnim načinom. Konzervativni način liječenja uključuje izbjegavanje dugotrajnih i ponavljanih neželjenih pokreta i položaja kojima se pojačava kompresija na živac, primjenu udloga koje se uglavnom nose noću i fizikalnoterapijske procedure (terapijski ultrazvuk, terapijski laser niske razine izlazne snage, transkutana električna neuralna stimulacija – TENS, silazna galvanizacija) u kombinaciji s terapijskim vježbama te lokalne infiltracije glukokortikoida. Primjenjuju se vježbe mobilizacije tetiva i živca, vježbe opsega pokreta i vježbe snaženja. U težim slučajevima indicirana je kirurška resekcija transverzalnog karpalnog ligamenta. (27)

5.3 Dijabetička amiotrofija

Dijabetička amiotrofija, također poznata je kao proksimalna dijabetička neuropatija, sindrom Bruns-Garland i dijabetička lumbosakralna radikulopleksopatija (DLRPN). Različiti izrazi koji upućuju na ovaj poremećaj dokazi su suprotnih gledišta u vezi s anatomskom lokalizacijom i temeljnom patofiziologijom ovog poremećaja.(33) Proksimalna dijabetička neuropatija češće se viđa kod muškarca i osoba oboljelih od tipa 2 šećerne bolesti. Ovaj sindrom pogađa stariju skupinu dijabetičara, obično iznad 50 godina. DLPRN je rijetka komplikacija, javlja se otprilike u 1% svih dijabetičara. Prosječno razdoblje od početne dijagnoze dijabetesa do pojave DLRPN -a procjenjuje se na približno 4,1 godinu.(22,33) Dijabetička amiotrofija ili DLRPN je epizodna, monofazna, asimetrična neuropatija s akutnim do subakutnim početkom. Vjeruje se da je u podlozi njezina nastanka imunološki posredovan vaskulitis koji ishemijski dovodi do ishemijske aksonalne degeneracije živca.(33)

5.3.1 Klinička obilježja

Glavna klinička obilježja dijabetičke amiotrofije su bol, slabost, blagi do umjeren gubitak osjeta i gubitak težine.(34) Pacijenti razvijaju vrlo jake neuropatske bolove, probadajuće i pekuće, u području glutealne regije, kuka i bedra. Nakon

nekoliko tjedana slijedi slabost i hipotrofija natkoljene muskulature, pretežno kvadriicepsa, aduktora kuka i iliopsoasa, uz značajani gubitak težine radi gubitka mišićne mase. Dolazi do značajne nesposobnosti, bolesnici se počinju otežano kretati, ne mogu ustati iz sjedećeg položaja i teško hodaju.(22) Lokalizacija je u početku jednostrana, a povremeno, nakon trajanja od nekoliko mjeseci može zahvatiti i kontralateralnu stranu. Na zahvaćenoj strani nalazi se odsutnost patelarnog refleksa, hiperalgezija i alodinija koje su najizrazitije u anterolateralnom dijelu natkoljenice.(36)

5.3.2 Dijagnostika

Ne postoji test koji bi dijagnosticirao dijabetičku amiotrofiju, stoga se dijagnoza postavlja na temelju detaljne anamneze i neurološkog pregleda.(34,37) Magnetska rezonancija lumbosakralne kralježnice obično se radi kako bi se isključili strukturalni uzroci koji se mogu slično manifestirati. Nalazi magnetske rezonancije u DLRPN-u ukazuju na upalu u zahvaćenim neuralnim strukturama te na edem zahvaćenih denerviranih mišića što se očituje T2 hiperintenzitetom. Međutim, te su promjene nespecifične i mogu se vidjeti kod upalnih radikuloneuropatija i radikulitisa i neuritisa (npr. autoimune geneze).(34) Još jedna od pretraga koja se može koristiti kod dijagnosticiranja je i elektromioneurografija (EMNG). Očekivani nalazi uključuju akutnu denervaciju klinički zahvaćenih mišića. U diferencijalnoj dijagnostici se može koristiti i analiza cerebrospinalne tekućine. Tipičan nalaz kod dijabetičke amiotrofije je povišena količina proteina, medijan je 90 mg/dL.(37)

5.3.3 Liječenje

Liječenje dijabetičke amiotrofije usmjereno je na kontrolu boli i poboljšanje snage, te na kontrolu glikemije . Bol se liječi lijekovima koji su dokazano učinkoviti u liječenju bolnog DLRPN-a kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, triciklički antidepresivi, antikonvulzivi i selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina.(34) Fizikalna terapija je također indicirana u cilju poboljšanja mobilnosti pacijenta.(37) Mogućnosti liječenja još uključuju intravenske imunoglobuline za kroničnu upalnu demijelinizirajuću polineuropatiju, plazmaferezu za monoklonsku gamopatiju nepoznatog značaja te kortikosteroide i azatioprin za vaskulitis.(38)

5.4 Charcotova neuroosteoartropatija

Charcotova neuroosteoartropatija (CNOA) je relativno rijetka, ali ozbiljna komplikacija koja može pogoditi osobe s perifernom neuropatijom. To je progresivno stanje koje dovodi do oštećenja mekih tkiva, zglobova i kosti.(39) CNOA se također viđa u nizu drugih bolesti, ali je češća kod osoba sa šećernom bolesti. Prevalencija CNOA zabilježena je u 1/680 u dijabetičara, a nedavna radiološka istraživanja pokazala su da je incidencija artropatije u stopalu i gležnju kod dijabetičke neuropatije približno 10%. Nedavno povećanje incidencije CNOA objašnjeno je dostupnošću boljih dijagnostičkih modaliteta i povećanom sviješću liječnika o bolesti.(10)

Patogenezu Charcotove neuroosteoartropatije objašnjavaju dvije glavne teorije: neurotrofična/neurovaskularna i neurotraumatska teorija. Neurotrofičnu/neurovaskularnu teoriju postavio je Charcot koji je pretpostavio da povećan dotok krvi u stopalo, za kojeg se sada zna da je povezan s autonomnom neuropatijom, dovodi do resorpcije i slabosti kostiju (osteopenija). Druga hipoteza, neurotraumatska teorija, usredotočuje se na neosjetljivi zglob ili kost koji su izloženi kontinuiranom, ponavljajućem pritisku i traumama. To uzrokuje progresivno oštećenje zahvaćene kosti i zglobova što zatim dovodi do prijeloma i deformacije.(39)

CNOA gotovo isključivo zahvaća stopalo i gležanj, dok su druga mjesta iznimno rijetka. Klasificira se u pet različitih skupina prema zahvaćenosti nekoliko zglobova stopala.(40)

Tablica 1: *Anatomska klasifikacija Charcotove osteoartropatije. Preuzeto iz (40)*

| Anatomical classification of charcot osteoarthropathy | |
|--|--|
| Pattern | Foot joints involved |
| I | Metatarsophalangeal and interphalangeal joints |
| II | Tarso-metatarsal (Lisfranc's) joints |
| III | Naviculocuneiform, talonavicular and calcaneocuboid joints |
| IV | Ankle and subtalar joints |
| V | Calcaneum |

5.4.1 Klinička obilježja

Charcotova neuroosteoartropatija razvija se iz akutnog u kronično stanje, ali ponekad se čini da se ove dvije faze preklapaju.(40) Akutnu fazu obično karakterizira prisutnost toplog, crvenog, edematoznog stopala i gležnja, često u središnjem dijelu stopala, najčešće u tarzalnog i tarzo-metatarzalnog području.(39,40) Zahvaćeno stopalo obično je bezbolno. Čak i u slučaju kada se bolesnik žali na bol, ona je manja nego što bi se moglo očekivati na temelju fizikalnih nalaza. Temperatura kože je povišena za 2-6°C u usporedbi s kontralateralnim stopalom. Hiperemija može trajati mjesecima ili godinama, ali u nekim slučajevima akutna faza brzo napreduje u kroničnu, ponekad za manje od 6 mjeseci, što dovodi do ireverzibilne deformacije.(40)



SLIKA 8: *Akutna faza, znakovi lokalne upale. Preuzeto iz arhive mentorice*

U kroničnoj fazi povišenje temperature i crvenilo postupno jenjavaju, a počinju se razvijati trajni deformiteti. Tipično, potonje uključuje kolaps luka stopala s deformacijom dna u obliku klackalice i medijalnim konveksitetom stopala. Kao rezultat toga, pritisci tijekom stajanja i hodanja se redistribuiraju tako da se u područjima deformacije razvija visoki pritisak te stopala postaju sklona ulceracijama.

Konačno, ulcerirana područja mogu se inficirati i infekcija se može proširiti na kost, što dovodi do osteomijelitisa.(40)

Progresija CNOA od početka do konsolidacije prolazi kroz tri faze, kako je opisao Eichenholtz (slika 8). Progresija iz jedne faze u drugu može trajati tjednima, mjesecima pa i do nekoliko godina.(40)

Tablica 2: *Tijek Charcotove neuroosteoartropatije prema kliničkoj slici stopala: modificirana Eichenholtzova klasifikacija. Preuzeto iz (40)*

| The course of Charcot osteoarthropathy: Eichenholtz stages | |
|--|---|
| Stage | Clinical presentation |
| 0: Patients at risk for COA | Diabetic neuropathy and an acute sprain or fracture |
| I: Development-Fragmentation | Erythema, edema and increased warmth, usually absence of pain |
| II: Coalescence | Diminution of erythema, edema and warmth; Decreased joint mobility |
| III: Reconstruction-Consolidation | Erythema, edema and warmth are no longer present; Ulcers at sites of residual deformity |

5.4.2 Dijagnostika

Dijagnoza se temelji na povijesti bolesti i kliničkom pregledu, radiografskim značajkama, scintigrafiji kostiju i magnetskoj rezonanciji (MRI).(40)

Dijagnoza CNOA prvenstveno se postavlja na temelju kliničke prezentacije. Crveno, vruće, natečeno, obično bezbolno stopalo u bolesnika s dijabetičkom neuropatijom trebalo bi uputiti na dijagnozu CNOA dok se ne dokaže suprotno. Povišenje temperature obično preko 2°C u usporedbi s kontralateralnim stopalom klinički je vidljivo. Blaga prethodna trauma čini dijagnozu vjerojatnijom, ali je se pacijent možda neće sjetiti.(40)

Rengetsko snimanje na početku ne pokazuje nikakve promjene na zahvaćenom području, međutim, kako bolest napreduje, pojavljuju se radiografske značajke. Radiografske značajke se mogu podijeliti na atrofične (koštana resorpcija i mala fragmentacija) ili hipertrofične (koštana proliferacija i razaranje zglobova, fragmentacija i stvaranje nove kosti). Na radiografiji se često vide osteofiti, subhondralna skleroza i suženje zglobnih prostora. Konkretno, radiografske značajke prednjeg dijela stopala uključuju demineralizaciju, destrukciju kosti i periostealnu reakciju što otežava diferencijalnu dijagnozu od nekompliciranog osteomijelitisa.(40)

U srednjem dijelu stopala razvija se Lisfrancov prijelom ili dislokacija s koštanom fragmentacijom TMT zglobova i kolapsom uzdužnog svoda. Ove promjene mogu se pojaviti vrlo brzo (unutar nekoliko tjedana). Na kraju, u stražnjem dijelu stopala može doći do dislokacije talusne kosti s kolapsom talusnog zgloba i atipičnim prijelomom kalkaneusne kosti.(40)

Magnetska rezonancija se sve više koristi za dijagnosticiranje CNOA zbog svoje dijagnostičke točnosti, osobito u ranim stadijima kada su radiografski nalazi negativni. Akutna CNOA karakteriziran je smanjenim intenzitetom signala na T1 sekvenci i povećanim intenzitetom signala na T2 sekvenci. Kronična CNOA karakterizirana je difuzno smanjenim intenzitetom signala koštane srži i stvaranjem cista. MRI je vrijedan i za diferencijalnu dijagnozu od osteomijelitisa i za otkrivanje superponiranog osteomijelitisa na već postojeću CNOA.(40)

5.4.3 Liječenje

Liječenje CNOA ovisi o mnogim čimbenicima uključujući klinički stadij, mjesto zahvaćenosti, stupanj deformacije i komorbiditete bolesnika. Glavni način liječenja je „rasterećenje“ (off-loading), dok je operacija obično rezervirana za kronične slučajeve s nestabilnošću zglobova ili teškim deformitetom.(40)

Nekirurško liječenje CNOA-a je rasterećenje i imobilizacija stopala nošenjem neskidajućeg uređaja, bilo gipsa ili čizme. Neuklonjiv uređaj imobilizira stopalo i smanjuje mogućnost bilo kakve daljnje štete.(39) . Gips je obično potrebno nositi 2 do 4 mjeseca dok se ne vidi razrješenje fragmentacije na radiografiji i dok se ne uoči normalna temperatura kože. TCC treba redovito provjeravati jer bi se edem mogao smanjiti i gips se mogao olabaviti.(40) Osim nošenja gipsa ili čizme preporuča se odmaranje i rasterećivanje stopala što je više moguće.(39) Budući da se kod CNOA opaža osteopenija, dodatno farmakološko liječenje uključuje korištenje bisfosfonata za inhibiciju aktivnosti osteoklasta. Kratkoročni rezultati su obećavajući, ali ti se lijekovi još ne preporučuju za rutinsku upotrebu. Slično tome, prijavljena je uporaba kalcitonina i nesteroidnih protuupalnih lijekova kao pomoćnog liječenja konvencionalnoj terapiji. Nedavno su predložena nova protuupalna sredstva kao što su kortikosteroidi, antagonisti TNF- α (infliksimab, etanercept) i antagonisti RANK-L (denosumab), ali su potrebna daljnja istraživanja.

Kirurško liječenje treba razmotriti u kroničnim slučajevima s nestabilnošću zgloba ili u slučaju da konzervativno liječenje nije uspjelo spriječiti napredovanje deformacije stopala. Kirurške intervencije uključuju:

- Egzostektomija: Pacijent sa stabilnom CNOA razvije koštanu izbočinu koja dovodi do ponovne kožne ulceracije i infekcije. To je uobičajeni kirurški zahvat bez opterećenja koji se izvodi kako bi se jednostavno uklonila koštana izbočina odgovorna za ulkus. Nakon egzostektomije koriste se zaštitni steznici i antibiotici.
- Produljenje Ahilove tetive: Postoji kontraktura Ahilove tetive koja dovodi do abnormalne distribucije plantarnog pritiska. Kontraktura Ahilove tetive pronađene su u do 90% dijabetičara s Charcotovim deformitetom.(52)
- Artrodeza: Deformacija se ne može adekvatno liječiti steznicima.(40)

Kod kolapsa srednjeg dijela stopala, kada postoji značajna nestabilnost kostura, jednostavna egzostektomija tabana ne osigurava dugoročne rezultate. Umjesto toga, artrodezom se postižu trajni rezultati kirurškim spajanjem srednjih zglobova stopala.

Indikacije za artrodezu su:

- nestabilni skeletni poremećaj srednjeg dijela stopala gdje konzervativno liječenje nije uspjelo spriječiti daljnji razvoj deformiteta
- lateralni kolaps srednjeg dijela stopala s deformitetom dna
- rekurentna ulceracija nakon egzoostektomije
- stabilni veliki deformitet s ulceracijom ili preulcerativnom lezijom.(53)

Artrodeza se postiže unutarnjom ili vanjskom fiksacijom. Cilj unutarnje fiksacije je spajanje i učvršćivanje ulomaka pomoću implantanta, što dovodi do trajnog položaja ulomaka. Kod vanjske fiksacije izbjegava se postavljanje bilo kakvog stranog tijela na kost jer je strani materijal vrlo dobra podloga za razvoj infekcije.(54) Obvezna je kod osteomijelitisa ili dubokih ulceracija i preporučuje se kod slabe pokrivenosti mekog tkiva, loše kvalitete kostiju i morbidne pretilosti.(53)

- Amputacija: Neizbježna je ako operacija nije uspjela zbog ponovljene ulceracije/infekcije ili nestabilne artrodeze. Zabilježeno je da 2,7% Charcotovih deformiteta godišnje dovede do amputacije.(40)

6. Osteoporoza

Osteoporozu (OP), jednu od najčešćih metaboličkih poremećaja kosti, karakterizira smanjenje koštane mase i poremećena koštana mikrostruktura, što posljedično povećava rizik od prijeloma kosti.(55) Prevalencija osteoporoze u osoba sa šećernom bolesti varira između 7,29 i 53,71%.(56)

Osteoporoza nije simptomatska sve dok ne dođe do prijeloma.(55) Osim niske mineralne gustoće kosti (BMD), dodatni čimbenici kao što su dob, spol, tjelesna masa, osobna i obiteljska prijašnja povijest osteoporotičnog prijeloma, pušenje, korištenje kortikosteroida i reumatoidni artritis smatraju se čimbenicima rizika za osteoporotične prijelome. Razvijeni su algoritmi procjene apsolutnog rizika od prijeloma koji koriste navedene čimbenike rizika za predviđanje prijeloma kuka i/ili drugog velikog prijeloma unutar 10 godina (alat za procjenu rizika prijeloma, FRAX). Inzulin ovisni DM (T1DM) uključen je u navedeni algoritam jer se smatra poremećajem koji je snažno povezan s osteoporozom i povećanim rizikom od prijeloma.(57) Pacijenti s T2DM imaju veću vjerojatnost od prijeloma kralješka za 35% (OR 1,35) u odnosu na opću populaciju, a ukoliko već imaju prijelom kralješka (prevalentni vertebralni prijelom) onda se rizik od nevertebralnog prijeloma povećava za gotovo 2,5 puta (HR 2.42).(58)

Šećerna bolest općenito povećava funkciju osteoklasta i smanjuje funkciju osteoblasta, što dovodi do ubrzanog gubitka koštane mase, osteopenije i osteoporoze. Hiperglikemija inducira proizvodnju faktora stimulacije kolonije makrofaga (MCSF), čimbenika tumorske nekroze-alfa (TNF- α) i receptorskog aktivatora nuklearnog faktora- κ B liganda (RANKL), a svi su oni aktivatori proliferacije i diferencijacije osteoklasta. Manjak inzulina (u T1DM i uznapredovalom stadiju T2DM kada se iscrpi sposobnost stvaranja inzulina), manjak inzulinu sličnog čimbenika rasta-1 (IGF-1) u T1DM te hiperglikemija u oba tipa DM također potiskuju proliferaciju i funkciju osteoblasta smanjujući ekspresiju osteokalcina i osteopontina te time stvaranje kosti. Smanjenje neovaskularizacije može dodatno pogoršati gubitak koštane mase. Kvaliteta kosti također je smanjena kao rezultat produkcije uznapredovalih krajnjih produkata glikacije (AGE) s posljedično smanjenom elastičnošću kolegena u matriksu kosti, što sve rezultira smanjenom čvrstoćom kosti i povećanim rizikom od osteoporotičnog prijeloma.(59)

FRAX nije pogodan alat za procjenu rizika od osteoporotičnog prijeloma u mlađih osoba s T1DM, a u starijih osoba s T2DM može podcijenit rizik od prijeloma. Kod T2DM rizik od prijeloma često nije u korelaciji s izmjerenom vrijednosti BMD-a dvoenergetskom rendgenskom apsorpciometrijom (DXA), posebice u pretilih osoba. Odnosno, prijelomi u T2DM javljaju se pri većoj mineralnoj gustoći kost u usporedbi s općom populacijom.(60)

Kod bolesnika s T1DM početak bolesti često se javlja u mlađoj dobi dok se koštana masa još povećava. Manjak inzulina u tih bolesnika rezultira smanjenom mineralizacijom kosti u adolescenciji i smanjenom vršnom koštanom masom. Stoga bi se niska koštana masa činila vjerojatnom komplikacijom T1DM.(55) Muškarci s T1DM imaju tendenciju da budu skloniji osteopeniji ili osteoporozi u usporedbi sa ženama iste dobi. Prisutnost estrogena i/ili upotreba oralnih kontraceptivnih lijekova na bazi estrogena mogu biti razlog veće koštane mase kod žena u usporedbi s muškarcima. Drugi faktor koji može utjecati na BMD je indeks tjelesne mase (BMI). Studije su pokazale da je niži BMI povezan s većom učestalošću osteoporoze. Masno tkivo, osim što pruža mehaničko opterećenje, također povećava BMD kroz aktivnost adipocitokina. Bolesnici s T1DM imaju nizak BMI i stoga su dodatno skloniji razvoju osteoporoze.(61)

Kod bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti (T2DM), tiazolidindioni (TZD) koji se koriste u liječenju pacijenata s T2DM povećavaju osjetljivost na inzulin i postižu kontrolu glikemije u T2DM, ali je objavljeno da povećavaju rizik od prijeloma (kuka, nadlaktice i podlaktice) i kod muškaraca i kod žena. TZD izravno smanjuju stvaranje kosti usmjeravajući mezenhimalne matične stanice u adipocite umjesto u osteoblaste. Posljedični nedostatak IGF-1 u stromalnim matičnim stanicama ubrzava transformaciju prekursora osteoklasta u resorptivne osteoklaste, što povećava rizik od prijeloma. (10) Uzimajući u obzir sve čimbenike rizika, bolesnici s dijabetesom dodatno imaju povećan rizik od pada zbog periferne neuropatije, moguće hipoglikemije i oštećenja vida. Budući da su mnogi pacijenti s T2DM pretili i većinom sjede, faktori koordinacije i ravnoteže koji štite od padova mogu biti odsutni.(55)

7. Zaključak

Mišićno koštani poremećaji u bolesnika s šećernom bolesti češći su nego u općoj populaciji te se njihov izgled i progresija mogu razlikovati od opće populacije. Poremećaji mišićno-koštanog sustava općenito su nedovoljno prepoznati i slabo liječeni u usporedbi s drugim komplikacijama šećerne bolesti poput retinopatije ili nefropatije. Ove manifestacije, koje su neki od uzroka kronične invalidnosti, ne uključuju samo zglobove već i kosti i meka tkiva.

Kod šećerne bolesti dolazi do povećane neenzimske glikacije kolagenih vlakana, porasta broja kolagenskih poprečnih veza, nakupljanja i taloženja AGE-a u tkivima, što rezultira kroničnim upalnim procesima niskog intenziteta. Sve navedeno predstavlja rizik za razvoj mišićno koštanih poremećaja kod osoba oboljelih od dijabetesa. Prepoznavanje i upravljanje manifestacijama MSK sve su važniji aspekti skrbi kod dijabetesa. Važno je uzeti u obzir kliničke značajke, dijagnoze i liječenje mišićno-koštanih komplikacija pri sveobuhvatnom liječenju. Dijagnoza se najčešće postavlja anamnezom i fizikalnim pregledom te trenutno ne postoji specifična terapija u liječenju mišićno koštanih manifestacija u bolesnika sa šećernom bolesti.

Važno je istaknuti da dobra regulacija šećerne bolesti ima ključnu ulogu u prevenciji ili smanjenju mišićno-koštanih komplikacija. To uključuje redovito praćenje razine glukoze u krvi, pravilnu prehranu, tjelesnu aktivnost i kontrolu tjelesne težine. Uz to, važno je osigurati odgovarajuću medicinsku njegu i liječenje kako bi se smanjile komplikacije i poboljšala kvaliteta života pacijenata s šećernom bolesti. Naposljetku, postotak dijabetičara s funkcionalnim oštećenjem bit će u porastu s povećanjem broja osoba oboljelih od šećerne bolesti te će i nadalje predstavljati velik javnozdravstveni problem.

8. Popis

8.1. Popis tablica

Tablica 1. Anatomska klasifikacija Charcotove osteoartropatije. Preuzeto iz Gouveri E, Papanas N, Charcot osteoarthropathy in diabetes: A brief review with an emphasis on clinical practice. World J Diabetes. 2011 May 15; 2(5): 59–65.

Tablica 2. Tijek Charcotove osteoartropatije prema kliničkoj slici stopala: modificirana Eichenholtzova klasifikacija. Preuzeto iz Gouveri E, Papanas N, Charcot osteoarthropathy in diabetes: A brief review with an emphasis on clinical practice. World J Diabetes. 2011 May 15; 2(5): 59–65.

8.2. Popis slika

Slika 1. Prikaz ruke bolesnice s dijabetičkom heiroatropatijom. Preuzeto iz arhive mentorice

Slika 2. Klinički znak : Mollitveni znak. Preuzeto iz arhive mentorice

Slika 3. Klinički znak: Stolni test. Preuzeto iz arhive mentorice

Slika 4. Fleksijska kontraktura u bolesnika sa stenozirajućim tenosinovitisom (prst okidača). Preuzeto iz Merivale Hand Clinic. Diabetes and trigger finger.Topics: Healing and Recovery [Internet]. New Zealand. Merivale Hand Clinic; c2024

Slika 5. Najčešći oblici dijabetičke neuropatije. Preuzeto iz Barada A, Vučković Rebrina S. Neurološke komplikacije u šećernoj bolesti. Vuk Vrhovac,Zagreb. Medix, Veljača 2009, god . X V , broj 8 0 / 8 1

Slika 6. Provokacijski testovi za sindrom karpalnog kanala . Preuzeto iz Schwartz RH, Urits I. Carpal Tunnel Injection. Stat pearls [internet]. 2023 Jan

Slika 7. Ispitivanje snage mišića tenara. Preuzeto iz Sucher BM, Schreiber AL. Carpal Tunnel Syndrome Diagnosis. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2014;25(2):229-47.

Slika 8. Akutna faza, znakovi lokalne upale. Preuzeto iz arhive mentorice

9. Literatura

1. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G i sur. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2019;127(S 01):S1-S7.
2. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina*. 4. izd. Vrhovac B, ur. Zagreb: Medicinska naklada; c2008
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33 (Suppl 1):S62-S69.
4. Lovic D, Piperidou A, Zografou L, Grassos H, Pittaras A, Manolis A. The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(2):104-109.
5. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88-98.
6. Hrvatski savez dijabetičkih udruga. Epidemiologija šećerne bolesti [Internet]. Zagreb; Hrvatski savez dijabetičkih udruga; c2022 [pristupljeno 4.5.2024.]. Dostupno na: <https://www.dijabetes.hr/epidemiologija-secerne-bolesti/>
7. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dijabetes [Internet]. Zagreb. Hrvatski zavod za javno zdravstvo; c2023 [pristupljeno 4.5.2024.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provođenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/>
8. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of Diabetes and Diabetes-Related Complications. *Physical Therapy*. 2008;88(11):1254–1264.
9. Poljičanin T, Metelko Ž. Epidemiologija šećerne bolesti u Hrvatskoj i svijetu. Zagreb. *MEDIX* veljača 2009, GOD. XV, broj 80/81.
10. Sözen T, Başaran NC, Tınazlı M, Özişik L. Musculoskeletal problems in diabetes mellitus. *Eur J Rheumatol*. 2018;5(4):258–265.
11. Csonka V, Varju C, Lendvay M. Diabetes mellitus-related musculoskeletal disorders: Unveiling the cluster of diseases. *Primary care diabetes*. 2023;17(6):548-553.

12. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2014;18(1):1-14.
13. Yamamoto M, Sugimoto T. Advanced Glycation End Products, Diabetes, and Bone Strength. *Curr Osteoporos Rep.* 2016;14(6):320–326.
14. Gerrits EG, Landman GW, Nijenhuis-Rosien L, Bilo HJ. Limited joint mobility syndrome in diabetes mellitus: A minireview. *World J Diabetes.* 2015; 6(9):1108–1112.
15. Upreti V, Vasdev V, Dhull P, Patnaik SK, Prayer sign in diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(4):769–770.
16. Löfgren JP, Zimmerman M, Dahlin LB, Nilsson PM, Rydberg M. Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Trigger Finger –a Longitudinal Cohort Study Over More Than 20 Years. *Front Clin Diabetes Healthc.* 2021;2:708721.
17. Dimitri-Pinheiro S, Pimenta M, Cardoso-Marinho B, Torrão H, Soares R, Karantanas A. Diabetes: a silent player in musculoskeletal interventional radiology response. *Porto Biomed J.* 2021; 6(1):112.
18. Smith LL. Diabetes complications: Flexor tenosynovitis (trigger finger). *Diabetes.co.uk.* [internet]. 2019 Jan [pristupljeno 4.6. 2024.]. Dostupno na: <https://www.diabetes.co.uk/diabetes-complications/flexor-tenosynovitis.html>
19. Kuczmarski AS, Harris AP, Gill JA, Weiss APC, Management of Diabetic Trigger Finger. *The Journal of Hand Surgery.* 2019;44(2):150-153.
20. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). Diabetic Neuropathy. 2018 Feb. [pristupljeno 4.5.2024.]. Dostupno na: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/preventing-problems/nerve-damage-diabetic-neuropathies>
21. Anandhanarayanan A, Teh K, Goonoo M, Tesfaye S, Selvarajah D, Feingold KR i sur. Diabetic Neuropathies. *Endotext.* 2022 Mar 15.
22. Barada A, Vučković Rebrina S. Neurološke komplikacije u šećernoj bolesti. *Vuk Vrhovac, Zagreb. Medix, Veljača 2009, god. XV, broj 80/81*
23. Ziegler D, Tesfaye S, Spallone V, Freeman R, Kempler P, Boulton AJM i sur. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;186:109063.

24. Johns Hopkins medicine. Diabetic neuropathy [internet]. Baltimore, Maryland: Johns Hopkins medicine [pristupljeno 10.5.2024.]. Dostupno na: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/diabetes/diabetic-neuropathy-nerve-problems>
25. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Roy Freeman, Rayaz A. Malik. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40(1):136–154.
26. Čerimagić D. Uloga EMNG-a u neurološkoj praksi. Dubrovnik. *Medicus*. 2019;28(1):95-104
27. Laktašić-Žerjavić N, Žura N, Jurak I, Jezidžić M, Žagar I, Kovač-Durmiš K i sur. Kratkoročna učinkovitost terapijskog ultrazvuka i lasera u liječenju sindroma karpalnog kanala. *Zagreb. Reumatizam*. 2017;64(2):103–109
28. Crnković T, Bilić R, Kolundžić R. Sindrom karpalnog tunela – suvremena dijagnostika i liječenje. *Požega. Med Jad*. 2008;38(3-4):77-84
29. Padua L, Coraci D, Erra C, Pazzaglia C, Paolasso I, Loreti C i sur. Carpal tunnel syndrome: clinical features, diagnosis, and management. *Lancet. Neurol*. 2016;15:1273–84
30. Sucher BM, Schreiber AL. Carpal Tunnel Syndrome Diagnosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2014;25(2):229-47.
31. Bučuk M. Tuškan L. *Neurologija za stručne studije*. Rijeka; Medicinski fakultet Sveučilišta; 2012. 130 – 131.
32. Schwartz RH, Urits I. Carpal Tunnel Injection. *Stat pearls* [internet]. 2023 Jan [pristupljeno 15.5.2024.]. Dostupno na: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/90497>
33. Diaz LA, Gupta V; National Library of Medicine. Diabetic Amyotrophy. *Stat pearls*. [Internet]. 2023. Aug [pristupljeno 15.5.2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560491/>
34. Agarwal A, Srivastava MVP, Vishnu VY. Diabetic Amyotrophy (Bruns-Garland Syndrome): A Narrative Review. *Ann Indian Acad Neurol*. 2022;25(5):841–844.

35. Wattanapisit A, Wattanapisit S, Thongruch J. Hyperglycaemia-induced diabetic amyotrophy: a case report from a family medicine clinic. *BJGP open*. 2020;4(1):bjgpopen20X101026.
36. Materljan E. Dijabetička neuropatija i neuropatska bol: Proksimalna dijabetička neuropatija. U: Bergman Marković B,ur. Bolesnik sa šećernom bolesti u obiteljskoj medicini danas. Zagreb; 2011. Str. 188
37. Albers JW, Jacobson RD, Smyth DL. Diabetic Amyotrophy: From the Basics to the Bedside. *EMJ*. 2020;5(1):94-103.
38. Barada A, Reljanović M, Miličević Z, Ljubić S, Car N, Benko B i sur.. Proximal diabetic neuropathy response to immunotherapy. *Diabetes*. 1999;48 (Suppl 1):A148.
39. Gooday C, Hardeman W, Poland F, Woodburn J, Dhatariya K. Controversies in the management of active Charcot neuroarthropathy. *Ther Adv Endocrinol Metab*- 2023;4:1–15.
40. Gouveri E, Papanas N, Charcot osteoarthropathy in diabetes: A brief review with an emphasis on clinical practice. *World J Diabetes*. 2011;2(5):59–65.
41. Dyer BP, Rathod-Mistry T, Burton C, Windt D, Bucknall M. Diabetes as a risk factor for the onset of frozen shoulder: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2023;13(1):062377.
42. *American Academy of Orthopaedic Surgeons*. Frozen Shoulder. UConn health. Frozen shoulder [Internet]. Connecticut; c2021 [pristupljeno 17.5.2024.]. Dostupno na: <https://health.uconn.edu/orthopedics-sports-medicine/conditions-and-treatments/where-does-it-hurt/shoulder/frozen-shoulder/>
43. Lewis J. Frozen shoulder contracture syndrome – Aetiology, diagnosis and management. *Man Ther*. 2015;20(1):2-9.
44. Poku D, Hassan R, Migliorini F, Maffulli N. Efficacy of hydrodilatation in frozen shoulder: a systematic review and meta-analysis. *Br Med Bull*. 2023;147(1):121–147.
45. Rymaruk S, Peach C. Indications for hydrodilatation for frozen shoulder. *EFORT Open Rev*. 2017;2(11):462–468.
46. Hunt SA, Kwon YW, Zuckerman JD. The rotator interval: anatomy, pathology, and strategies for treatment. *J Am Acad Orthop Surg*. 2007;15(4):218-27.

47. Muluneh AG, Adem KS, Dawud JS, Kibret AK, Yitayal MM, Eriku GA. Upper-Extremity Musculoskeletal Disorders and Their Associated Factors Among Diabetes Mellitus Patients Attending at Felege Hiwot Comprehensive Specialized Hospital, Bahir Dar, Northwest Ethiopia: Cross-Sectional Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:856521.
48. Azami M, Moradkhani A, Afraie M, Saed L, Tapak MA, Khoramipoor K. The association between diabetes mellitus and musculoskeletal disorders: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1320468.
49. Choi JH, Kim HR, Song KH. Musculoskeletal complications in patients with diabetes mellitus. *Korean J Intern Med*. 2022;37:1099-1110.
50. Merivale Hand Clinic. Diabetes and trigger finger. Topics: Healing and Recovery [Internet]. New Zealand. Merivale Hand Clinic; c2024 [pristupljeno 20.4.2024.]. Dostupno na: <https://www.merivalehandclinic.co.nz/resource-hub/diabetes-and-trigger-finger/>
51. Georgiannos D, Markopoulos G, E Devetzi, Bisbinas I. Adhesive Capsulitis of the Shoulder. Is there Consensus Regarding the Treatment? A Comprehensive Review. *Open Orthop J*. 2017;11:65–76.
52. Stefansky SA, Rosenblum BI. The Charcot Foot: A Clinical Challenge. *Int J Low Extrem Wounds*. 2005;4(3):183-7.
53. Galli M, Scavone G, Vitiello R, Flex A, Caputo S, Pitocco D. Surgical treatment for chronic Charcot neuroarthropathy. *Foot (Edinb)*. 2018;36:59-66.
54. Bukvić N, Lovrić Z, Trninić Z. Traumatologija: Liječenje prijeloma [internet]. Rijeka: E-knjiga; 2016. Dostupno na: http://bib.irb.hr/datoteka/848253.Trauma_final-1.pdf
55. Chau DL, Edelman SV. Osteoporosis and Diabetes. *Clin Diabetes* 2002;20(3):153–157.
56. Liu X, Chen F, Liu L, Zhang Q. Prevalence of osteoporosis in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Liu et al. *BMC Endocrine Disorders* (2023) 23:1
57. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Odén A, Borgström F, Strom O (2010) Development and use of FRAX® in osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2010;21 Suppl 2:S407-13.

58. Koromani F, Oei L, Shevroja E, Trajanoska K, Schoufour J, Muka T i sur. Vertebral fractures in individuals with type 2 diabetes: More than skeletal complications alone. *Diabetes Care*. 2020;43(1):137–44.
59. Wongdee K, Charoenphandhu N. Osteoporosis in diabetes mellitus: Possible cellular and molecular mechanisms. *World J Diabetes*. 2011;2(3):41-8.
60. Tomasiuk JM, Nowakowska-Płaza A, Wisłowska M, Głuszko P. Osteoporosis and diabetes - possible links and diagnostic difficulties. *Reumatologia*. 2023;61(4):294-304.
61. Dhaon P, Shah VN. Type 1 diabetes and osteoporosis: A review of literature. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014 Mar-Apr; 18(2): 159–16.

10. Zahvale

Veliko hvala izv.prof.dr.sc. Nadici Laktasić Žerjavić na pruženoj pomoći i mentorstvu tijekom pisanja diplomskog rada.

Neizmjereno sam zahvalna svojoj obitelji, mami Patriciji, tati Velimiru i bratu Luki na pruženoj bezuvjetnoj potpori, od prvih studentskih dana pa do danas. Zahvaljujem široj obitelji na pomoći i brizi koju su mi pružili za vrijeme studiranja, prijateljima koji su sa mnom proživjeli studentski život i svima ostalima koji su bili dio ovog mog puta.

Hvala!

11. Životopis

Osobni podaci

Ime i prezime: Nika Kaić

Datum rođenja: 6. srpnja 1998

Mjesto rođenja: Pula

Obrazovanje

2005. – 2013. Osnovna škola Šijana, Pula

2013. – 2017. Gimnazija Pula; opći smjer

2017. - 2018. Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno matematički fakultet (PMF);
Kemijanski odsjek

2018. – 2024. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

Strani jezici

Engleski B2

Talijanski B1