

Aleksandra Konarzewska

**Wartość badań obrazowych
w diagnostyce zespołu stopy cukrzycowej**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor:

Prof. dr hab. n. med. Michał Studniarek

Gdańsk 2016

Spis treści

1. Wstęp	4
1.1 Cukrzyca - epidemiologia i patogenez.....	4
1.2 Powikłania cukrzycy.....	5
1.2.1 Zespół stopy cukrzycowej.....	10
1.2.2 Neuroosteopropatia Charcota.....	12
1.3 Diagnostyka obrazowa w zespole stopy cukrzycowej.....	17
1.3.1 Klasyczne zdjęcia rentgenowskie.....	17
1.3.2 Tomografia rezonansu magnetycznego.....	22
1.3.3 Medycyna nuklearna.....	27
1.3.4 Tomografia komputerowa.....	30
1.3.5 Ultrasonografia.....	32
1.4 Podsumowanie problematyki różnicowania zmian kostnych w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej.....	33
2. Cel pracy	34
3. Material	35
3.1 Charakterystyka grupy badanej – statystyka opisowa.....	47
4. Metody	53
4.1 Klasyczne zdjęcia rentgenowskie.....	53
4.2 Tomografia rezonansu magnetycznego.....	54
4.3 Analiza właściwości dyskryminacyjnych przyjętych kryteriów oceny badań obrazowych przy pomocy krzywych ROC (Receiver Operating Characteristic).....	56
4.4 Metody statystyczne.....	58

5. Wyniki.....	60
5.1 Wyniki oceny zdjęć rentgenowskich.....	60
5.1.1 Wyniki analizy właściwości dyskryminacyjnych przyjętych kryteriów oceny zdjęć rentgenowskich przy pomocy krzywej ROC.....	67
5.2 Wyniki oceny tomografii rezonansu magnetycznego.....	69
5.2.1 Zmiany w obrębie tkanek miękkich.....	69
5.2.2 Zmiany w obrębie struktur kostnych.....	74
5.2.3 Wyniki analizy właściwości dyskryminacyjnych przyjętych kryteriów oceny badań MRI przy pomocy krzywej ROC	80
6. Omówienie.....	83
6.1 Wprowadzenie.....	83
6.2 Omówienie materiału.....	84
6.3 Omówienie metodyki.....	89
6.4 Omówienie wyników badań RTG.....	92
6.5 Omówienie wyników badań MRI.....	94
6.5.1 Zmiany w obrębie tkanek miękkich.....	94
6.5.2 Zmiany w obrębie struktur kostnych.....	96
6.6 Podsumowanie.....	97
7. Wnioski	100
8. Streszczenie.....	101
9. Summary.....	103
10. Wykaz stosowanych skrótów.....	105
11. Piśmiennictwo	106

1. WSTEP

1.1 Cukrzyca - epidemiologia i patogeneza

Zgodnie z obowiązującą nadal definicją Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 1977 roku „Cukrzyca, to grupa heterogennych zaburzeń metabolicznych z towarzyszącą hiperglikemią, spowodowaną niedostateczną utylizacją glukozy w wyniku defektu wydzielania insuliny lub jej działania” [1]. Cukrzyca bywa nazywana globalną epidemią XXI wieku, jej częstość występowania w ostatnich latach dynamicznie wzrasta, na przestrzeni minionych trzech dekad liczba chorych w świecie uległa podwojeniu [2] i szacuje się, że w roku 2030 osiągnie 552 miliony [3]. W około 85-90 % przypadków rozpoznaje się cukrzycę typu 2, na co znacząco wpływają niekorzystne zmiany stylu życia – nadmierna podaż kalorii i niedostateczna aktywność fizyczna, prowadzące do powszechnego występowania nadwagi i otyłości [4]. Jak wskazują rejestry niepokojąco zwiększa się zachorowalność na cukrzycę typu 2 u dzieci i młodzieży [5]. Obserwuje się jednak także wzrost liczby zachorowań na cukrzycę typu 1, zwłaszcza wśród dzieci w wieku przedszkolnym [6].

W Polsce na cukrzycę cierpi ponad 2,5 miliona pacjentów, z czego znaczna część pozostaje niezdiagnozowana [7], dodatkowo współczesne tendencje zmian w profilu demograficznym - szczególnie wydłużenie czasu życia i starzenie się polskiego społeczeństwa powodują, że leczenie cukrzycy i jej powikłań staje się coraz bardziej znaczącym problemem dla klinicystów i dla całego systemu opieki zdrowotnej.

Patogeneza cukrzycy typu 1 nie jest w pełni poznana. Uważa się obecnie, że rolę odgrywają zarówno czynniki genetyczne (dziedziczenie jest wielogenowe), jak i środowiskowe

(takie jak: infekcje wirusowe, wczesne wprowadzanie do diety produktów zbożowych, niedobór witaminy D3 podczas ciąży) [8, 9, 10, 11].

W cukrzycy typu 2 obserwuje się silne powiązania genetyczne. Ryzyko rozpoznania tego typu cukrzycy znacznie wzrasta w przypadku gdy choruje jedno lub dwoje z rodziców [12], jednak do ujawnienia się choroby przyczyniają się w bardzo dużym stopniu warunki środowiskowe a zwłaszcza otyłość i brak aktywności fizycznej [13]. Do czynników ryzyka wystąpienia tej choroby należą ponadto wiek, nadciśnienie tętnicze oraz hiperlipidemia.

W patogenezie cukrzycy typu 2 istotną rolę odgrywa współistnienie insulinooporności, jednak molekularne przyczyny występowania tego zjawiska nie zostały dotychczas w pełni poznane. Wiadomo jednak, że oporność na działanie insuliny obserwuje się szczególnie u osób z otyłością brzuszną. Tkanka tłuszczowa zlokalizowana w tej okolicy cechuje się znaczną aktywnością metaboliczną i produkowane przez nią cytokiny przyczyniają się do powstania insulinooporności. Pewną rolę odgrywają też wolne kwasy tłuszczowe oraz ich zwiększony napływ do wątroby [14].

1.2 Powikłania cukrzycy

Pomimo znaczącego postępu w leczeniu cukrzycy, zwłaszcza w zakresie terapii powikłań ostrych (śpiączki hipo- i hiperglikemicznej), przewlekłe następstwa tej choroby stanowią nadal poważny problem kliniczny i prowadzą do zwiększonej śmiertelności, inwalidztwa i obniżonej jakości życia pacjentów. Koszty terapii chorych obarczonych przewlekłymi powikłaniami są wielokrotnie wyższe niż w przypadku osób z cukrzycą bez powikłań [15]. Procesy patologiczne wynikające z długotrwałych zaburzeń gospodarki węglowodanowej dotyczą układu sercowo-naczyniowego, nerek, narządu wzroku, jak również układu nerwowego, mięśniowo-szkieletowego i skóry.

Dokładny patomechanizm powstawania powikłań nie został jeszcze w pełni poznany. Zgodnie z ujednoczoną teorią zmiany w naczyniach w przebiegu hiperglikemii powstają na skutek przekierowania nadmiaru glukozy na nieprawidłowe szlaki metaboliczne - poliolowy, heksaminozowy, kinazy białkowej C a także w wyniku powstawania końcowych produktów glikacji oraz stresu oksydacyjnego [18].

Do udokumentowanych czynników ryzyka powikłań cukrzycy - poza hiperglikemią - zalicza się również czas trwania choroby, palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze oraz zaburzenia lipidowe. Prawdopodobnie istotną rolę odgrywają również predyspozycje genetyczne [19].

Występujące w przebiegu cukrzycy zmiany w obrębie tętnic dużego i średniego kalibru określane są mianem makroangiopatii cukrzycowej. Zmiany miażdżycowe u pacjentów z cukrzycą pojawiają się w młodszym wieku, są bardziej nasilone i postępują szybciej niż w ogólnej populacji [16], a prowadzić mogą do zagrażających życiu zawałów mięśnia sercowego i udarów mózgu, jak również do niedokrwienia kończyn dolnych, które w znacznym stopniu zwiększa ryzyko amputacji kończyny u chorego z zespołem stopy cukrzycowej.

Zmiany w obrębie drobnych naczyń tętniczych przedwłosowatych, naczyń włosowatych oraz drobnych żył pozawłosowatych określane mianem mikroangiopatii również znacząco wpływają na jakość życia i na śmiertelność pacjentów z cukrzycą. Dotyczą one przede wszystkim nerek (nefropatia), narządu wzroku (retinopatia), układu nerwowego (neuropatia) oraz układu sercowo-naczyniowego (kardiomiopatia) [17]. Powikłania cukrzycy są najczęstszą przyczyną całkowitej utraty wzroku i schyłkowej niewydolności nerek w świecie, a neuropatia cukrzycowa jest zasadniczym czynnikiem patogenetycznym zespołu stopy cukrzycowej, który w wielu przypadkach prowadzi do amputacji kończyny.

Hiperglikemia stanowi najważniejszy element w rozwoju patologii dużych i małych naczyń obserwowanej w przebiegu cukrzycy. Nadmierny wzrost stężenia glukozy powoduje

m.in. uszkodzenie śródbłonna, nasilenie stresu oksydacyjnego oraz stan zapalny. Patologiczne procesy spowodowane hiperglikemią dotyczą przede wszystkim komórek, które nie mają mechanizmów zabezpieczających przed nadmiernym napływem glukozy - takich jak komórki śródbłonna naczyń siatkówki, mezangium kłębków nerkowych oraz neurony.

Przyspieszony proces miażdżycowy rozwijający się w przebiegu cukrzycy, któremu często towarzyszy kalcyfikacja naczyń, przyczynia się do zwiększonej śmiertelności pacjentów - zwłaszcza chorujących na cukrzycę typu 2 [20]. Choroba niedokrwienna serca i udary mózgu są powodem przedwczesnych zgonów u ponad połowy chorych [21]. Niedokrwienie kończyn dolnych przyczynia się do zwiększonego ryzyka amputacji kończyny, które u pacjentów z cukrzycą jest 20-30 krotnie wyższe niż w ogólnej populacji [22, 23]. Obserwowane zmiany w naczyniach wieńcowych oraz zaburzenia metabolizmu kardiomiocytów wraz ze współistniejącą neuropatią autonomiczną u niektórych chorych prowadzą do powstania kardiomiopatii i będącej jej konsekwencją niedomogi krążenia [24].

Obecność cukrzycy 2-4 krotnie zwiększa ryzyko rozwoju schorzeń układu sercowo-naczyniowego, a także zgonu z ich powodu [25], za co częściowo może odpowiadać częste współistnienie u chorych na cukrzycę (zwłaszcza typu 2) dodatkowych czynników ryzyka miażdżycy takich jak otyłość, hiperlipidemia czy nadciśnienie tętnicze. Nadciśnienie tętnicze stwierdza się u ponad 80% pacjentów z cukrzycą, podobnie często występuje dyslipidemia (pod postacią podwyższonego stężenia cholesterolu LDL) a otyłość stwierdza się u ponad 60% pacjentów z cukrzycą typu 2 [26].

Istnieją również doniesienia sugerujące rolę innych czynników – m.in. dysfunkcji śródbłonna, zaburzeń fibrylizy, czy też hiperhomocysteinemii w rozwoju miażdżycy w tej grupie chorych [27]. Obserwacje te nie zostały jednak jeszcze ostatecznie potwierdzone.

Retinopatia (uszkodzenie siatkówki) należy do najwcześniej pojawiających się powikłań cukrzycy i stanowi najczęstszą w krajach rozwiniętych przyczynę utraty wzroku. Zmiany

dotyczą głównie naczyń błony podstawnej - dochodzi do zwiększenia ich przepuszczalności, pogrubienia błony podstawnej oraz miejscowej hipoksji. Uwalnianie czynników wzrostu sprzyja powstawaniu i proliferacji nowych naczyń, które – jeśli nie zostanie wdrożone leczenie - są przyczyną krwotoków do ciała szklanego i trwałej utraty wzroku. Ponadto u niektórych pacjentów może wystąpić makulopatia, a także częściej niż w ogólnej populacji pojawia się jaskra oraz zaćma.

Podobnie jak w przypadku retinopatii cukrzycowej, która odpowiada za większość przypadków utraty wzroku, również nefropatia rozwijająca się w przebiegu cukrzycy stanowi dominującą przyczynę schyłkowej niewydolności nerek i leczenia nerkozastępczego [28, 29]. Zwiększona filtracja kłębkowa obserwowana już we wczesnych fazach cukrzycy prowadzi do produkcji cytokin profibrotycznych i przerostu oraz pogrubienia błony podstawnej kłębków nerkowych a w konsekwencji do spadku filtracji i rozwoju niewydolności nerek. Występowanie nefropatii wiąże się również z większym ryzykiem zgonu chorych z przyczyn sercowo-naczyniowych [30].

Kolejne niezwykle istotne powikłanie cukrzycy stanowi neuropatia, która jest również najczęstszą formą uszkodzenia obwodowego układu nerwowego w krajach rozwiniętych. Zgodnie z definicją ustaloną podczas konferencji w San Antonio w roku 1988 neuropatia cukrzycowa to zaburzenia czynności nerwów obwodowych w przebiegu cukrzycy, które nie mogą być wytłumaczone innymi czynnikami przyczynowymi [31].

Zgodnie z wynikami badań epidemiologicznych problem ten dotyczyć może nawet 60% chorych na cukrzycę [32]. Do czynników ryzyka neuropatii, poza czasem trwania cukrzycy i hiperglikemią należą również wiek pacjenta, występowanie nadciśnienia tętniczego i dyslipidemia [33].

Uszkodzenie obwodowego układu nerwowego (zarówno włókien nerwowych czuciowych, ruchowych, jak i autonomicznych) oraz będące jego konsekwencją zmiany powstające w obrębie stóp, które w wielu wypadkach prowadzą do amputacji kończyn, należą do najważniejszych przyczyn hospitalizacji oraz inwalidztwa pacjentów. Patogeneza neuropatii jest złożona i nie została do końca wyjaśniona. Poza wynikającymi z hiperglikemii zaburzeniami metabolicznymi w obrębie neuronu, w zajętych włóknach nerwowych obserwuje się zmiany o charakterze mikroangiopatii dotyczącej małych naczyń odżywczych (vasa nervorum) [34].

Istnieje wiele klasyfikacji neuropatii cukrzycowej, Polskie Towarzystwo Diabetologiczne w zaleceniach z roku 2014 proponuje prosty podział na polineuropatie uogólnione symetryczne (czuciową, czuciowo - ruchową i autonomiczną) oraz neuropatie ogniskowe i wieloogniskowe. Spośród nich zdecydowanie częściej obserwuje się symetryczną uogólnioną polineuropatię, która dotyczy głównie kończyn dolnych i stóp, co ma prawdopodobnie związek z długością neuronów. Degeneracja małych niezmielinizowanych włókien C oraz cienko zmielinizowanych włókien A prowadzi do utraty przez chorego czucia bólu, temperatury, dotyku i wibracji [35]. Natomiast uszkodzenie włókien ruchowych skutkować może zniekształceniem stopy. U większości pacjentów polineuropatia nie powoduje znaczących dolegliwości, co sprawia że najczęściej chory nie ma świadomości jej istnienia, a powikłanie to po raz pierwszy manifestuje się klinicznie jako owrzodzenie stopy lub neuroosteoartropatia Charcota. U około 30 % chorych stwierdza się jednak bolesną postać polineuropatii, która charakteryzuje się występowaniem nasilonych dolegliwości bólowych pod postacią drętwienia, mrowienia, pieczenia stóp zwłaszcza w porze nocnej lub też występowaniem przeczulicy [36]. Patogeneza postaci bolesnej neuropatii, prawdopodobnie jest nieco inna (przewaga procesów zapalnych) – nie obserwuje się tu tak ścisłego związku z czasem trwania cukrzycy i hiperglikemią [37].

1.2.1 Zespół stopy cukrzycowej

Zespół stopy cukrzycowej definiuje się wg. WHO jako występowanie infekcji, owrzodzenia i/lub destrukcji głębokich tkanek w połączeniu z zaburzeniami neurologicznymi i/lub chorobami naczyń obwodowych obrębie stóp u chorych na cukrzycę. Tego typu zmiany mogą w znaczącym stopniu wpływać na jakość życia pacjentów, a w najbardziej zaawansowanych przypadkach są powodem długotrwałych hospitalizacji i stanowią najczęstszą przyczynę nieurazowej utraty kończyny [38].

Wynikające z uszkodzenia włókien motorycznych zniekształcenie stopy, między innymi pod postacią tzw. palców młoteczkowatych i nadmiernie wydrążonego łuku stopy prowadzące do nieprawidłowego rozkładu sił nacisku działających na powierzchnię podeszwy stopy, w połączeniu z upośledzeniem czucia bólu są przyczyną powstawania trudno gojących się ran stóp u chorych na cukrzycę. Wystąpieniu ran i owrzodzeń sprzyjają również pojawiające się w przebiegu neuropatii zaburzenia motoryki chodu, a także częste obrzęki (zwłaszcza u starszych pacjentów) i wywołane retinopatią obniżenie ostrości wzroku. Owrzodzenia w obrębie tkanek miękkich stóp występują u pacjentów z cukrzycą szczególnie powszechnie – szacuje się, że ryzyko ich powstania w trakcie życia pacjenta sięgać może 25 % [39].

Owrzodzenia te, niejednokrotnie przez długi czas nie zauważane przez chorego, stanowią często wrota infekcji tkanek miękkich, co w około 20 % przypadków prowadzi do objęcia procesem zapalnym również struktur kostnych [40]. Jeżeli nie zostanie natychmiast wdrożone intensywne leczenie, w wielu wypadkach konieczna staje się amputacja kończyny. Ryzyko amputacji rośnie 1,2-krotnie w przypadku występowania neuropatii, 12-krotnie jeśli współistnieje deformacja i 36-krotnie u chorych, którzy już byli leczeni z powodu owrzodzenia stopy [41]. Szacuje się, że co ok. 20 sekund dochodzi na świecie do amputacji kończyny z powodu cukrzycy. Ryzyko amputacji jest szczególnie wysokie, jeśli oprócz

neuropatii stwierdza się niedokrwienie kończyny. Zmiany miażdżycowe u chorych z cukrzycą pojawiają się wcześniej niż u osób bez cukrzycy, obejmują wiele odcinków naczyń i najczęściej dotyczą tętnic poniżej stawu kolanowego [42].

Badania wskazują, że amputację w około 60% przypadków poprzedza wystąpienie owrzodzenia powikłanego zakażeniem [43]. Zgodnie z międzynarodowymi zaleceniami zakażenie w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej rozpoznaje się w oparciu o obecność przynajmniej dwóch objawów Galena (wzrost ucieplenia, obrzęk, zaczerwienienie, naciek, ból) lub obecności wydzieliny ropnej albo objawów ogólnych. W diagnostyce wykorzystuje się również badania laboratoryjne, jednak tylko u 50% chorych na cukrzycę zakażenie manifestuje się obecnością leukocytozy, nawet w przebiegu poważnych infekcji, takich jak zapalenie kości [43]. Bardziej przydatnymi wskaźnikami może być natomiast poziom OB i w mniejszym stopniu CRP, ponieważ poziom CRP wzrasta zarówno w przypadku infekcji tkanek miękkich, jak i struktur kostnych. Istnieją jednak doniesienia o wartości badania OB – wynik przekraczający 70 mm/h może wykazywać w diagnostyce osteomyelitis swoistość sięgającą 100 %, przy czułości około 90 % [45]. Ponieważ identyfikacja zapalenia kości stanowi nierzadko znaczący problem kliniczny, słuszną wydaje się koncepcja łącznej oceny szeregu parametrów – w metaanalizie Dinha za najbardziej wartościowy wskaźnik kliniczny osteomyelitis uznano obecność przewlekłego owrzodzenia penetrującego do kości (ang. positive probe-to-bone test)[44], a Ertugrul et al. sugerował połączenie analizy wielkości owrzodzenia oraz wartości OB, uzyskując (dla punktów odcięcia odpowiednio 2 cm² i 65 mm/h) czułość i swoistość w rozpoznawaniu osteomyelitis na poziomie 83 % i 77 % [45]. Złotym standardem w diagnostyce zmian zapalnych w strukturach kostnych pozostaje biopsja kości z oceną mikrobiologiczną i histopatologiczną, niemniej jest to procedura inwazyjna, wymagająca znacznych umiejętności technicznych i nie nadaje się do rutynowego stosowania,

w związku z tym do rozpoznania osteomyelitis wykorzystywana jest zazwyczaj łączna ocena danych z wywiadu, obrazu klinicznego oraz badań dodatkowych.

Znaczący problem diagnostyczny dla lekarzy opiekujących się pacjentami z cukrzycą stanowi zarówno możliwie wczesna identyfikacja zmian zapalnych w obrębie struktur kostnych stóp, jak i zróżnicowanie ich z rzadziej występującą, niemniej również charakterystyczną dla zespołu stopy cukrzycowej, neuroosteopatią Charcota.

1.2.2 Neuroosteopatia Charcota

Nazwa „neuroosteopatia Charcota” wywodzi się od nazwiska wybitnego francuskiego neurologa Jean Martin Charcota, który opisał w roku 1868 zmiany destrukcyjne w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego w przebiegu kiły ośrodkowego układu nerwowego [46]. Dopiero w roku 1936 Amerykanin William Riely Jordan powiązał podobne zmiany w obrębie narządu ruchu z cukrzycą [47]. Na przestrzeni XX wieku powszechne zastosowanie antybiotyków w leczeniu kiły oraz insuliny w leczeniu cukrzycy zmieniło radykalnie historię naturalną tych jednostek chorobowych i spowodowało, że obecnie najczęstszą postacią artropatii Charcota jest destrukcja struktur kostno-stawowych stóp rozwijająca się na podłożu neuropatii cukrzycowej [48, 49]. W literaturze opisywane są jednak również zmiany o podobnym charakterze w przebiegu różnorodnych chorób ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego – m.in. jamistości rdzenia, trądu, alkoholizmu, zatrucia metalami ciężkimi i w następstwie urazów [48]. Dotyczyć one mogą stawów kończyn dolnych, kończyn górnych, jak i dolnego odcinka kręgosłupa.

W rozważaniach dotyczących ich nie do końca wyjaśnionej patogenezы bierze się pod uwagę teorię neurotraumatyczną – zaburzenia czucia bólu skutkujące powtarzającymi się mikrourazami prowadzącymi do uszkodzeń stawów i kości oraz teorię neuronaczyniową – zgodnie z którą wynikające z neuropatii autonomicznej przekrwienie powoduje osteopenię i podatność na urazy. Prawdopodobnie najbliższe prawdy jest połączenie obu tych koncepcji [51 - 55].

Nie przeprowadzono dotychczas populacyjnych badań epidemiologicznych, jednak wśród chorych na cukrzycę częstość występowania osteoartropatii neurogennej ocenia się na około 0.1-0.5% [56 - 58]. W grupie pacjentów z neuropatią obwodową nawet u około 16% dojść może do rozwoju artropatii [59]. Obserwacje kliniczne poczynione w ostatnim czasie sugerują, że częstość występowania tego powikłania wzrasta [60]. W większości przypadków dotyczy ono pacjentów z długoletnią, źle kontrolowaną cukrzycą, opisywano jednak również przypadki, kiedy artropatia neurogenna była pierwszym objawem tej choroby [61]. U pacjentów chorujących na cukrzycę od dzieciństwa zmiany tego typu mogą się pojawić już w trzeciej lub czwartej dekadzie życia.

Neuroosteoartropatia cukrzycowa zazwyczaj dotyczy jednej kończyny, choć według niektórych autorów nawet w 75 % zmiany mogą być obustronne [60, 62, 63]. W przebiegu artropatii Charcota wyróżnić można fazę aktywną, kiedy to pojawiają się nieswoiste objawy mogące sugerować infekcję – obrzęk, zaczerwienienie skóry (Ryc. 1) oraz jej wzmożone ucieplenie (różnica temperatur pomiędzy obiema stopami wynosi zwykle powyżej 2°C).



Ryc. 1. Pacjent z zespołem stopy cukrzycowej, widoczny nasilony obrzęk i zaczerwienienie lewej stopy w przebiegu fazy aktywnej neuroosteoartropatii Charcota. (Zdjęcie ze zbiorów dr hab.n.med. Anny Korzon-Burakowskiej)

Taki obraz kliniczny może prowadzić do błędnego rozpoznania zakrzepicy żyłnej, dny moczanowej lub zakażenia w obrębie tkanek miękkich i kości stopy [64]. W części przypadków pacjent podaje w wywiadzie drobny uraz (skręcenie stawu skokowego, potknięcie) lub zabieg chirurgiczny w obrębie stopy, które uznawane są za czynniki mogące inicjować proces destrukcyjny [65]. W związku z zaawansowaną neuropatią cukrzycową, charakterystyczną dla tej grupy chorych, zazwyczaj obserwuje się zaskakująco niewielkie nasilenie dolegliwości bólowych, co bywa mylące zarówno dla pacjentów, jak i dla lekarzy nie specjalizujących się w diagnostyce zespołu stopy cukrzycowej. Typowy również jest brak cech niedokrwienia - tętno na naczyniach obwodowych jest wyraźnie wyczuwalne.

Podstawową metodą wykorzystywaną w leczeniu fazy ostrej neuroosteoartropatii Charcota jest zastosowanie opatrunku gipsowego (TCC-total contact cast) i odciążenie zajętej kończyny, ponieważ brak unieruchomienia i poddanie stopy obciążeniom prowadzi do nieodwracalnej destrukcji kostnej (powstania „rumowiska kostnego”) i jej znacznego zniekształcenia, często ze zniesieniem łuku podłużnego stopy (zniekształcenie typu „kołyski”) lub wytworzeniem uwypuklenia na jej przyśrodkowym zarysie (Rycina 2) [49].



Ryc. 2. Pacjent z zespołem stopy cukrzycowej, widoczne charakterystyczne zniekształcenie prawej stopy z wytworzeniem uwypuklenia na jej przyśrodkowym (ang. medial convexity) wynikające z destrukcji kostnej i przemieszczeń w przebiegu neuroosteoartropatii Charcota. (Zdjęcie ze zbiorów dr hab.n.med. Anny Korzon-Burakowskiej)

W późniejszym okresie obrzęk, wzmożone ucieplenie i zaczerwienienie ustępują, a pacjent może stopniowo powrócić do obciążania kończyny. Dokonane jednak, w przypadku niewłaściwego leczenia fazy ostrej, zniszczenia struktur kostnych i stawowych nie cofają się. Mogą one prowadzić do znacznej deformacji stopy, niefizjologicznego rozkładu sił nacisku i zwiększonego ryzyka powstania katastrofalnych w skutkach owrzodzeń.

W takiej sytuacji pacjent może wymagać leczenia chirurgicznego mającego na celu korektę powstałych zniekształceń, a w skrajnych przypadkach konieczna bywa amputacja stopy, jeśli przestaje ona spełniać swoją funkcję podporową, bądź też zostanie objęta infekcją zagrażającą życiu chorego.

Obraz kliniczny neuroosteoartropatii Charcota, zwłaszcza w fazie ostrej, nie jest swoisty i nawet w 25 % przypadków dochodzi do znaczącego opóźnienia w postawieniu właściwej diagnozy, co w istotnym stopniu wpływa na ostateczne efekty leczenia [50]. Zróznicowanie natury zmian wymaga łącznej interpretacji obrazu klinicznego i wyników badań dodatkowych. Jak dotąd nie zidentyfikowano specyficznych markerów ani parametrów laboratoryjnych pozwalających potwierdzić rozpoznanie artropatii neurogennej – zazwyczaj zaleca się oznaczanie leukocytozy, poziomu CRP, OB, kwasu moczowego oraz wykonanie badania dopplerowskiego żył kończyn dolnych w celu wykluczenia innej etiologii objawów. Dla precyzyjnej oceny struktur kostno-stawowych niezastąpione pozostają metody diagnostyki obrazowej, które w wielu przypadkach pełnić mogą bardzo istotną rolę w różnicowaniu zmian w obrębie stóp u pacjentów z cukrzycą.

1.3 Diagnostyka obrazowa w zespole stopy cukrzycowej

Do metod diagnostycznych wykorzystywanych w obrazowaniu zmian kostnych w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej należą klasyczne zdjęcia rentgenowskie, tomografia rezonansu magnetycznego, tomografia komputerowa, ultrasonografia oraz metody izotopowe.

1.3.1 Klasyczne zdjęcia rentgenowskie

Pomimo dynamicznego rozwoju diagnostyki obrazowej w ciągu ostatniego stulecia w przypadku podejrzenia zmian w obrębie struktur kostnych stóp badaniem pierwszego rzutu pozostaje radiografia klasyczna w projekcjach zależnych od lokalizacji zmian, ponieważ jest to metoda łatwo dostępna i pomimo ograniczonej czułości i swoistości w wielu sytuacjach pozwalająca na zawężenie diagnostyki różnicowej.

W przypadku zapalenia kości na zdjęciach rentgenowskich spodziewać się można obszarów rozrzedzenia struktury kostnej, przerwania zarysów warstwy korowej, odczynów okostnowych, a w fazie przewlekłej również zagęszczenia utkania kostnego i obecności martwaków [44, 66]. Objawy zmian zapalnych pojawiają się jednak na zdjęciach rentgenowskich dopiero w przypadku utraty ok. 30-50 % masy kostnej, nawet po 2-4 tygodniach trwania procesu. Wcześniej zaobserwować można cechy nieswoistego pogrubienia cienia tkanek miękkich, a w niektórych przypadkach obecność ubytku – owrzodzenia lub pęcherzyków gazu. Obecność jednoznacznych zmian kostnych, takich jak przerwanie zarysów warstwy korowej, wyraźne rozrzedzenie struktury kostnej, odczyny okostnowe, widocznych na zdjęciach RTG w bezpośrednim sąsiedztwie owrzodzenia uznaje się zazwyczaj za objaw osteomyelitis, chyba że potwierdzona zostanie inna etiologia.



Ryc. 3 Zdjęcie RTG stopy prawej w projekcji grzbietowo-podeszwowej i skośnej. Rumowisko kostne w obrębie kości stępu w przebiegu neuroosteoartropatii Charcota. Osteoliza struktur kostnych przodostopia w przebiegu osteomyelitis. Pogrubienie cienia tkanek miękkich. Przykład współistniejącego zapalenia kości w obrębie przodostopia oraz neuroosteoartropatii Charcota w obrębie kości stępu.

Niestety w fazie początkowej zapalenia kości wartość radiografii klasycznej jest ograniczona - w metaanalizie przeprowadzonej przed Dinh i wsp. wykazano czułość tej metody w diagnostyce osteomyelitis na poziomie 54 %, a swoistość 68 % [44].

Głównym ograniczeniem zdjęć RTG jest opóźnienie w pojawianiu się zmian, dlatego zaleca się ich powtarzanie i dopiero brak identyfikowalnych zmian kostnych na przestrzeni kilku tygodni z dużym prawdopodobieństwem wyklucza osteomyelitis.

Również w przypadku neuroosteoartropatii Charcota identyfikacja nieprawidłowości w obrębie struktur kostnych w fazie wczesnej, kiedy możliwe jest wdrożenie najbardziej skutecznego leczenia, często przekracza możliwości klasycznej radiografii.

Zmiany na zdjęciach rentgenowskich pojawiają się późno, wraz z progresją choroby i świadczą o postępującej destrukcji kości i stawów stopy, której nie udało się zapobiec.

Stopniowo rozwija się obraz przypominający szybko nasilające się zmiany zwyrodnieniowe, połączone z martwicą aseptyczną lub zmianami zapalnymi, na który składa się postępujące zniszczenie struktur kostnych, z podwichnięciami i zwichnięciami oraz patologicznymi złamaniami prowadzącymi do pojawienia się licznych fragmentów kostnych, rozrzedzenie struktury kostnej, a następnie sklerotyzacja, zwężenie szpar stawowych oraz powstawanie odczynów okostnowych, groteskowych osteofitów, jak również ankylozy kostnej. Przy niekorzystnym przebiegu i niewłaściwym leczeniu progresja zmian może doprowadzić do olbrzymiego zniekształcenia stopy i obrazu radiologicznego tzw. „rumowiska kostnego” [67, 68, 69, 70].

W piśmiennictwie wyróżnia się dwa wzorce zmian w przebiegu neuroartropatii – atroficzny (z przewagą resorpcji kostnej, co imituje nierzadko septyczne zapalenie stawów lub zmianę rozrostową) oraz hipertroficzny (z dominacją procesów kościotwórczych, sugerujących nasilone zmiany zwyrodnieniowe) [48]. Nierzadko jednak zmiany atroficzne i hipertroficzne współlistnieją, lub też po początkowej fazie resorpcyjnej, zaczyna dominować proces kościotworzenia, w związku z tym dzielenie pacjentów na dwie grupy w zależności od typu zmian nie wydaje się mieć dużego znaczenia klinicznego.

Wśród pięciu lokalizacji typowych dla artropatii Charcota (Tabela 1) najczęściej spotyka się zmiany dotyczące stawów stępowo-śródstopnych oraz stawów pomiędzy kośćmi stępu (typ 2 i typ 3) rzadziej zmiany obejmują przodostopie i w mniejszym jeszcze odsetku przypadków staw skokowo-goleniowy i kość piętową [65].

Tabela 1. Klasyfikacja artropatii Charcota ze względu na lokalizację wg. Saunders'a i Mrdjencovich'a [71]

<ul style="list-style-type: none">▣ Typ 1. Zmiany w obrębie przodostopia – stawów międzypaliczkowych, paliczków i stawów śródstopno-paliczkowych▣ Typ 2. Zmiany w stawach stępowo-śródstopnych▣ Typ 3. Zmiany w stawie klinowato-łódkowatym, skokowo-łódkowatym i piętowo-sześciennym▣ Typ 4. Zmiany w stawie skokowo-goleniowym▣ Typ 5. Zmiany w obrębie guza piętowego
--

W przypadku dokonanych zmian destrukcyjnych na zdjęciach rentgenowskich wyróżnić można obrazy szczególnie charakterystyczne dla osteoartropatii neurogennej w obrębie stóp, takie jak.:

- podwichnięcie lub zwichnięcie w stawach stępowo – śródstopnych, początkowo dyskretne, wymagające wnikliwej oceny odległości pomiędzy nasadami bliższymi I i II kości śródstopia, a w przypadkach zaawansowanych powodujące powstanie wypukłości na przyśrodkowym zarysie stopy (ang. medial convexity)
- destrukcja w obrębie struktur kostno-stawowych stępu ze zniesieniem łuku podłużnego stopy i zniekształceniem typu kołyski (ang. rocker bottom deformity)
- osteoliza poprzeczna – oddzielenie nasady dalszej kości śródstopia z niezmienną powierzchnią stawową

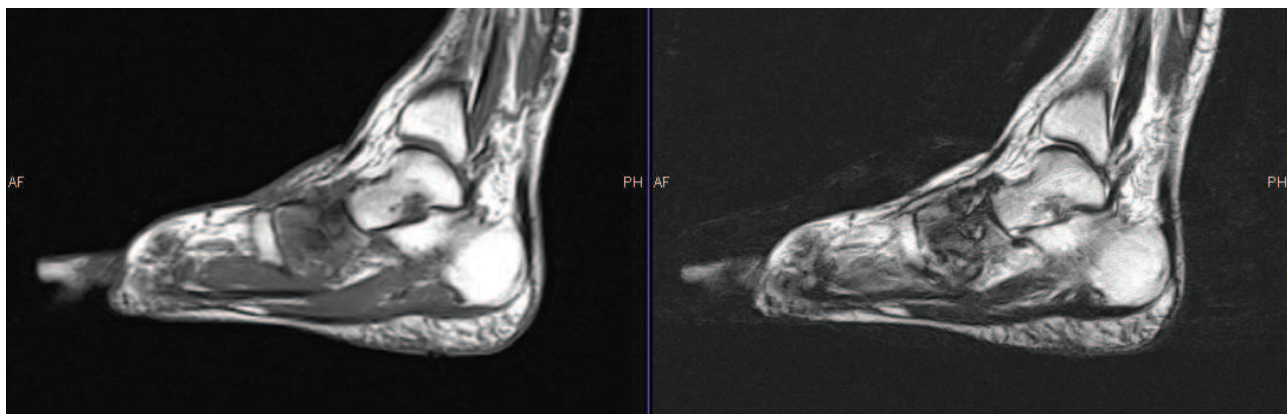
- paliczki w kształcie „zaostrzonych ołówków”
- zniekształcenie stawów na kształt „tłuczka w moździerzu” – (ang. mortar in pestle)
- złamanie awulsyjne tylnej części guza piętowego [48].

Na podstawie analizy zmian radiologicznych w przebiegu neuroartropatii tradycyjnie wyróżniano trzy fazy :

1. Fazę rozwoju zmian (development) , kiedy dochodzi do złamań, powstawania licznych fragmentów kostnych oraz zwichnięć
2. Fazę łączenia/fuzji (coalescence), która charakteryzuje się postępującą fuzją fragmentów kostnych i sklerotyzacją
3. Fazę stabilizacji/rekonstrukcji (reconstitution), kiedy proces destrukcji ulega zahamowaniu, a złamania ulegają ostatecznemu wygojeniu i stabilizacji [72].

Wraz z postępowaniem w diagnostyce i leczeniu najwcześniejszych objawów neuroosteoartropatii Charcota zaproponowano dołączenie do klasyfikacji tzw. fazy 0, kiedy nie obserwuje się jeszcze zmian na zdjęciach rentgenowskich, jednak widoczne są one w badaniach o wyższej czułości – w tomografii rezonansu magnetycznego oraz w badaniach scyntygraficznych [73].

1.3.2 Tomografia rezonansu magnetycznego



Ryc. 4 Badanie MR stopy - obrazy T1- i T2-zależne w płaszczyźnie strzałkowej. Neuroosteoartropatia Charcota – faza nieaktywna – niski sygnał struktur kostnych na obrazach T1- i T2-zależnych odpowiadający sklerotyzacji widocznej na zdjęciach rentgenowskich, nieco nieregularne zarysy oraz nieznaczne przemieszczenie kości stępu.

Tomografia rezonansu magnetycznego (MRI – magnetic resonance imaging) charakteryzuje się wysoką czułością oraz rozdzielczością kontrastową, dzięki czemu umożliwia dokładną lokalizację nieprawidłowości zarówno w obrębie tkanek miękkich, jak i w strukturach kostnych. Pozwala na identyfikację zmian aktywnych, z cechami obrzęku objawiającego się podwyższonym sygnałem w obrazach T2-zależnych z saturacją sygnału tkanki tłuszczowej (STIR), obniżeniem sygnału w obrazach T1-zależnych oraz wzmocnieniem po dożylnym podaniu środka kontrastującego. Obraz obrzęku tkanek miękkich i szpiku kostnego nie jest jednak swoisty i w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej widoczny może być zarówno w przypadku aktywnych zmian zapalnych, jak i neuroosteoartropatii, dlatego sprecyzowanie diagnozy jest niejednokrotnie znaczącym wyzwaniem i wymaga oceny również innych cech obecnych w badaniach obrazowych w łączności z obrazem klinicznym [74].

U większości pacjentów z podejrzeniem infekcji w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej wykonanie MRI nie jest konieczne, jednak w przypadkach problematycznych bywa wysoce przydatne – poza oceną rozległości zajęcia struktur kostnych umożliwia również precyzyjne zobrazowanie istotnych zmian w tkankach miękkich np. przetok, martwicy, ropni i może być bardzo pomocne w podejmowaniu decyzji o potrzebie i zakresie interwencji chirurgicznej. W piśmiennictwie podaje się, że w porównaniu z innymi metodami diagnostyki obrazowej MRI cechuje się największą dokładnością w rozpoznawaniu zmian zapalnych w strukturach kostnych u chorych z zespołem stopy cukrzycowej z czułością sięgającą 77 -100 % i swoistością 79-100 % [44, 75].

MRI odgrywać może również istotną rolę w diagnostyce neuroosteoartropatii Charcota, zwłaszcza w fazie najwcześniejszej – tzw. fazie 0, kiedy zaobserwować można obrzęk szpiku kostnego, a nie doszło jeszcze do destrukcji identyfikowalnej w badaniu RTG. Trafne rozpoznanie i radykalne odciążenie stopy na tym etapie daje szansę na uniknięcie zniszczeń, co powoduje, że chory leczony skutecznie w „fazie 0” ma szansę nie rozwinąć nigdy zmian kostnych opisywanych w klasycznej klasyfikacji Eichenholtza. W roku 2014 Chantelau zaproponował podział neuroosteoartropatii Charcota w oparciu o wyniki badania MRI na dwie fazy zmian - aktywną i nieaktywną oraz dwa stopnie zaawansowania zmian - z obecnymi cechami destrukcji kostnej oraz bez jednoznacznych cech destrukcji [76]. Podział ten obejmuje również potencjalnie coraz liczniejszą grupę pacjentów, u których w wyniku skutecznego leczenia wyjątkowo wcześnie rozpoznanej neuroosteoartropatii Charcota nie obserwuje się trwałych zniszczeń i deformacji, jako skutków przebytego procesu. Klasyfikacja ta, jakkolwiek interesująca i potencjalnie wartościowa z klinicznego punktu widzenia, nie jest jednak jak dotąd powszechnie wykorzystywana.

Szczególnie trudne wyzwanie stanowić może różnicowanie ostrej fazy artropatii neurogennej od osteomyelitis, ponieważ zarówno obraz kliniczny, jak i radiologiczny bywa bardzo

podobny, a podjęcie właściwych decyzji terapeutycznych na tym etapie może być kluczowe dla dalszych losów pacjenta. W przypadku fazy aktywnej obu procesów w badaniu MR widoczne są cechy obrzęku szpiku - podwyższenie intensywności sygnału w obrazach T2-ależnych z saturacją tkanki tłuszczowej (STIR), obniżenie intensywności sygnału w obrazach T1-zależnych oraz wzmocnienie po dożylnym podaniu środka kontrastującego. Zróznicowanie ostrej fazy neuroosteoartropatii Charcota i zapalenia kości wymaga w związku z tym przeanalizowania licznych objawów widocznych w tomografii rezonansu magnetycznego w łączności z obrazem klinicznym i wynikami innych badań dodatkowych.

Za rozpoznaniem zmian zapalnych w przemawia uwidocznienie w badaniu MR przetok, dużych zbiorników płynowych, rozleglejszych zmian sygnału szpiku, dominujących w obrębie jednej ze struktur kostnych tworzących staw, łączność pomiędzy zmianami zapalnymi w obrębie tkanek miękkich i obszarami zmian kostnych oraz ich umiejscowienie w lokalizacji najbardziej narażonej na owrzodzenia – głównie w obrębie przodostopia. Tymczasem w przebiegu neuroosteoartropatii Charcota częściej stwierdza się zajęcie większej liczby struktur kostnych, lokalizację zmian w warstwie podchrzęstnej po obu stronach stawu, obecność torbieli podchrzęstnych oraz wolnych ciał śródstawowych, jak również umiejscowienie zmian w środkowej części stopy – najczęściej w stawach stępowo-śródstopnych lub stawach stępu (Tabela 2) [74, 75, 77-80].

Tabela 2. Cechy różnicujące osteomyelitis i neuroosteartropatię Charcota wg. Tan et al. [74]

	Osteomyelitis	Neuroosteortropatia Charcot'a
Sygnal szpiku	Wysoki w T2 i STIR, niski w T1, wzmocnienie po CM	Faza ostra: jak w osteomyelitis Faza przewlekła: sygnał prawidłowy lub niski w T1, T2 i STIR
Charakter obrzęku szpiku	Rozlane zajęcie szpiku, raczej dotyczy pojedynczej kości	Obrzęk okołostawowy, podchrzęstny
Dystrybucja	Zmiany ogniskowe	Zajęte liczne stawy/kości
Typowa lokalizacja	Miejsca zwiększonego nacisku: palce, głowy k. śródstopia, k. piętowa	Najczęściej środkowa część stopy
Zniekształcenie	Zazwyczaj nie występuje, chyba że współistnienie artropatia Charcota	Zniekształcenie częste, aż do postaci „rumowiska kostnego”
Zmiany w tkankach miękkich	Silny związek z obecnością owrzodzenia, ropnia lub przetoki	Ciągłość skóry raczej zachowana, może występować obrzęk

Wraz z upływem czasu zaobserwować można w badaniach MR pacjentów z neuroosteartropatią Charcota spadek intensywności obrzęku szpiku w obrębie struktur kostnych stopy, który koreluje z ustępowaniem objawów klinicznych fazy aktywnej na przestrzeni kolejnych miesięcy.

W grupie opisywanej przez Zampa et al. średni czas ustępowania obrzęku szpiku wynosił 8,3 miesiąca (+/- 2,9 miesiąca), natomiast zmiany kliniczne cofały się w niektórych przypadkach nawet 3-6 miesięcy wcześniej [81].

Niestety opracowanie powtarzalnej wystandaryzowanej metody precyzyjnej oceny nasilenia obrzęku szpiku jak dotychczas stwarza trudności techniczne [81], a obszary obrzęku szpiku o mniejszym nasileniu widoczne mogą być również w późniejszych etapach zmian [82]. W fazie przewlekłej CN pojawiają się obszary niskiego sygnału w obrazach T1-zależnych i w sekwencji STIR w obrębie struktur kostnych stopy korelujące z widoczną na zdjęciach rentgenowskich sklerotyzacją, jednak choć niektóre prace sugerują, że taki obraz można uznać za typowy dla fazy przewlekłej CN [74, 80], to mogą one również być widoczne w przebiegu przewlekłego zapalenia kości [79].

Większość autorów nie uznaje stosowania pochodnych gadolinu za postępowanie rutynowe w różnicowaniu zmian kostnych w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej, ponieważ wzmocnienie pokontrastowe struktur kostnych występuje zarówno w przebiegu fazy aktywnej neuroosteoartropatii Charcota, jak i osteomyelitis. Niemniej jednak w przypadku zmian zapalnych zastosowanie środka kontrastującego może być przydatne, ponieważ umożliwia bardziej precyzyjną ocenę obecności zmian w tkankach miękkich - ropni, przetok i obszarów martwiczych [74,75]. Niekiedy można zaobserwować w przypadku osteomyelitis tzw. objaw ducha (ang. „ghost sign”), który polega na wyraźnym uwidocznieniu na obrazach T1-zależnych po podaniu środka kontrastującego oraz w sekwencji STIR objętych infekcją fragmentów kostnych, które były trudne do identyfikacji na obrazach bez podania CM (ang. contrast medium – środek kontrastujący) [78, 79].

W pracy Zampa et al. wykazano również przydatność pomiarów intensywności wzmocnienia po dożylnym podaniu środka kontrastowego w monitorowaniu regresji zmian w przebiegu

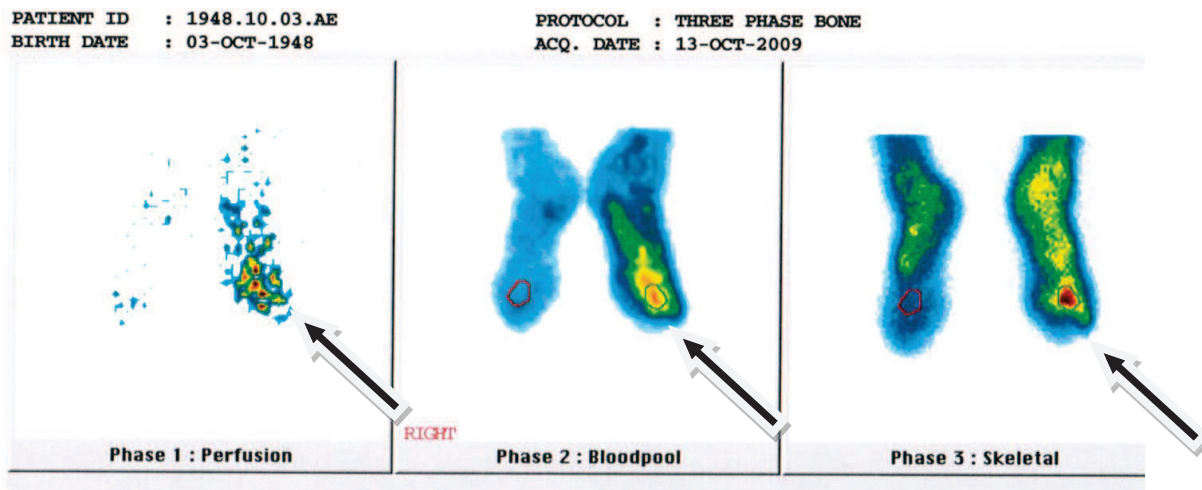
neuroosteoartropatii Charcota i w prognozowaniu czasu trwania terapii, jednak badanie dynamiczne po CM nie stało się jak dotąd metodą wykorzystywaną powszechnie [81].

Natomiast Bolacchi et al analizował przydatność spektroskopii MR w monitorowaniu dynamiki zmian w przebiegu CN i potwierdził wyższe wartości PUI – poliunsaturated index (wskaźnika lipidów wielonienasyconych) w obrębie zmienionych struktur kostnych u pacjentów z fazą wczesną neuroosteoartropatii Charcota oraz związek pomiędzy spadkiem PUI, a czasem niezbędnym do ustąpienia obrzęku szpiku [83]. Spektroskopia MR jest metodą czasochłonną, kosztowną i aktualnie nie jest wykorzystywana w rutynowej diagnostyce, jednak w przyszłości może znaleźć zastosowanie w nieinwazyjnej ocenie ilościowej aktywności neuroosteoartropatii Charcota.

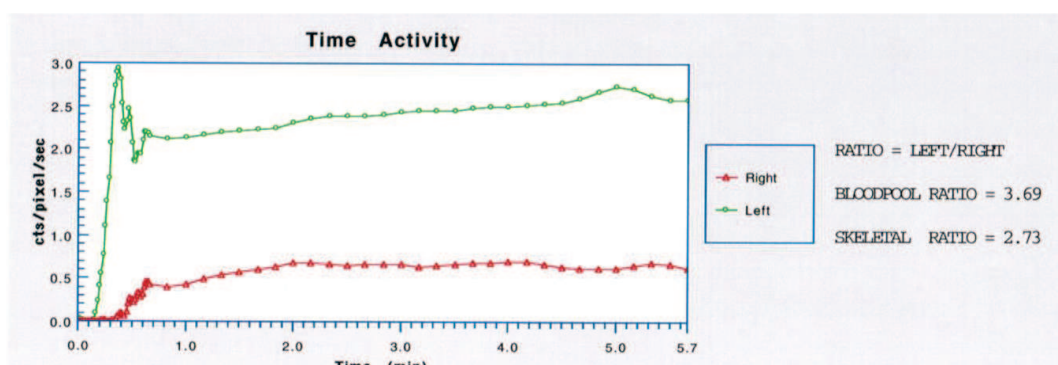
1.3.3 Medycyna nuklearna

W przypadku podejrzenia zapalenia kości lub neuroosteoartropatii Charcota, gdy istnieje konieczność poszerzenia diagnostyki obrazowej, a badanie MR jest niedostępne lub przeciwwskazane, zalecaną alternatywną ścieżką stanowią metody izotopowe [49, 75].

Charakteryzują się one wysoką czułością i pozwalają na wczesne potwierdzenie obecności cech wzmożonej przebudowy kostnej. Najczęściej wykorzystywana jest trójfazowa scyntygrafia kości z użyciem radiofarmaceutyków osteotropowych. W pierwszej fazie tego badania (w ciągu kilkudziesięciu sekund po dożylnym podaniu radiofarmaceutyku) oceniane jest unaczynienie badanej okolicy. Faza druga, tzw. faza „puli krwi” (w ciągu pierwszych minut po iniekcji) pozwala ocenić ukrwienie w obrębie tkanek miękkich. Faza trzecia (po kilku godzinach) mówi o intensywności przemiany kostnej.



Ryc. 5 Scyntygrafia trójfazowa kości – zapalenie kości przodostopia lewego (strzałka).



Ryc. 6 Wykres intensywności wychwytu znacznika w obrębie przodostopia – cechy zapalenia kości przodostopia lewego.

Brak cech wzmożonego wychwytu w trzeciej fazie pozwala na wykluczenie aktywnych zmian chorobowych w strukturach kostnych – zarówno ostrej fazy artropatii Charcota, jak i infekcji bakteryjnej (choć problematyczne mogą być przypadki, w których niedokrwienie utrudnia penetrację radiofarmaceutyku do obszaru zmienionego) [49, 80]. Stwierdzenie intensywnego gromadzenia we wszystkich trzech fazach potwierdza wzmożoną przebudowę kostną, nie jest to jednak obraz swoisty i odpowiadać może zarówno fazie ostrej artropatii Charcota jak i osteomyelitis. W takich przypadkach możliwe jest zastosowanie znakowanych izotopowo leukocytów (z In-111) lub przeciwciał przeciwlukocytarnych –

uznawanych za swoiste dla stanu zapalnego, niemniej jednak trudności techniczne, koszt badania, potencjalne ryzyko wprowadzenia infekcji w przypadku znakowania *in vitro* leukocytów podawanych następnie pacjentowi oraz gorsza rozdzielczość przestrzenna obrazów skutkują ograniczonym wykorzystaniem tych metod w praktyce [84].

W ostatnim czasie podjęto również próby wykorzystania w diagnostyce zespołu stopy cukrzycowej nowych zdobyczy medycyny nuklearnej – pozytonowej tomografii emisyjnej, która dzięki fuzji z obrazami tomografii komputerowej (PET-CT) pozwala na precyzyjne zlokalizowanie zmian. Obszary zwiększonego wychwytu radiofarmaceutyku (najpowszechniej stosowana jest ¹⁸F-fluorodeoksyglukoza) odpowiadają tkankom o podwyższonym metabolizmie, co można ocenić ilościowo porównując wartość SUV (standardized uptake value). W badaniu Hopfner et al. porównywano czułość różnych metod w diagnozowaniu zmian w przebiegu artropatii Charcota, która dla badania PET i MRI była podobnie wysoka i wynosiła odpowiednio 97 %b i 94 %. Jednocześnie podkreśla się przewagę pozytonowej tomografii emisyjnej w przypadku pacjentów z metalowymi implantami po przebytych zabiegach ortopedycznych, u których w badaniu MRI obserwuje się nasilone artefakty [85]. Również w badaniu Basu et al. potwierdzono wysoką czułość oraz dokładność FDG PET w diagnostyce artropatii Charcota na poziomie 100% i 93,8%, podczas gdy dla badania MRI wartości te były niższe i wynosiły odpowiednio 76,9% i 75% [84].

Natomiast w pracy Schwegler et al., gdzie porównywano metody scyntygraficzne z tomografią rezonansu magnetycznego stwierdzono, że zarówno PET/CT jak i scyntygrafia z wykorzystaniem znakowanych Technetem^{99m} przeciwciał przeciwgranulocytarnych w grupie niejednoznacznych klinicznie pacjentów diagnozowały osteomyelitis z czułością i swoistością odpowiednio 29% i 92% oraz 29% i 85 % i znacznie ustępowały w tym przypadku MRI, które w tej pracy wykazało czułość i swoistość na poziomie 86% i 92% [86].

Również w wyniku metaanalizy autorstwa Dinh potwierdzono przewagę tomografii rezonansu magnetycznego w diagnostyce zmian zapalnych w obrębie struktur kostnych stóp potwierdzając czułość i swoistość tej metody odpowiednio 90 % i 79 %, podczas gdy dla scyntygrafii trójfazowej uzyskano wartości 81 % i 28 %, a dla scyntygrafii z wykorzystaniem znakowanych izotopowo leukocytów odpowiednio 74 % i 68 % [44].

Potencjalnie bardzo obiecujące wydaje się wykorzystanie PET/MRI [75], łączącego zalety dwóch nowoczesnych metod, jednak w związku z ograniczoną dostępnością i wysokim kosztem technik hybrydowych szanse na powszechne wykorzystanie PET/CT, a zwłaszcza PET/MRI w diagnostyce pacjentów z zespołem stopy cukrzycowej wydają się być w obecnych warunkach niewielkie.

1.3.4 Tomografia komputerowa

Tomografia komputerowa (CT – ang. computed tomography) z wykorzystaniem rekonstrukcji wielopłaszczyznowych i trójwymiarowych pozwala na precyzyjne zobrazowanie struktur kostnych, co może być istotne w ocenie dokonanej destrukcji zwłaszcza przed planowanymi zabiegami operacyjnymi mającymi na celu korektę kształtu stopy i przy obecnych przeciwwskazaniach do badania MR. Po dożylnym podaniu środka kontrastującego możliwa jest identyfikacja rozległości nacieków zapalnych i ropni [87], niemniej w diagnostyce zmian w tkankach miękkich tomografia komputerowa zdecydowanie ustępuje tomografii rezonansu magnetycznego[75].

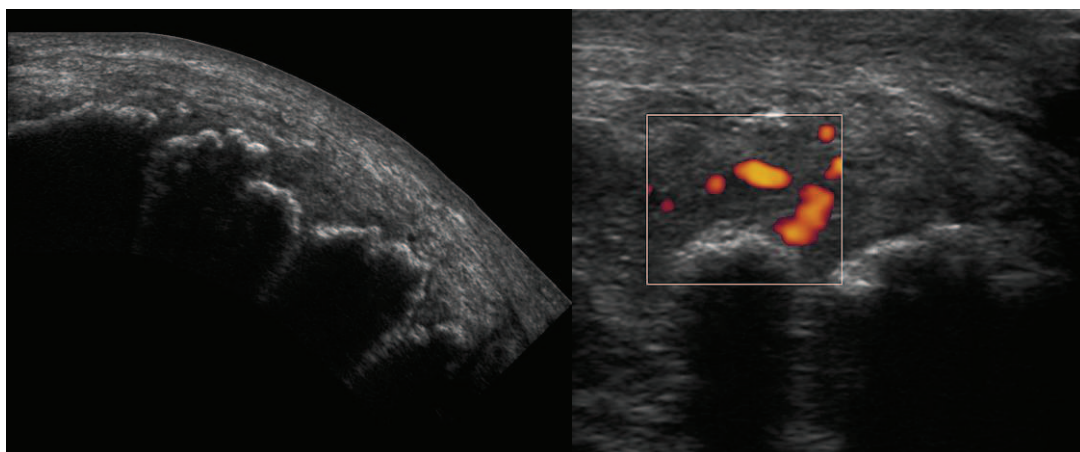
W porównaniu z radiografią klasyczną TK umożliwia bardziej precyzyjne zobrazowanie przerwania zarysów warstwy korowej, odczynów okostnowych oraz martwaków w przebiegu infekcji, jak również cech destrukcji kostnej w przypadku neuroosteartropatii Charcota

i może mieć zastosowanie, jako badanie uzupełniające w wybranych przypadkach, jednak w przeciwieństwie do MRI nie umożliwia identyfikacji obszarów obrzęku szpiku i dlatego większą wartość dla potwierdzenia aktywności zmian w kluczowej dla losów pacjenta fazie początkowej zmian kostnych wykazuje tomografia rezonansu magnetycznego [75, 78].



Ryc. 7 Tomografia komputerowa stopy – rekonstrukcja w płaszczyźnie strzałkowej. Rumowisko kostne w obrębie kości stępu – fragmentacja struktur kostnych, podwichnięcia i zwichnięcia w obrębie stawów stępu i stawów stępowo-śródstopnych z odwróceniem łuku podłużnego stopy (ang. rocker bottom deformity). Owrzodzenie na zarysie tkanek miękkich stopy od strony podeszwowej. Liczne pęcherzyki gazu pomiędzy kośćmi stępu. Obrzęk tkanek miękkich, podwyższenie gęstości tkanki tłuszczowej podskórnej. Zmiany w przebiegu neuroosteoartropatii Charcota z nakładającą się infekcją.

1.3.5 Ultrasonografia



Ryc. 8 Badanie ultrasonograficzne stopy pacjenta z neuroosteoartropatią Charcota w fazie aktywnej – widoczne znaczne nieregularności na zarysach kości stępu, wysięk i pogrubienie błony maziowej w stawach stępu oraz cechy wzmożonego przepływu w opcji Power Doppler.

Ultrasonografia jest metodą powszechnie dostępną i szeroko wykorzystywaną w nieinwazyjnej diagnostyce zmian w obrębie naczyń tętniczych i żylnych u pacjentów z cukrzycą, niemniej jej zastosowanie w obrazowaniu układu mięśniowo-szkieletowego w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej jest ograniczone i pełni raczej rolę uzupełniającą. Może być przydatna do oceny zmian zapalnych w obrębie tkanek miękkich, lokalizowania ciał obcych oraz przestrzeni płynowych, jak również do aspiracji płynu pod kontrolą obrazu USG w celach diagnostycznych [88]. W wynikach analizy Enderle et al. oceniono czułość ultrasonografii w diagnostyce osteomyelitis na poziomie 79 % , a swoistość 80 %, wykazując jej przewagę nad klasycznymi zdjęciami rentgenowskimi, porównując jej trafność ze scyntyografią trójfazową kości, jednocześnie uznając wyższą wartość badania MRI [89]. Niekiedy badanie ultrasonograficzne może uwidoczniać również zmiany w obrębie struktur kostnych w przebiegu neuroosteoartropatii Charcota , jednak w takich sytuacjach przydatne jest potwierdzenie zmian kostnych i ich bardziej precyzyjna ocena przy wykorzystaniu innych

metod diagnostyki obrazowej [90, 91]. W piśmiennictwie opisywano również próby wykorzystania ultrasonografii w identyfikacji cech neuropatii na podstawie zaniku mięśni stopy [92] oraz wykorzystania elastografii w ocenie tkanek miękkich stopy [93] , jednak jak dotąd metody te nie znalazły jeszcze szerszego zastosowania.

1.4 Podsumowanie problematyki różnicowania zmian kostnych w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej

Jednym z istotnych problemów, z którymi borykają się diabetolodzy, chirurdzy i ortopedzi zajmujący się leczeniem pacjentów z zespołem stopy cukrzycowej jest możliwie wczesna identyfikacja oraz zróżnicowanie zmian w strukturach kostnych typowych dla tej grupy chorych. Dotyczy to szczególnie różnicowania procesu zapalenia kości oraz wczesnej, aktywnej fazy neuroosteoartropatii Charcota. Metodą pierwszego rzutu w zakresie diagnostyki obrazowej jest w tych przypadkach radiografia klasyczna w projekcjach zależnych od lokalizacji zmian, a w sytuacji, gdy łączna ocena obrazu klinicznego, wyników badań laboratoryjnych oraz zdjęć RTG nie pozwala na postawienie rozpoznania i podjęcie decyzji terapeutycznych zaleca się zazwyczaj poszerzenie diagnostyki o tomografię magnetyczno-rezonansową (MRI).

Symptomatologia zmian kostnych charakterystycznych dla zespołu stopy cukrzycowej – osteomyelitis, neuroosteoartropatii Charcota oraz przypadków, gdy procesy te współistnieją – zarówno w obrazie klinicznym, jak i w badaniach obrazowych nie jest w pełni swoista i choć opisuje się cechy charakterystyczne dla tych jednostek chorobowych, wartościowa wydaje się próba analizy statystycznej przydatności poszczególnych objawów opisywanych na klasycznych zdjęciach RTG i w badaniach MR w procesie diagnostycznym tej grupy chorych.

2. CEL PRACY

1. Ocena zmian widocznych w obrębie struktur kostnych stóp w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej w obrazach uzyskanych za pomocą klasycznej radiografii oraz tomografii magnetyczno-rezonansowej (MRI).
2. Analiza kryteriów pozwalających na zróżnicowanie zmian w obrębie struktur kostnych stóp w przebiegu zapalenia kości oraz neuroosteoartropatii Charcota.

3. MATERIAŁ

Do opracowania włączono kolejnych 57 badań rezonansu magnetycznego (MR) oraz 43 badania rentgenowskie (RTG) wykonane w Zakładzie Radiologii u 41 pacjentów ze zmianami w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej leczonych w Poradni Stopy Cukrzycowej Regionalnego Centrum Diabetologii Kliniki Nacisnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. W przypadku pięciu pacjentów wykonano 2 badania MR, u dwóch 3 badania MR, a u jednego 8 badań MR stopy, u pozostałych pacjentów oceniano jedno badanie MR. W przypadku 14 badań MR nie udało się uzyskać dostępu do wykonanych w innych ośrodkach zdjęć RTG. Wśród analizowanych pacjentów u 11 stwierdzano cukrzycę typu 1, cukrzycę typu 2 u 29 pacjentów, a u jednego chorego cukrzyca związana była z powikłaniami po przebyłym zapaleniu trzustki. Cukrzycę rozpoznawano zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego [94]. U 40 pacjentów stwierdzano cechy nasilonej neuropatii cukrzycowej, rozpoznawanej na podstawie badania klinicznego oraz oceny parametrów czucia (wibracji, nacisku, temperatury) i odruchów ścięgnistych ze ścięgna Achillesa [95]. Na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników badań dodatkowych u badanych chorych rozpoznano zmiany kostne w przebiegu artropatii Charcota, w przebiegu zapalenia kości (ostitis), a u części pacjentów nakładające się zmiany w przebiegu współistniejących obu procesów.

Za kryteria kliniczne rozpoznania artropatii Charcota przyjęto charakterystyczny dla fazy ostrej jednostronny obrzęk, zaczerwienienie oraz lokalny wzrost ucieplenia stopy (różnica temperatury stóp powyżej 2 st. Celsjusza) po wykluczeniu innych przyczyn – takich jak dna moczanowa, zapalenie żył głębokich, czy zmiany pourazowe, a w fazie przewlekłej cechy nasilonej destrukcji struktur kostno-stawowych. Wśród kryteriów rozpoznania zapalenia kości

były obecność długotrwałego owrzodzenia stopy zlokalizowanego w rzucie zajętej kości z cechami infekcji tkanek miękkich (obrzęk, zaczerwienienie, wydzielina ropna), penetracja owrzodzenia do kości, destrukcja struktur kostnych w ciągłości ze zmianami zapalnymi w tkankach miękkich, podwyższone parametry stanu zapalnego oraz dodatni wynik posiewu. W badanej grupie 41 osób oceniano zmiany widoczne w tomografii rezonansu magnetycznego (MRI) oraz na zdjęciach rentgenowskich (RTG) w obrębie 43 stóp (u dwóch pacjentów diagnozowano niezależnie obie stopy) i w 25 przypadkach rozpoznano artropatię Charcota (CN), w 12 artropatię Charcota współistniejącą z zapaleniem kości (grupa CN + OM), a w 6 zapalenie kości (grupa OM). Lokalizację nieprawidłowości przedstawiono w Tabeli 3.

Wśród pacjentów z neuroosteoartropatią Charcota w 11 przypadkach zmiany dotyczyły przodostopia (typ 1 neuroosteoartropatii wg. Saunders'a i Mdrjencovich'a), w u 26 pacjentów stawów stępowo-śródstopnych (typ 2), u 20 pacjentów stawów stępu (typ 3), u 3 pacjentów stawu skokowo-goleniowego (typ 4), a u jednego chorego kości piętowej (typ 5).

W wielu przypadkach stwierdzano obecność zmian w dwóch lub trzech lokalizacjach. Najczęściej (w 13 przypadkach) dotyczyło to współistnienia typu 2 i typu 3. W grupach pacjentów z zapaleniami kości oraz zapaleniami kości nakładającymi się na artropatię Charcota zmiany zapalne były zlokalizowane w obrębie przodostopia w 11 przypadkach (61%), a w obrębie kości stępu w 7 przypadkach (39%).

Dla pacjentów z izolowanymi zmianami zapalnymi bez neuroosteoartropatii typowa była lokalizacja w obrębie przodostopia – występowała u wszystkich pacjentów z tej grupy, nie stwierdzano w ich przypadku zmian zapalnych w obrębie kości stępu.

Natomiast w grupie pacjentów z zapaleniem kości nakładającym się na neuroosteoartropatię Charcota zmiany zapalne lokalizowały się nieco częściej w obrębie kości stępu (7 pacjentów – 58 %), niż w obrębie przodostopia (5 pacjentów – 42 %).

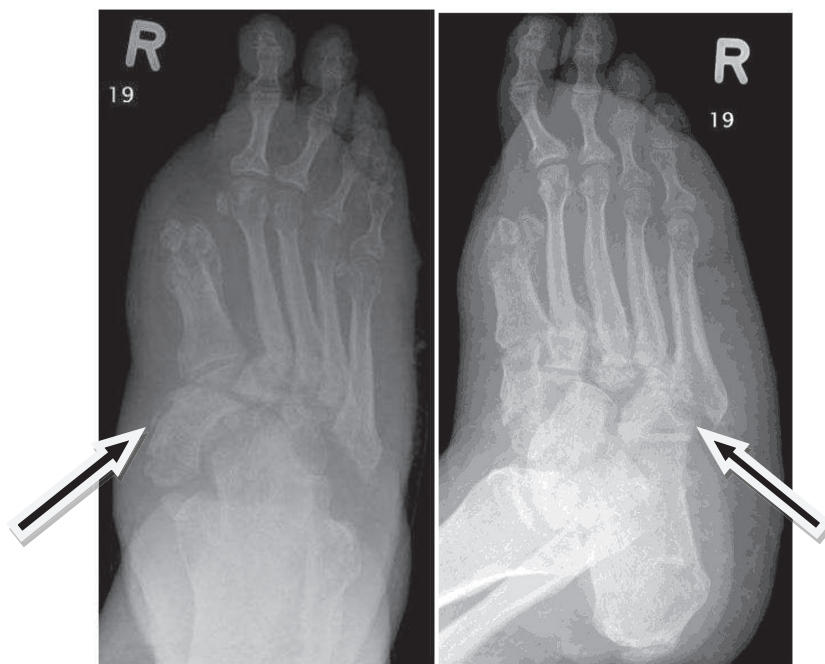
Zmiany zapalne w obrębie kości stępu stwierdzano wyłącznie w grupie pacjentów CN + OM i we wszystkich przypadkach współistniały one ze zmianami w przebiegu artropatii Charcota zlokalizowanymi w obrębie środkowej lub tylnej części stopy.

Tabela 3. Liczba przypadków wykazujących zmiany w poszczególnych lokalizacjach w przebiegu zapalenia kości i neuroosteoartropatii Charcota (kolorem niebieskim oznaczono grupę pacjentów z rozpoznaniem osteomyelitis, kolorem żółtym chorych z neuroosteoartropatią , a zielonym z współistniejącymi obydwoma procesami)

	Osteomyelitis w obrębie przodostopia	Osteomyelitis w obrębie kości stępu	Grupa CN – izolowana neuroosteoartropatia Charcota	Ogółem
CN typ 1	1		3	4
CN typ 1 + 2	1	1	2	4
CN typ 1 + 2 + 3			3	3
CN typ 2		1	4	5
CN typ 2 + 3	3	4	6	13
CN typ 2 + 3 + 4			1	1
CN typ 3			3	3
CN typ 4			3	3
CN typ 5		1		1
Grupa OM – izolowane zapalenie kości	6			6
Ogółem	11	7	25	43



Ryc. 9 Zdjęcie RTG stóp w projekcji grzbietowo-podeszwowej. Destrakcja kostna i liczne przemieszczenia w obrębie kości stępu w przebiegu neuroosteoartropatii Charcota (strzałki).

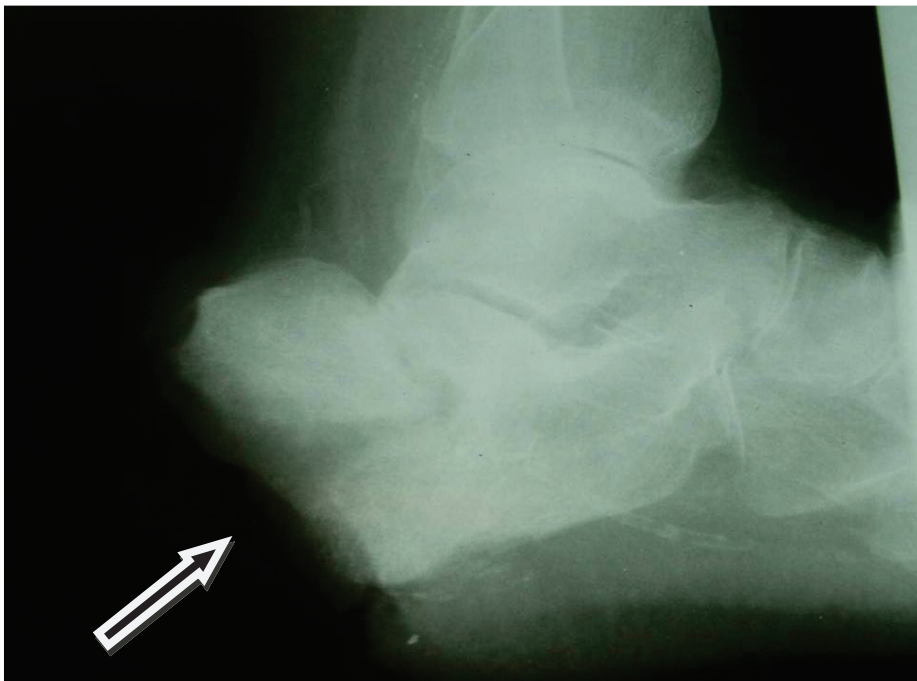


Ryc. 10 Zdjęcie RTG stopy prawej w projekcji grzbietowo-podeszwowej i skośnej. Stan po amputacji pierwszego promienia na poziomie dystalnego odcinka I kości śródstopia. Pogrubienie cienia tkanek miękkich. Destrakcja kostna oraz liczne przemieszczenia w obrębie kości stępu w przebiegu neuroosteoartropatii Charcota (strzałki).



Ryc. 11 Zdjęcie RTG stopy w projekcji grzbietowo-podeszwowej i skośnej.

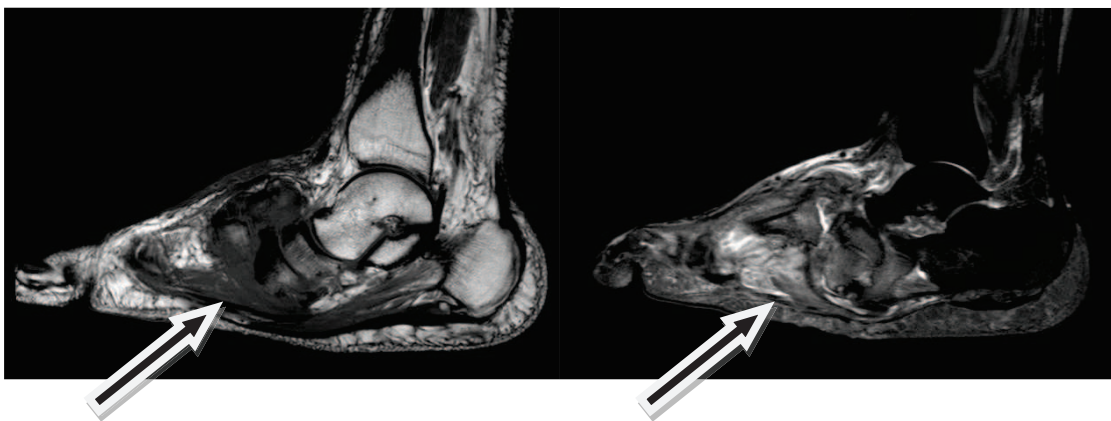
Osteoliza poprzeczna w obrębie kości śródstopia w przebiegu neuroosteartropatii Charcota (strzałki).



Ryc. 12 Zdjęcie RTG kości piętowej w projekcji bocznej. Złamanie awulsyjne guza piętowego. Ubytek w obrębie tkanek miękkich, nieostre zarysy kostne odłamów kości piętowej – neuroosteartropatia Charcota z współistniejącym zapaleniem kości (strzałka).



Ryc. 13 Zdjęcie RTG stóp w projekcji grzbietowo-podeszwowej. Destrukcja kostna oraz przemieszczenia w obrębie stawów stępu i stawów stępowo-śródstopnych stopy lewej – rumowisko kostne w przebiegu neuroosteoartropatii Charcota (do porównania z ryc. 14).



Ryc. 14 Badanie MR lewej stopy pacjenta z Ryc. 13 - obrazy T1-zależny oraz w sekwencji STIR w płaszczyźnie strzałkowej. Cechy obrzęku szpiku w obrębie kości stępu oraz otaczających tkanek miękkich, fragmentacja struktur kostnych, podwichnięcia w stawach stępu i stawach stępowo-śródstopnych – rumowisko kostne w przebiegu neuroosteoartropatii Charcota (strzałki).



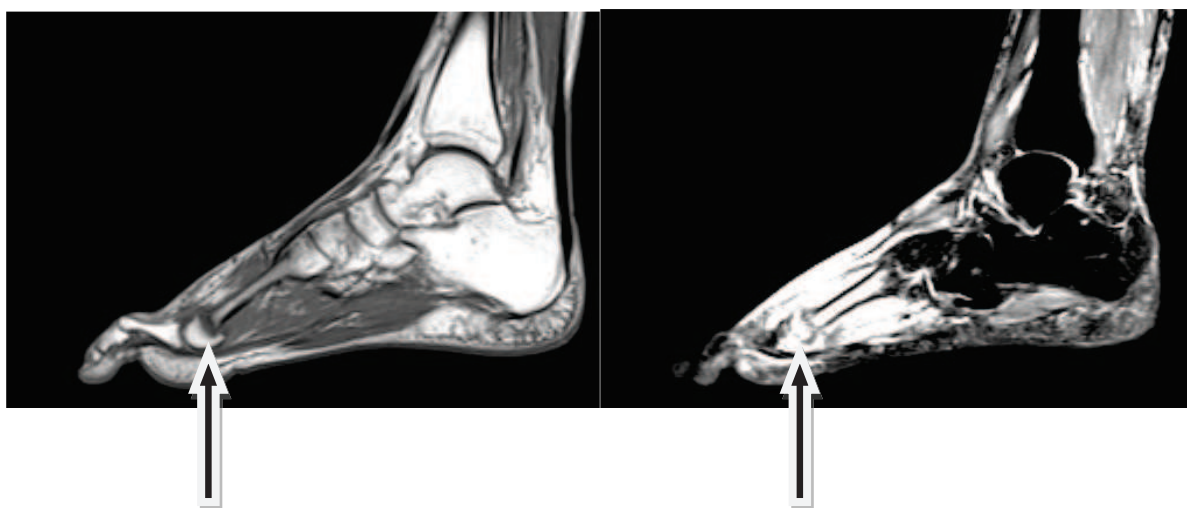
Ryc. 15 Badanie MR stopy - obraz T1-zależny oraz w sekwencji STIR w płaszczyźnie strzałkowej. Neuroosteoartropatia Charcota – faza wczesna, z cechami nasilonego obrzęku szpiku w obrębie kości łódkowatej i klinowatej przyśrodkowej, bez cech destrukcji kostnej i przemieszczeń (Do porównania z badaniami tego samego pacjenta na ryc. 16 i 17)



Ryc. 16 Zdjęcie RTG stopy w projekcji grzbietowo-podeszwowej i skośnej. Pogrubienie cienia tkanek miękkich, niewielkie zmiany zwyrodnieniowe na zarysach kostnych – jednoznacznych zmian kostnych w przebiegu neuroosteoartropatii Charcota nie wykazano. (Do porównania z badaniami tego samego pacjenta na ryc. 15 i 17)



Ryc. 17 Zdjęcie RTG stopy w projekcji grzbietowo-podeszwowej i skośnej pacjenta z ryciny 15 oraz 16 wykonane 2 lata później. Niewielkie zniekształcenie, nieregularne zarysy oraz sklerotyczna przebudowa w obrębie kości stępu - obraz RTG odpowiada zmianom w przebiegu neuroosteopatii Charcota zdiagnozowanej w badaniu MRI w fazie 0, co pozwoliło na uniknięcie jednoznacznej destrukcji kostnej i zniekształcenia stopy.



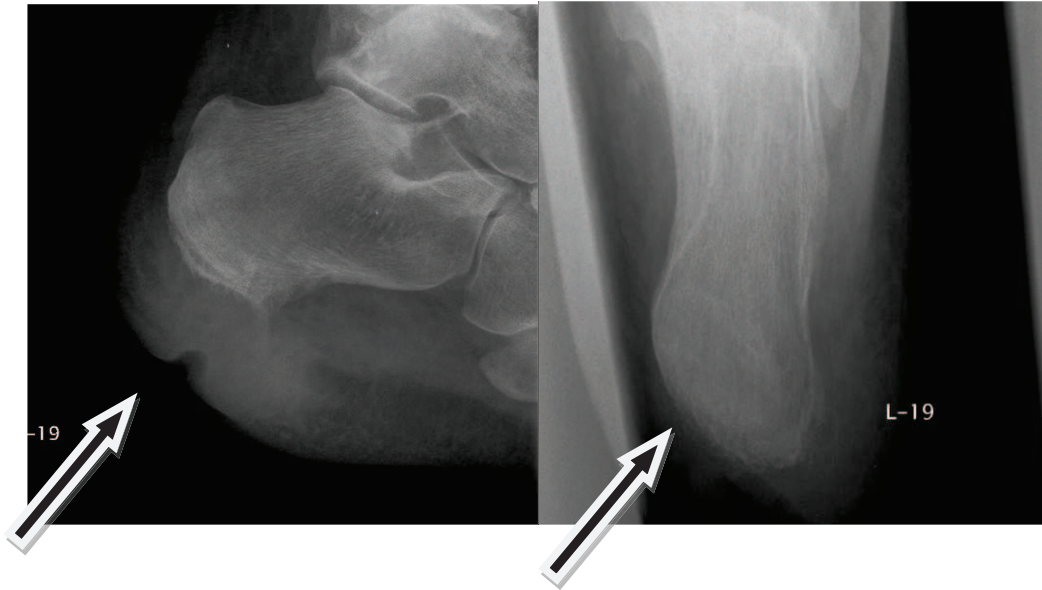
Ryc. 18 Badanie MR stopy - obrazy T1-zależny oraz w sekwencji STIR w płaszczyźnie strzałkowej. Neuroosteopatia Charcota w obrębie przodostopia – osteoliza poprzeczna (strzałki).



Ryc. 19 Zdjęcie RTG stopy w projekcji grzbietowo-podeszwowej i skośnej. Ubytek w obrębie tkanek miękkich na poziomie stawu MTP I. Rozrzedzenie struktury kostnej oraz nieostry zarys warstwy korowej głowy I kości śródstopia w przebiegu osteomyelitis (strzałki).



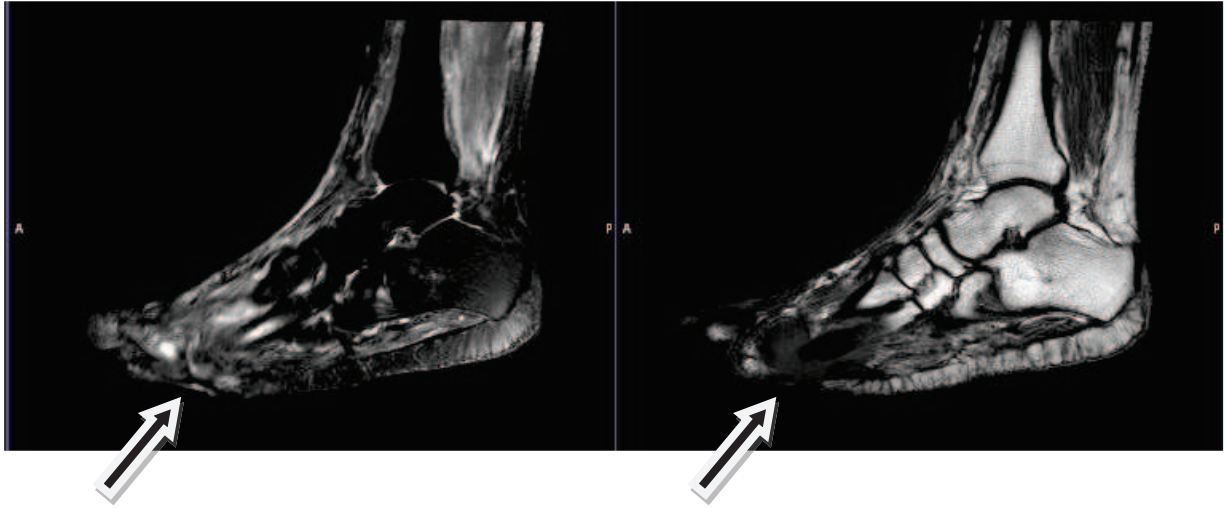
Ryc. 20 RTG stopy w projekcji grzbietowo-podeszwowej i skośnej. Znaczne pogrubienie cienia tkanek miękkich palca I. Osteoliza paliczka dystalnego pierwszego promienia. Obraz RTG odpowiada zmianom zapalnym w obrębie tkanek miękkich i struktur kostnych (strzałki).



Ryc. 21 Zdjęcie RTG kości piętowej w projekcji bocznej i osiowej. Ubytek w obrębie tkanek miękkich oraz nieregularność i nieostrość zarysów guza piętowego – zmiany w przebiegu zapalenia kości (strzałki).



Ryc. 22 Zdjęcia RTG stopy w projekcji grzbietowo-podeszwowej i skośnej. Stan po amputacji palca V i nasad dalszych III-V kości śródstopia. Podwichnięcie w stawie MTP II. Nieostre zarysy kostne kikutów III i IV kości śródstopia w przebiegu osteomyelitis (strzałki).



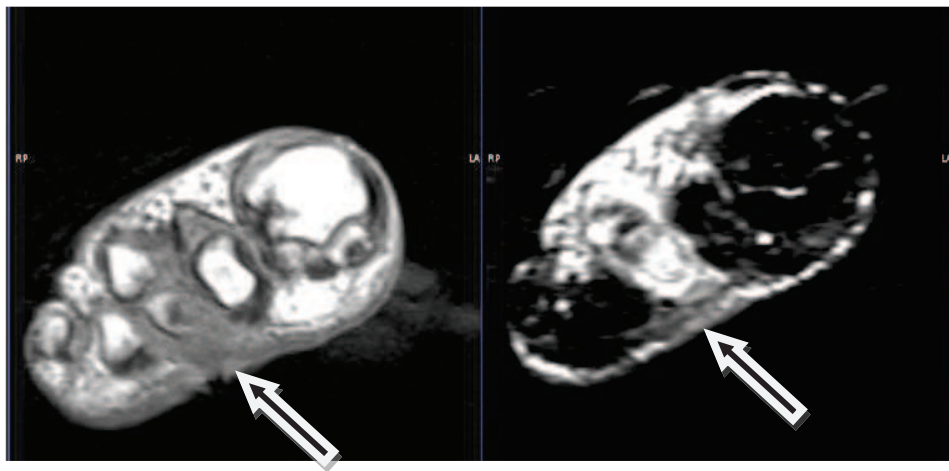
Ryc. 23 Badanie MR stopy – obrazy w sekwencji STIR oraz T1-zależny w płaszczyźnie strzałkowej. Owrzodzenie w obrębie przodostopia od strony podeszwowej oraz naciek zapalny tkanek miękkich i III kości śródstopia (strzałki).



Ryc. 24 Badanie MR stopy – obraz T1-zależny po dożylnym podaniu środka kontrastującego w płaszczyźnie strzałkowej. Owrzodzenie w obrębie przodostopia od strony podeszwowej oraz naciek zapalny tkanek miękkich i III kości śródstopia, niewielki zbiornik płynowy z brzeżnym wzmocnieniem, obraz MR przemawia za obecnością ropnia (strzałka).



Ryc.25 Badanie MR stopy - obrazy T1-zależny oraz w sekwencji STIR w płaszczyźnie strzałkowej. Owrzodzenie oraz naciek zapalny w obrębie tkanek miękkich i III kości śródstopia – obrazy w płaszczyźnie strzałkowej (strzałki).



Ryc. 26 Badanie MR stopy - obrazy T1-zależny oraz w sekwencji STIR w płaszczyźnie poprzecznej u pacjenta z ryciny 25. Owrzodzenie oraz naciek zapalny w obrębie tkanek miękkich oraz III kości śródstopia (strzałki).

3.1 CHARAKTERYSTYKA GRUPY BADANEJ – statystyka opisowa

Wiek pacjentów w poszczególnych grupach rozpoznania klinicznych nie różnił się znamienne i w grupie pacjentów z zapaleniem kości wynosił 50,79 lat, w grupie z rozpoznaniem neuroosteopatii Charcota 52,05 lat, natomiast w grupie z nakładaniem się obu procesów 52,64 lat ($p=0,4252$) (Tabela 4). We wszystkich trzech grupach pacjentów większość stanowili mężczyźni - w grupie pacjentów z CN współistniejącym z OM 92,86 %, w grupie pacjentów z OM 73,33 %, a w grupie z CN 64,29 %, jednak różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie. ($p=0.1002$) (Tabela 5)

W badanej populacji przeważali chorzy z cukrzycą typu 2, pomiędzy poszczególnymi grupami rozpoznania klinicznych nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic dotyczących typu cukrzycy ($p=0,8137$) (Tabela 6) oraz zastosowania insulinoaterapii ($p=0,4173$) (Tabela 7).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie czasu, jaki upłynął od rozpoznania cukrzycy ($p=0,8945$) (tabela 8) oraz parametrów wyrównania cukrzycy – w poszczególnych grupach HbA1c wynosiło odpowiednio: OM - 8,3, CN - 8,25, CN + OM 7,79 ($p=0,7009$) (tabela 9).

Średni wskaźnik masy ciała (BMI) był zbliżony w grupie pacjentów z neuroosteopatią Charcota oraz u chorych z osteomyelitis (28,93 kg/m² oraz 29,53 kg/m²) i nieco niższy w grupie pacjentów ze współistniejącymi zmianami – 27,4 kg/m². Różnice te nie były znamienne statystycznie ($p=0,7764$) (tabela 10).

Tabela 4. Średni wiek pacjentów w poszczególnych grupach ($p=0,4252$)

Rozpoznanie kliniczne	Liczba przypadków	Wiek średnia	Odch.std	Mediana
OM	15	50,79379	7,55525	52,45479
CN	28	52,05068	10,76354	52,28767
CN+OM	14	52,64423	9,89000	56,17945
Ogółem	57	51,86571	9,65978	53,13425

Tabela 5. Płeć pacjentów w poszczególnych grupach ($p=0,1002$)

Rozpoznanie kliniczne	Płeć męska	Płeć żeńska	Razem
OM	11 (73,33%)	4 (26,67%)	15
CN	18 (64,29%)	10 (35,71%)	28
CN+OM	13 (92,86%)	1 (7,14%)	14
Ogółem	42	15	57

Tabela 6. Typ cukrzycy w poszczególnych grupach ($p=0,8137$)

Rozpoznanie kliniczne	Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 2	Po przebytych zap. trzustki	Razem
OM	4(26,67%)	11(73,33%)	0(0%)	15
CN	7(25%)	20(71,43%)	1(3,57%)	28
CN+OM	3(21,43%)	11(78,57%)	0(0%)	14
Ogółem	14	42	1	57

Tabela 7. Zastosowanie insulinoterapii w poszczególnych grupach ($p=0,4173$)

Rozpoznanie kliniczne	Pacjenci leczeni insuliną	Pacjenci nie leczeni insuliną	Razem
OM	14(93,13%)	1(6,67%)	15
CN	26(92,86%)	2(7,14%)	28
CN+OM	14(100%)	0(0%)	14
Ogółem	54	3	57

Tabela 8. Czas od rozpoznania cukrzycy w poszczególnych grupach ($p=0,8945$)

Rozpoznanie kliniczne	Liczba przypadków	Czas trw. cukrzycy średnia	Odch.std	Mediana
OM	15	14,34557	13,11846	5,73699
CN	28	13,51057	9,77953	11,65890
CN+OM	14	12,86282	7,79739	10,33014
Ogółem	57	13,57121	10,17532	10,63562

Tabela 9. Średnia wartość HbA1C w poszczególnych grupach ($p=0,7009$)

Rozpoznanie kliniczne	Liczba przypadków	HbA1C średnia	Odch.std	Mediana
OM	4	8,300000	1,197219	8,150000
CN	21	8,254762	1,591115	8,200000
CN+OM	11	7,790000	1,228780	8,040000
Ogółem	36	8,117778	1,431689	8,100000

Tabela 10. Średnia wartość BMI w poszczególnych grupach ($p=0,7764$)

Rozpoznanie kliniczne	Liczba przypadków	BMI średnia	Odch.std	Mediana
OM	15	29,53063	4,022167	32,00097
CN	28	28,93290	5,266791	27,69745
CN+OM	14	27,40661	8,953445	28,78405
Ogółem	57	28,71532	6,054593	28,71972

Wykazano znamienne statystycznie różnice w zakresie średniego czasu, jaki upłynął od wystąpienia objawów do wykonania badania MR, który wynosił średnio 31,83 miesiąca w przypadku pacjentów z zapaleniem kości, 14,66 miesiąca w grupie CN + OM oraz 10,74 miesiąca u chorych z neuroosteopatią Charcota. ($p=0,0354$) (Tabela 11)

Tabela 11. Średni czas od wystąpienia objawów do wykonania badania w poszczególnych grupach ($p=0,0354$)

Rozpoznanie kliniczne	Liczba przypadków	Czas wystąpienia objawów średnia	Odch.std	Mediana
OM	12	31,83333	18,76086	38,00000
CN	27	10,74074	15,34875	4,00000
CN+OM	9	14,66667	17,05872	6,00000
Ogółem	48	16,75000	18,49037	6,00000

W analizowanej grupie dokonano również oceny funkcji nerek na podstawie danych z wywiadu oraz wyników badań laboratoryjnych i w większości przypadków stwierdzono prawidłowy eGFR – w 77,78 % przypadków w grupie osteomyelitis, w 73,91 % w grupie CN i w 83,33 % ze współistniejącymi obydwoma procesami, różnice nie były znamienne statystycznie ($p=0,7341$) (Tabela 12).

Cechy zaawansowanej niewydolności nerek wymagającej dializy lub przeszczepu nerki stwierdzano u 8,33 % pacjentów w grupie OM, oraz po 15,38 % w pozostałych dwóch grupach, różnice te nie były znamienne statystycznie ($p=0,8092$) (Tabela 13).

Tabela 12. Wyniki oznaczenia eGFR w poszczególnych grupach ($p=0,7341$)

Rozpoznanie kliniczne	eGFR nieprawidłowy	eGFR prawidłowy	Razem
OM	2 (22,22%)	7 (77,78%)	9
CN	6 (26,09%)	17 (73,91%)	23
CN+OM	2 (16,67%)	10 (83,33%)	12
Ogółem	10	34	44

Tabela 13. Zastosowanie dializy lub przeszczepu nerki w poszczególnych grupach ($p=0,8092$)

Rozpoznanie kliniczne	Dializa lub przeszczep nerki w wywiadzie	Brak dializy i przeszczepu nerki w wywiadzie	Razem
OM	1 (8,33%)	11 (91,67%)	12
CN	4 (15,38%)	22 (84,62%)	26
CN+OM	2 (15,38%)	11 (84,62%)	13
Ogółem	7	44	51

Nie we wszystkich przypadkach uzyskano dostęp do danych dotyczących różnicy temperatur stóp, niemniej najwyższą różnicę odnotowano w przypadku pacjentów z osteomyelitis (5 st. Celsjusza), nieco mniejszą w przypadku pacjentów z neuroosteopatią Charcota i osteomyelitis (3,36 st. Celsjusza), najniższą w grupie CN (2,48 st. Celsjusza).

Różnica była statystycznie znamienne. ($p=0,0490$) (Tabela 14)

Tabela 14. Średnia wartość różnicy temperatury stóp w poszczególnych grupach ($p=0,0490$)

Rozpoznanie kliniczne	Liczba przypadków	Różnica temperatury średnia	Odch.std	Mediana
OM	3	5,000000	0,916515	5,200000
CN	25	2,484000	1,704328	2,700000
CN+OM	11	3,363636	1,920559	2,800000
Ogółem	39	2,925641	1,836575	2,800000

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie wartości parametrów laboratoryjnych stanu zapalnego (leukocytozy, OB oraz CRP) w poszczególnych grupach pacjentów (wartości p wynosiły odpowiednio 0,4527, 0,5245 oraz 0,4819) (Tabele 15 - 17).

Tabela 15. Częstość występowania nieprawidłowej leukocytozy w poszczególnych grupach ($p=0,4527$)

Rozpoznanie kliniczne	Prawidłowa leukocytoza	Nieprawidłowa leukocytoza	Razem
OM	8 88,89%	1 11,11%	9
CN	23 (95,83%)	1 (4,17%)	24
CN+OM	10 (100,00%)	0 (0,00%)	10
Ogółem	41	2	43

Tabela 16. Średnia wartość OB w poszczególnych grupach ($p= 0,5245$)

Rozpoznanie kliniczne	Liczba przypadków	OB średnia	Odch.std	Mediana
OM	4	46,00000	38,39271	42,50000
CN	23	22,78261	11,94669	22,00000
CN+OM	13	29,15385	22,29666	20,00000
Ogółem	40	27,17500	19,89703	22,00000

Tabela 17. Średnia wartość CRP w poszczególnych grupach ($p= 0,4819$)

Rozpoznanie kliniczne	Liczba pacjentów	CRP średnia	Odch.std	Mediana
OM	8	14,78750	17,37489	8,400000
CN	23	11,86174	28,51722	6,000000
CN+OM	13	18,70000	24,12195	7,500000
Ogółem	44	14,41409	25,23217	6,550000

4. METODY

4.1 ZDJECIA RENTGENOWSKIE

W przypadku zmian w obrębie struktur kostnych przodostopia oraz środkowej części stopy wykonywano zdjęcia rentgenowskie objętej patologią stopy w minimum dwóch projekcjach (AP, skośnej i/lub bocznej). W przypadku zmian dotyczących stawu skokowo-goleniowego lub kości skokowej wykonywano zdjęcia rtg stawu skokowo-goleniowego w projekcji AP i bocznej. Zmiany dotyczące kości piętowej podlegały ocenie na zdjęciach RTG kości piętowej w projekcji bocznej i osiowej.

Na zdjęciach rentgenowskich analizie poddano obecność cech odwapnienia, sklerotyzacji, zmian wytwórczych na zarysach kostnych, obecność i lokalizację podwichnięć i zwichnięć, osteolizy poprzecznej, jak również liczbę stawów z cechami podwichnięć i zwichnięć oraz struktur kostnych o przerwanych zarysach warstwy korowej.

Kryteria oceny zdjęć RTG:

Odwapnienie struktur kostnych +/-

Sklerotyzacja struktur kostnych +/-

Zmiany wytwórcze na zarysach kostnych +/-

Osteoliza poprzeczna +/-

Przemieszczenie w stawach stępowo-śródstopnych i/lub stawach stępu +/-

Przemieszczenie w stawach MTP +/-

Liczba stawów przemieszczonych 0/1/2/>2

Liczba struktur kostnych o przerwanych zarysach 0/1/2/>2

4.2 TOMOGRAFIA REZONANSU MAGNETYCZNEGO

Badania MR wykonywano na aparatach Picker Eclipse 1,5 T - 26 badań oraz Philips Achieva 3,0 T – 31 badań. Ocenie poddawano obrazy T1-zależne, T2-zależne oraz w sekwencji z wytłumieniem sygnału tkanki tłuszczowej STIR w płaszczyźnie poprzecznej, czołowej i strzałkowej w warstwach grubości do 4 mm. W przypadku 11 pacjentów w trakcie badania MR zdecydowano o dożylnym podaniu gadolinowego środka kontrastującego i uzyskano obrazy T1-zależne oraz T1-zależne z wytłumieniem sygnału tkanki tłuszczowej w trzech płaszczyznach.

W badaniu MR oceniano zmiany w obrębie tkanek miękkich takie jak: cechy obrzęku tkanek miękkich - podwyższenie sygnału w sekwencji STIR i obniżenie w obrazach T1-zależnych, obecność wysięku w pochewkach ścięgien i stawach, zbiorników płynowych w tkankach miękkich, widocznego owrzodzenia lub nacieku tkanki podskórnej.

W obrębie struktur kostno-stawowych oceniano liczbę kości z cechami obrzęku szpiku kostnego, obecność złamań, torbieli podchrzęstnych, nadżerek w obrębie powierzchni stawowych, obrzęku szpiku ograniczonego do warstwy podchrzęstnej, wolnych fragmentów kostnych, podwichnięć/zwichnięć w obrębie stawów oraz ciągłość pomiędzy zmianami w obrębie struktur kostnych i owrzodzeniem lub naciekiem w tkankach miękkich.

KRYTERIA OCENY BADAŃ MR

Zmiany w obrębie tkanek miękkich

Obniżenie sygnału tkanek miękkich w obrazach T1-zależnych +/-

Podwyższenie sygnału tkanek miękkich w sekwencji STIR +/-

Wysięk w pochewkach ścięgien +/-

Zbiorniki płynowe w tkankach miękkich +/-

Owrzodzenie/naciek zapalny tkanki podskórnej +/-

Wysięk w stawach +/-

Zmiany w obrębie struktur kostnych

Złamania +/-

Podwichnięcia i zwichnięcia +/-

Nadżerki na krawędziach powierzchni stawowych +/-

Torbiele podchrzęstne +/-

Obecność wolnych fragmentów kostnych +/-

Obrzęk szpiku kostnego ograniczony do warstwy podchrzęstnej +/-

Ciągłość zmian w tkankach miękkich ze zmianami kostnymi +/-

Liczba struktur kostnych z cechami obrzęku szpiku 0-28

4.3 Analiza właściwości dyskryminacyjnych przyjętych kryteriów oceny badań obrazowych w różnicowaniu zmian kostnych charakterystycznych dla neuroosteoartropatii Charcota przy pomocy krzywych ROC (Receiver Operating Characteristic)

Na podstawie analizy otrzymanych wyników badań RTG i MRI opracowano skalę punktową obejmującą cechy, pod względem których badane grupy różniły się statystycznie.

Poszczególnym objawom ocenianym w badaniach RTG i MR przypisano wartości liczbowe (Tabela 18 i Tabela 19), których suma obliczona dla każdego przypadku została wykorzystana do wykreślenia krzywych ROC (Receiver Operating Characteristic). Następnie dokładność diagnostyczną przyjętych kryteriów w różnicowaniu zmian kostnych charakterystycznych dla neuroosteoartropatii Charcota oceniono za pomocą analizy pola pod krzywą AUC (area under curve).

W skali ujęto następujące objawy występujące w badaniach RTG:

- przemieszczenie w stawach stępowo-śródstopnych i/lub stawach stępu
- przemieszczenie w stawach MTP
- osteoliza poprzeczna
- liczba stawów z cechami podwichnięć/zwichnięć
- liczba struktur kostnych o przerwanych zarysach

oraz następujące objawy występujące w badaniach MRI:

- podwyższenie sygnału tkanek miękkich w sekwencji STIR

-obniżenie sygnału tkanek miękkich w obrazach T1-zależnych

-zbiorniki płynowe w tkankach miękkich

-owrzodzenie/naciek zapalny tkanki podskórnej

-łączność owrzodzenia/nacieku zapalnego w tkankach miękkich ze zmianami w strukturach kostnych

-złamania

-podwichnięcia i zwichnięcia

-liczba struktur kostnych objętych obrzękiem

Tabela 18. Skala punktowa obejmująca cechy widoczne na zdjęciach RTG charakterystyczne dla neuroosteoartropatii Charcota

OBJAW	LICZBA PUNKTÓW
PRZEMIESZCZENIA W ST. STĘPOWO-ŚRÓDST. I ST. STĘPU	obecne 1 / brak 0
PRZEMIESZCZENIA W STAWACH MTP	obecne 0 / brak 1
OSTEOLIZA POPRZECZNA	obecne 1 / brak 0
LICZBA STAWÓW PRZEMIESZCZONYCH 0	0
LICZBA STAWÓW PRZEMIESZCZONYCH 1	1
LICZBA STAWÓW PRZEMIESZCZONYCH 2	2

LICZBA STAWÓW PRZEMIESZCZONYCH POWYŻEJ 2	3
LICZBA KOŚCI O PRZERWANYCH ZARYSACH 0	0
LICZBA KOŚCI O PRZERWANYCH ZARYSACH 1	1
LICZBA KOŚCI O PRZERWANYCH ZARYSACH 2	2
LICZBA KOŚCI O PRZERWANYCH ZARYSACH POWYŻEJ 2	3

Tabela 19. Skala punktowa obejmująca cechy widoczne w badaniach MRI charakterystyczne dla neuroosteoartropatii Charcota

OBJAW	LICZBA PUNKTÓW
PODWYŻSZENIE SYGNAŁU TKANEK MIĘKKICH w STIR	obecne 0 / brak 1
OBNIŻENIE SYGNAŁU TKANEK MIĘKKICH w T1	obecne 0 / brak 1
ZBIORNIKI PŁYNOWE W TK. MIĘKKICH	obecne 0 / brak 1
OWRZODZENIE/NACIEK ZAP. TKANKI PODSKÓRNEJ	obecne 0 / brak 1
ŁĄCZN. ZM W TK. MIĘKKICH I W STR. KOSTNYCH	obecna 0 / brak 1
ZŁAMANIA	obecne 1 / brak 0
PODWICHNIĘCIA I ZWICHNIĘCIA	obecne 1 / brak 0
LICZBA STRUKTUR KOSTNYCH Z CECHAMI OBRZĘKU	0 – 28

4.4 Metody statystyczne

Wszystkie obliczenia wykonano za pomocą arkusza kalkulacyjnego Microsoft Excel wersja 2007 oraz pakietu statystycznego StatSoft Inc. Statistica wersja 10. W opisie statystycznym danych ilościowych posłużono się klasycznymi miarami położenia jak średnia arytmetyczna i mediana, oraz odchyleniem standardowym i rozstępem międzykwartylowym jako miarami zmienności. Normalność rozkładu zmiennych i równość wariancji badanej cechy w grupach badano odpowiednio testem W Shapiro-Wilka i testem równości wariancji. Przy porównaniu

dwóch grup dla danych ilościowych posłużono się testem t-Studenta dla danych parametrycznych o rozkładzie normalnym i jednorodnych wariancjach oraz testem U Manna-Whitneya w wypadku niestwierdzenia spełnienia powyższych założeń. W analizie porównawczej większej ilości grup dla danych nieparametrycznych wykorzystano test Kruskala-Wallisa wraz z testem porównań wielokrotnych post hoc (test Dunna), jako nieparametryczny odpowiednik ANOVA. W celu oceny siły, kierunku i istotności powiązania zmiennych posłużono się współczynnikiem korelacji liniowej Pearsona, a dla danych nieparametrycznych współczynnikiem korelacji rang Spearmana. Aby ocenić statystyczną istotność różnic danych nieparametrycznych jakościowych zbudowano tabele kontyngencji dla porównywanych zmiennych i zastosowano testy chi-kwadrat. W zależności od liczebności próbek oraz liczebności oczekiwanych zastosowano test chi-kwadrat Pearsona, metodę najwyższej wiarygodności, test z poprawką Yatesa lub dokładny test Fishera. W celu ustalenia optymalnej wartości progu odcięcia cech ciągłych zastosowano analizę ROC (receiver operating characteristic) z wyznaczeniem przebiegu krzywych oraz obliczeniem pola pod krzywą (AUC). W celu wyznaczenia optymalnej wartości progu dodatkowo posłużono się diagramami czułości i swoistości jako funkcji progu odcięcia. W ogólnej ocenie wiarygodności badań dodatkowych posłużono się miarami czułości, swoistości, wartości predykcji pozytywnej i negatywnej badania. We wszystkich testach statystycznych za poziom statystycznej istotności różnic przyjęto $p < 0,05$.

5. WYNIKI

5.1 WYNIKI OCENY ZDJEĆ RENTGENOWSKICH

Ocenie poddano 43 badania RTG - 10 wykonanych u chorych z osteomyelitis, 21 u osób z neuroosteoartropatią Charcota i 12 w przypadkach obecności obu typów zmian.

Cechy odwapnienia struktur kostnych stwierdzano zaledwie u 2 pacjentów z zapaleniem kości (20 %), u 13 z CN (61,90 %) i u 6 osób (50 %) z nakładającymi się obydwoma procesami. Różnice te nie były znamienne statystycznie ($p=0.0807$) (Tabela 20). Cechy sklerotyzacji struktur kostnych widoczne były w przypadku 4 chorych z ostitis (40 %), 11 z artropatią neurogenną (52,38 %) oraz 7 pacjentów z grupy CN + OM (58,33 %) – różnice te nie były znamienne statystycznie. ($p=0.6832$) (Tabela 21). Nie stwierdzono również istotnych różnic w częstości występowania zmian wytwórczych na zarysach kostnych w poszczególnych grupach pacjentów ($p=0.9600$). (Tabela 22)

Tabela 20. Częstość występowania odwapnienia w poszczególnych grupach ($p=0.0807$)

ROZPOZNANIE KLINICZNE	ODWAPNIENIE OBECNE	ODWAPNIENIE BRAK	RAZEM
OM	2 (20%)	8(80 %)	10
CN	13(61,90%)	8(38,10%)	21
CN+OM	6(50,00%)	6(50,00%)	12
Ogółem	21	22	43

Tabela 21. Częstość występowania sklerotyzacji struktur kostnych w poszczególnych grupach ($p=0.6832$)

ROZPOZNANIE KLINICZNE	SKLEROTYZACJA BRAK	SKLEROTYZACJA OBECNA	RAZEM
OM	6 (60,00%)	4 (40,00%)	10
CN	10 (47,62%)	11 (52,38%)	21
CN+OM	5 (41,67%)	7 (58,33%)	12
Ogółem	21	22	43

Tabela 22. Częstość występowania zmian wytwórczych na zarysach kostnych w poszczególnych grupach ($p=0.9600$)

ROZPOZNANIE KLINICZNE	ZMIANY WYTWÓRCZE OBECNE	ZMIANY WYTWÓRCZE NIEOBECNE	Razem
OM	7 (70,00%)	3 (30,00%)	10
CN	15 (71,43%)	6 (28,57%)	21
CN+OM	8 (66,67%)	4 (33,33%)	12
Ogółem	30	13	43

Wykazano znamienne statystycznie różnice w zakresie liczby przemieszczonych stawów ($p=0.0394$) (Tabela 23) . W przypadku pacjentów z osteomyelitis podwichnięć i zwichnięć było najmniej, u chorych z neuroosteopatią Charcota występowały one z większą częstością, a w przypadku współistniejących obu procesów liczne podwinięcia i zwichnięcia widoczne były najczęściej. Brak przemieszczeń widocznych w badaniach RTG stwierdzono u 4 chorych z grupy OM (40%), 8 z CN (38,10%) i w 2 przypadkach z grupy CN + OM (16,67%). Przemieszczenie w jednym stawie widoczne było w przypadku 4 osób z osteomyelitis (40%) oraz u 2 pacjentów ze stopą Charcota (9,52 %), takich przypadków nie zaobserwowano w grupie CN + OM. Przemieszczenia w obrębie 2 stawów stwierdzono u jednego pacjenta z grupy CN (4,76%) i u jednego z grupy CN + OM (8,33%), natomiast w grupie OM takich przypadków nie było. Przemieszczenia w licznych stawach (>2) stwierdzano u 2 pacjentów z grupy osteomyelitis (20%) , u 10 chorych ze stopą Charcota (47,62%) oraz u 9 z grupy CN + OM (75%).

Stwierdzono również istotne statystycznie różnice w zakresie lokalizacji przemieszczeń w stawach - w grupie pacjentów z osteomyelitis przemieszczenia w stawach stępu nie występowały, natomiast przemieszczenia w stawach śródstopno-paliczkowych występowały znacznie częściej niż w pozostałych grupach – u 6 pacjentów (60%), w pozostałych dwóch grupach przemieszczenia w stawach MTP stwierdzano natomiast u pojedynczych pacjentów, co stanowiło odpowiednio 4,76 % oraz 8,33 %. Różnica była znamienne statystycznie ($p=0.0016$) (Tabela 24).

Tymczasem przemieszczenia w stawach stępu były widoczne u przeważającej części pacjentów z osteomyelitis nakładającym się na artropatię neurogenną (83,33%) i pacjentów z grupy CN (61,90%) - różnice w poszczególnych grupach chorych były znamienne statystycznie ($p=0,000$) (Tabela 25).

Tabela 23. Częstość występowania przemieszczeń w obrębie stawów w poszczególnych grupach ($p= 0.0394$)

ROZPOZNANIE KLINICZNE	LICZBA STAWÓW PRZEMIESZ- CZONYCH 0	LICZBA STAWÓW PRZEMIESZ- CZONYCH 1	LICZBA STAWÓW PRZEMIESZ- CZONYCH 2	LICZBA STAWÓW PRZEMIESZ- CZONYCH >2	Razem
OM	4 (40,00%)	4 (40,00%)	0 (0,00%)	2 (0,00%)	10
CN	8 (38,10%)	2 (9,52%)	1 (4,76%)	10 (47,62%)	21
CN+OM	2 (16,67%)	0 (0,00%)	1 (8,33%)	9 (75,00%)	12
Ogółem	14	6	2	21	43

Tabela 24. Częstość występowania przemieszczeń w stawach MTP ($p=0.0016$)

ROZPOZNANIE KLINICZNE	MTP PRZEMIESZCZENIE OBECNE	MTP PRZEMIESZCZENIE NIEOBECNE	RAZEM
OM	6 (60,00%)	4 (40,00%)	10
CN	1 (4,76%)	20 (95,24%)	21
CN+OM	1 (8,33%)	11 (91,67%)	12
Ogółem	8	35	43

Tabela 25. Częstość występowania przemieszczeń w stawach stępu ($p=0.000$)

ROZPOZNANIE KLINICZNE	STAWY STĘPU - PRZEMIESZCZENIE	STAWY STĘPU - BRAK PRZEMIESZCZEŃ	RAZEM
OM	10 (100,00%)	0 0,00%	10
CN	8 (38,10%)	13 (61,90%)	21
CN+OM	2 (16,67%)	10 (83,33%)	12
Ogółem	20	23	43

Stwierdzono istotne statystycznie różnice w zakresie liczby kości o przerwanych zarysach warstwy korowej ($p=0,0105$) - w grupie pacjentów z osteomyelitis w 5 przypadkach (50 %) nie uwidoczniło struktur kostnych o przerwanych zarysach, co w grupie chorych z neuroosteoartropatią Charcota dotyczyło to 4 osób (20%), natomiast w grupie CN +OM takich przypadków nie stwierdzono. Przerwanie zarysów jednej struktury kostnej wykazano u 2 chorych z grupy CN (10%) i jednego pacjenta z grupy CN +OM (8,33%), natomiast w grupie z osteomyelitis takich przypadków nie było. Dwie struktury kostne o przerwanych zarysach stwierdzono u 2 pacjentów z grupy OM (20%) oraz u 3 z grupy CN (15%), nie zaobserwowano natomiast takich przypadków w grupie CN + OM. Przerwanie zarysów licznych struktur kostnych stwierdzano u 3 pacjentów z grupy osteomyelitis (30%), 11 z grupy CN (55%) oraz 11 z grupy CN + OM (91,67%) (Tabela 26)

Tabela 26. Liczba struktur kostnych o przerwanych zarysach warstwy korowej ($p=0,0105$)

ROZPOZNANIE KLINICZNE	LICZBA K. O	LICZBA K. O	LICZBA K. O	LICZBA K. O	Razem
	PRZERWANYCH ZARYSACH 0	PRZERWANYCH ZARYSACH 1	PRZERWANYCH ZARYSACH 2	PRZERWANYCH ZARYSACH >2	
OM	5 (50,00%)	0 (0,00%)	2 (20,00%)	3 (30,00%)	10
CN	4 (20,00%)	2 (10,00%)	3 (15,00%)	11 (55,00%)	20
CN+OM	0 (0,00%)	1 (8,33%)	0 (0,00%)	11 (91,67%)	12
Ogółem	9	3	5	25	42

Cechy osteolizy poprzecznej stwierdzono w przypadku 8 pacjentów z grupy CN (40 %) oraz u 3 chorych z neuroosteopatią Charcota i osteomyelitis (25%), nie występowała ona natomiast w grupie pacjentów z izolowanym zapaleniem kości. Różnica ta była znamienne statystycznie. ($p=0.0194$) (Tabela 27).

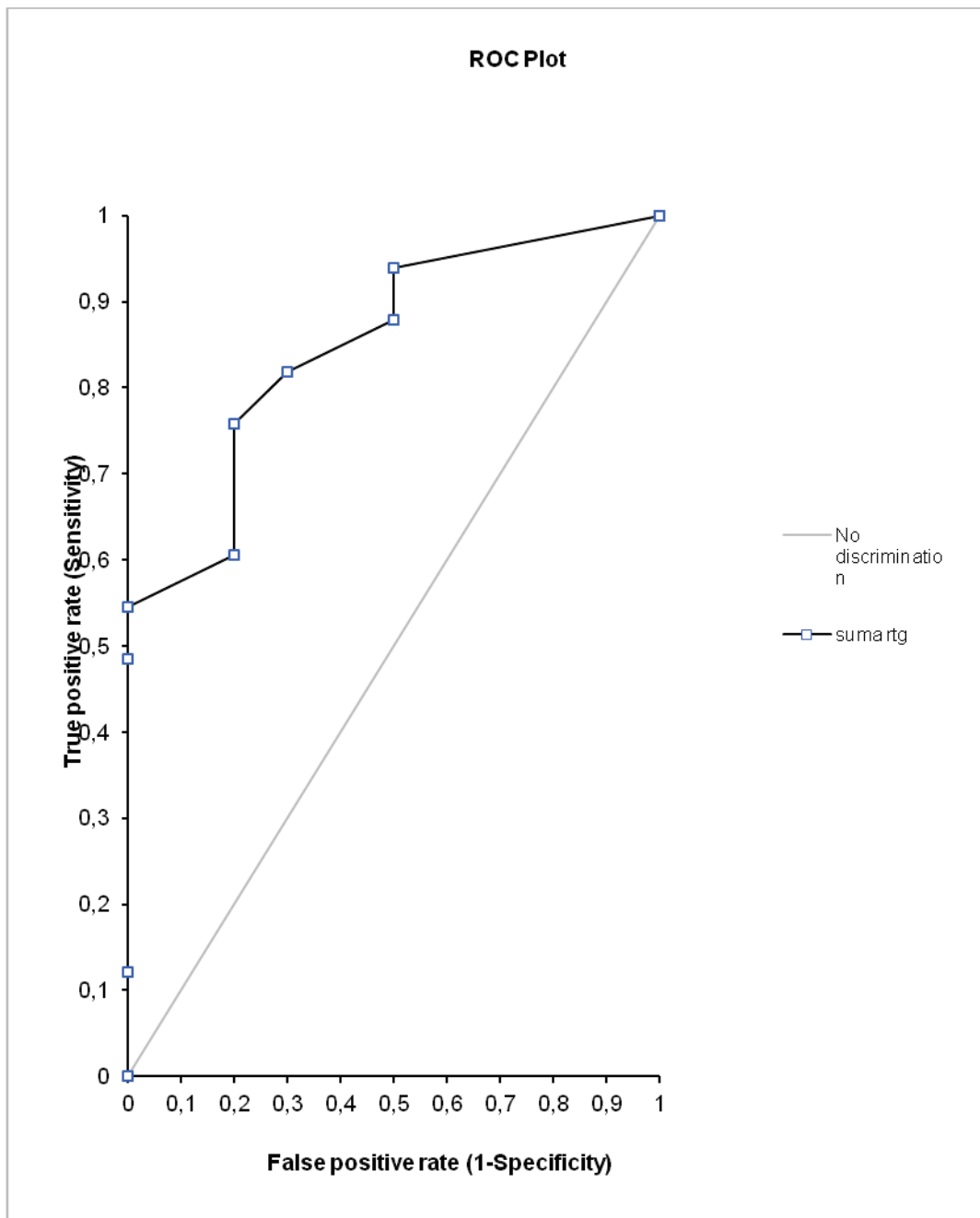
Tabela 27. Częstość występowania osteolizy poprzecznej w poszczególnych grupach ($p=0,0194$)

ROZPOZNANIE KLINICZNE	OSTEOLIZA POPRZECZNA NIEOBECNA	OSTEOLIZA POPRZECZNA OBECNA	RAZEM
OM	10 (100,00%)	0 (0,00%)	10
CN	12 (60,00%)	8 (40,00%)	20
CN+OM	9 (75,00%)	3 (25,00%)	12
Ogółem	31	11	42

5.1.1 Wyniki analizy właściwości dyskryminacyjnych przyjętych kryteriów oceny badań RTG w różnicowaniu zmian kostnych w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej przy pomocy krzywej ROC

Na podstawie analizy otrzymanych wyników badań RTG opracowano skalę punktową obejmującą cechy charakterystyczne dla neuroosteoartropatii Charcota. Łączny wskaźnik zmian w badaniach RTG uzyskano poprzez zsumowanie oceny wybranych objawów: obecności przemieszczeń w stawach stępowo-śródstopnych i stawach stępu, przemieszczeń w stawach MTP, osteolizy poprzecznej, liczby stawów z cechami podwichnięć/zwichnięć oraz liczby struktur kostnych o przerwanych zarysach.

Dokładność diagnostyczna przyjętych kryteriów oceny badań RTG różnicujących grupę pacjentów z rozpoznaniem artropatii Charcota (grupa CN oraz grupa CN + OM versus grupa OM) mierzona była za pomocą pola pod krzywą AUC (area under curve), które wynosiło 0,85 ($p < 0,0001$). Punkt odcięcia na poziomie 5 pozwalał na rozpoznanie artropatii Charcota w badanej populacji z czułością 76 % i swoistością 80 %.



Rycina 16. Krzywa ROC przedstawiająca dokładność diagnostyczną skali oceny badań RTG w rozpoznawaniu neuroosteoartropatii Charcota. $AUC = 0,85$ ($p < 0,0001$).

5.2 WYNIKI OCENY BADAŃ MR

Ocenie poddano 57 badań MR - 15 wykonanych u pacjentów z rozpoznaniem osteomyelitis, 28 u chorych z neuroosteoartropatią Charcota i 14 w przypadkach obecności obu typów zmian.

5.2.1 Zmiany w obrębie tkanek miękkich

W większości ocenionych badań MR u pacjentów ze wszystkich trzech grup rozpoznań klinicznych wykazano objawy obrzęku tkanek miękkich pod postacią podwyższenia intensywności sygnału w sekwencji STIR oraz obniżenia intensywności sygnału w obrazach T1-zależnych, niemniej prawidłowy sygnał tkanek miękkich zaobserwowano na obrazach w sekwencji STIR u 7 pacjentów z grupy CN (25%) oraz u jednego chorego z grupy CN +OM (7,14 %), natomiast w grupie OM takiego przypadku nie zaobserwowano. Prawidłowy sygnał w obrazach T1-zależnych uwidoczniono w 9 przypadkach w grupie CN (32,14%), w dwóch pozostałych grupach takiego obrazu nie było (tabela 28 i tabela 29). Różnice te były znamienne statystycznie ($p=0,0007$ dla obrazów T1-zależnych oraz $p=0,0230$ dla obrazów w sekwencji STIR).

Tabela 28. Częstość występowania podwyższonego sygnału w sekwencji STIR ($p=0,0230$)

ROZPOZNANIE KLINICZNE	PODW. SYGN.	PODW. SYGN.	RAZEM
	TK. MIĘKK. STIR OBECNE	TK. MIĘKK. STIR NIEOBECNE	
OM	15 (100,00%)	0 (0,00%)	15
CN	21 (75,00%)	7 (25,00%)	28
CN+OM	13 (92,86%)	1 (7,14%)	14
Ogółem	49	8	57

Tabela 29. Częstość występowania obniżonego sygnału w obrazach T1-zależnych ($p=0,0007$)

ROZPOZNANIE KLINICZNE	OBNIŻENIE SYGNAŁU	OBNIŻENIE SYGNAŁU	RAZEM
	TK.MIĘKKICHT1 OBECNE	TK.MIĘKKICHT1 NIEOBECNE	
OM	15 (100,00%)	0 (0,00%)	15
CN	19 (67,86%)	9 (32,14%)	28
CN+OM	14 (100,00%)	0 (0,00%)	14
Ogółem	48	9	57

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania wysięku w obrębie pochewek ścięgien ($p=0,1647$) oraz wysięku w obrębie stawów ($p=0,2769$) (Tabele 30 i 31).

Tabela 30. Częstość występowania wysięku w pochewkach ścięgien ($p=0,1647$)

ROZPOZNANIE KLINICZNE	WYSIĘK POCH. ŚCIĘGIEN NIEOBECNY	WYSIĘK POCH. ŚCIĘGIEN OBECNY	RAZEM
	OM	14 (93,33%)	
CN	20 (71,43%)	8 (28,57%)	28
CN+OM	10 (71,43%)	4 (28,57%)	14
Ogółem	44	13	57

Tabela 31. Częstość występowania wysięku w stawach ($p=0,2769$)

ROZPOZNANIE KLINICZNE	WYSIĘK W STAWACH NIEOBECNY	WYSIĘK W STAWACH OBECNY	RAZEM
OM	10 (66,67%)	5 (33,33%)	15
CN	21 (75,00%)	7 (25,00%)	28
CN+OM	7 (50,00%)	7 (50,00%)	14
Ogółem	38	19	57

Zaobserwowano istotne statystycznie różnice w zakresie częstości występowania owrzodzeń/nacieku zapalnego tkanki podskórnej ($p=0,0000$), zbiorników płynowych w obrębie tkanek miękkich ($p=0,0015$) oraz łączności zmian w tkankach miękkich z obszarami obrzęku struktur kostnych ($p=0,0000$) – objawy te występowały częściej w przypadku pacjentów ze zmianami zapalnymi – owrzodzenie/naciek zapalny tkanki podskórnej stwierdzono u 14 pacjentów z grupy ostitis (93,33%), u 10 z grupy CN + OM (71,43 %) i jedynie u 3 z grupy CN (10,71%). Obecność zbiorników płynowych w tkankach miękkich stwierdzono u 5 chorych z zapaleniem kości (33,33%), u 9 pacjentów z grupy CN +OM (64,29%) i u 3 z grupy CN (10,71%). Łączność zmian zapalnych w obrębie tkanek miękkich ze zmianami w strukturach kostnych stwierdzono u 15 chorych z ostitis (100%), 2 z grupy CN (7,14%) oraz u 9 z rozpoznaniem CN + OM (64,29%) (Tabele 32 - 34).

Tabela 32. Częstość występowania owrzodzenia/nacieku zapalnego w tk. podskórnej ($p=0,0000$)

ROZPOZNANIE KLINICZNE	OWRZ./NACIEK W TK. PODSK. OBECNE	OWRZ./NACIEK W TK. PODSK. NIEOBECNE	RAZEM
OM	14 (93,33%)	1 (6,67%)	15
CN	3 (10,71%)	25 (89,29%)	28
CN+OM	10 (71,43%)	4 (28,57%)	14
Ogółem	27	30	57

Tabela 33. Częstość występowania zbiorników płynowych w tkankach miękkich ($p=0.0015$)

ROZPOZNANIE KLINICZNE	ZBIORNIKI PŁYNOWE W TK. MIĘKKICH NIEOBECNE	ZBIORNIKI PŁYNOWE W TK. MIĘKKICH OBECNE	RAZEM
OM	10 (66,67%)	5 (33,33%)	15
CN	25 (89,29%)	3 (10,71%)	28
CN+OM	5 (35,71%)	9 (64,29%)	14
Ogółem	40	17	57

Tabela 34. Częstość występowania łączności owrzodzenia/ nacieku zapalnego tkanki podskórnej ze zmianami w strukturach kostnych (p= 0,0000)

ROZPOZNANIE KLINICZNE	ŁĄCZN.OWRZODZENIA ZE ZM. W STR. KOSTNYCH OBECNA	ŁĄCZN.OWRZODZENIA ZE ZM. W STR. KOSTNYCH NIEOBECNA	RAZEM
	OM	15 (100,00%)	
CN	2 (7,14%)	26 (92,86%)	28
CN+OM	9 (64,29%)	5 (35,71%)	14
Ogółem	26	31	57

5.2.2 Zmiany w obrębie struktur kostnych

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania okołostawowych zmian sygnału szpiku (ograniczonych do warstwy podchrzęstnej kości) (p=0,282) , choć występowały one częściej w przypadku pacjentów z izolowaną neuroosteoartropatią Charcota (Tabela 35).

Tabela 35. Częstość występowania okołostawowych, podchrzęstnych zmian sygnału szpiku ($p=0,282$)

ROZPOZNANIE KLINICZNE	ZMIANY SYGN SZPIKU OKOŁOSTAWOWE	ZMIANY SYGN SZPIKU UOGÓLNIONE	RAZEM
OM	2 (13,33%)	13 (86,67%)	15
CN	9 (32,14%)	19 (67,86%)	28
CN+OM	1 (7,14%)	13 (92,86%)	14
Ogółem	12	45	57

Obecność złamań stwierdzono u wszystkich pacjentów z artropatią Charcota współistniejącą z ostitis oraz u 17 z rozpoznaniem CN (60,71%), nie uwidoczniło ich natomiast w grupie z izolowanym ostitis ($p=0,000$) (Tabela 36).

Obecność podwichnięć i zwichnięć identyfikowano najczęściej u pacjentów z artropatią Charcota i zapaleniem kości – w 12 przypadkach (85,71 %), w grupie chorych z CN w 12 przypadkach (42,86 %) , a z najmniejszą częstością w przypadku ostitis – w 4 badaniach, co stanowiło 26,67% – różnica była znamienna statystycznie ($p=0,0026$) (Tabela 37).

Tabela 36. Częstość występowania złamań ($p=0,000$)

ROZPOZNANIE KLINICZNE	ZŁAMANIA NIEOBECNE	ZŁAMANIA OBECNE	RAZEM
OM	15 (100,00%)	0 (0,00%)	15
CN	11 (39,29%)	17 (60,71%)	28
CN+OM	0 (0,00%)	14 (100,00%)	14
Ogółem	26	31	57

Tabela 37. Częstość występowania podwichnięć i zwichnięć ($p=0,0026$)

ROZPOZNANIE KLINICZNE	PODWI CHNIĘCIA ZWICHNIĘCIA OBECNE	PODWI CHNIĘCIA ZWICHNIĘCIA NIEOBECNE	RAZEM
OM	4 (26,67%)	11 (73,33%)	15
CN	12 (42,86%)	16 (57,14%)	28
CN+OM	12 (85,71%)	2 (14,29%)	14
Ogółem	28	29	57

Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy poszczególnymi grupami w częstości występowania torbieli podchrzęstnych w obrębie struktur kostnych, nadżerek na ich krawędziach, jak również częstości występowania wolnych fragmentów kostnych (odpowiednio $p = 0,2250$, $p = 0,7190$, $p = 0,0709$) (Tabele 38 – 40).

Tabela 38. Częstość występowania torbieli podchrzęstnych ($p = 0,2250$)

ROZPOZNANIE KLINICZNE	TORBIELE NIEOBECNE	TORBIELE OBECNE	RAZEM
OM	5 (33,33%)	10 (66,67%)	15
CN	15 (53,57%)	13 (46,43%)	28
CN+OM	9 (64,29%)	5 (35,71%)	14
Ogół	29	28	57

Tabela 39. Częstość występowania nadżerek na zarysach kostnych ($p=0,7190$)

ROZPOZNANIE KLINICZNE	NADŻERKI NIEOBECNE	NADŻERKI OBECNE	RAZEM
OM	5 (33,33%)	10 (66,67%)	15
CN	9 (32,14%)	19 (67,86%)	28
CN+OM	3 (21,43%)	11 (78,57%)	14
Ogółem	17	40	57

Tabela 40. Częstość występowania wolnych fragmentów kostnych ($p=0,0709$)

ROZPOZNANIE KLINICZNE	WOLNE FRAGMENTY NIEOBECNE	WOLNE FRAGMENTY OBECNE	RAZEM
OM	8 (53,33%)	7 (46,67%)	15
CN	11 (39,29%)	17 (60,71%)	28
CN+OM	2 (14,29%)	12 (85,71%)	14
Ogółem	21	36	57

Liczba struktur kostnych objętych obrzękiem różniła się znacząco ($p=0.0103$) pomiędzy poszczególnymi grupami - w przypadku chorych z artropatią Charcota współistniejącą z ostitis średnia liczba struktur kostnych objętych obrzękiem wynosiła 8,07, w grupie z artropatią Charcota 6,25, natomiast u pacjentów z izolowanym ostitis 4,13 (Tabela 41).

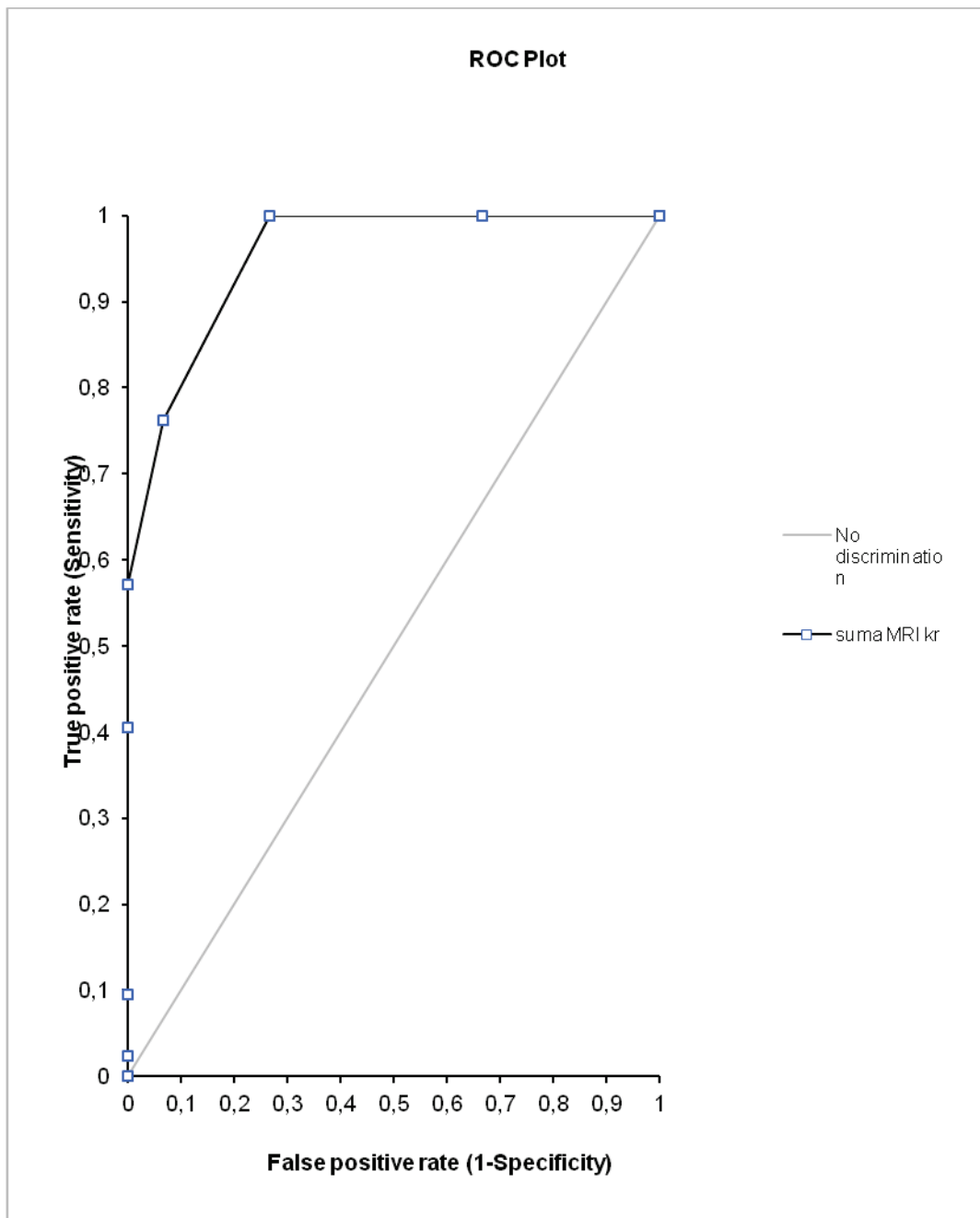
Tabela 41. Liczba struktur kostnych objętych obrzękiem szpiku ($p=0.0103$)

ROZPOZNANIE KLINICZNE	LICZBA KOŚCI O PODWYŻSZONYM SYGNALE SZPIKU W STIR I OBNIŻONYM W OBRAZACH T1-ZALEŻNYCH		
	Liczba przypadków	Średnia	Odch.std
OM	15	4,133333	1,767430
CN	28	6,250000	3,261731
CN+OM	14	8,071429	3,540193
Ogółem	57	6,140351	3,291974

5.2.3 Wyniki analizy właściwości dyskryminacyjnych przyjętych kryteriów oceny badań MRI w różnicowaniu zmian kostnych w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej przy pomocy krzywej ROC

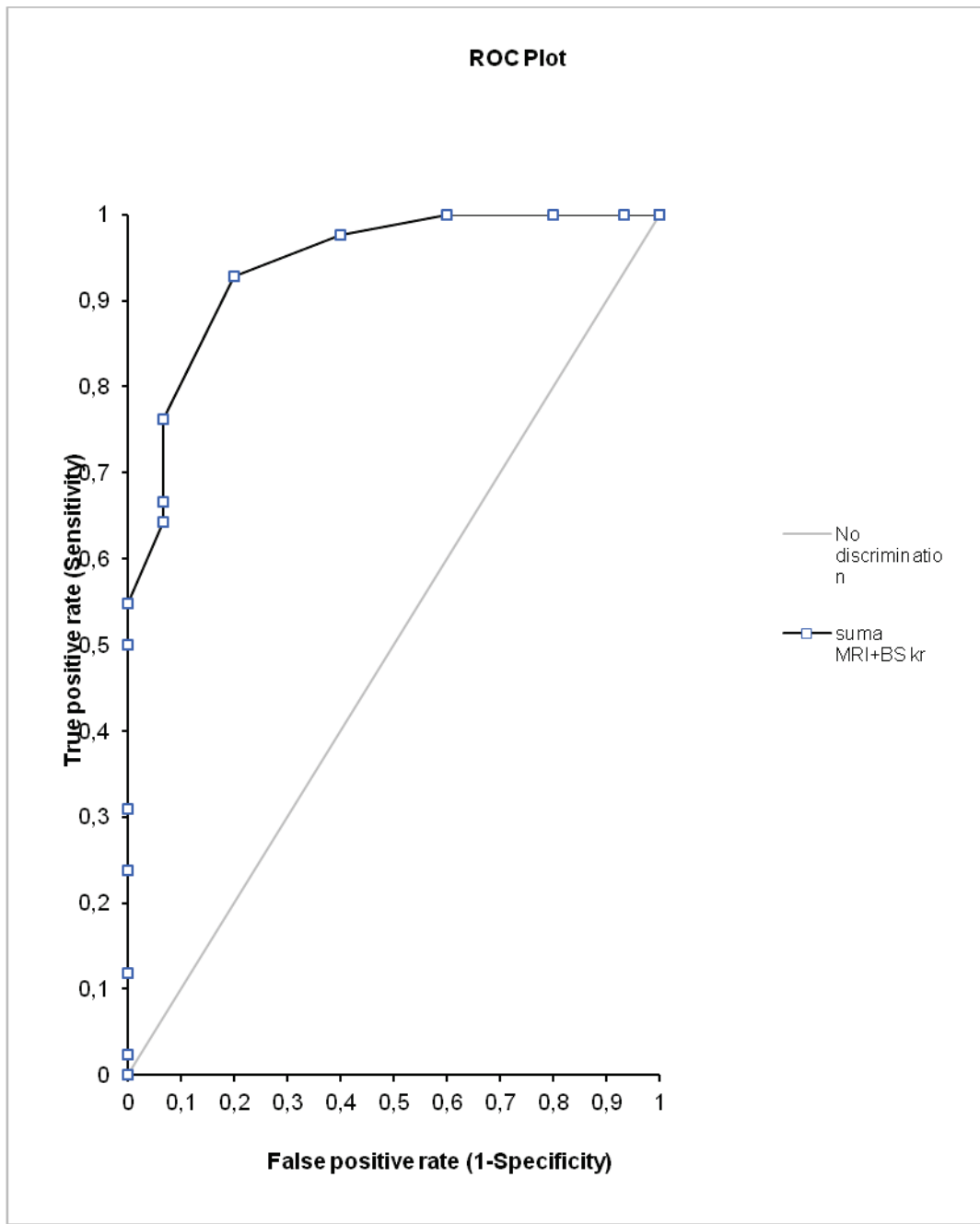
Na podstawie analizy otrzymanych wyników badań MRI opracowano skalę punktową obejmującą cechy charakterystyczne dla neuroartropatii Charcota. Łączny wskaźnik zmian w badaniach MRI uzyskano poprzez zsumowanie ocen wybranych objawów: obecności podwyższonego sygnału tkanek miękkich w sekwencji STIR, obniżonego sygnału tkanek miękkich w obrazach T1-zależnych, zbiorników płynowych w tkankach miękkich, owrzodzenia/nacieku tkanki podskórnej w tkankach miękkich, łączności owrzodzenia/nacieku zapalnego w tkankach miękkich ze zmianami w strukturach kostnych, złamań, podwichnięć i zwichnięć.

Dokładność diagnostyczną przyjętych kryteriów oceny badań MRI poddano weryfikacji za pomocą analizy pola pod krzywą AUC (area under curve), które w różnicowaniu grupy pacjentów z rozpoznaniem neuroosteoartropatii Charcota (grupa CN oraz grupa CN+OM versus grupa OM) wynosiło 0,95 ($p < 0,0001$). Punkt odcięcia na poziomie 2 pozwalał na rozpoznanie artropatii Charcota w badanej populacji z czułością 100 % i swoistością 73 %.



Rycina 17. Krzywa ROC przedstawiająca dokładność diagnostyczną skali oceny badań MRI w rozpoznawaniu neuroosteoartropatii Charcota. $AUC = 0,95$ ($p < 0,0001$)

Uwzględnienie w skali również liczby struktur kostnych objętych obrzękiem pozwoliło na zwiększenie swoistości oceny. Pole pod krzywą wynosiło 0,94 ($p < 0,0001$), a zastosowanie punktu odcięcia na poziomie 7 pozwalało na rozpoznanie artropatii Charcota w badanej populacji z czułością 92,9 % i swoistością 80 %.



Rycina 18. Krzywa ROC przedstawiająca dokładność diagnostyczną skali oceny badań MRI z uwzględnieniem liczby struktur kostnych objętych obrzękiem w rozpoznawaniu neuroosteoartropatii Charcota. $AUC = 0,94$ ($p < 0,0001$)

6. Omówienie

6.1 Wprowadzenie

Możliwie wczesna identyfikacja oraz zróżnicowanie zmian w strukturach kostnych jest jednym z poważniejszych problemów, przed jakim stają diabetolodzy, chirurdzy i ortopedzi zajmujący się leczeniem pacjentów z zespołem stopy cukrzycowej. W praktyce klinicznej trafne rozpoznanie neuroosteoartropatii Charcota oraz zapalenia kości stanowi najczęściej znaczące wyzwanie, a wczesne wdrożenie odpowiedniego leczenia może skrócić czas trwania terapii i zminimalizować ryzyko amputacji, tym samym istotnie wpływając na dalsze losy pacjenta [74, 80].

Obok badania podmiotowego i przedmiotowego wykorzystywane są w tych przypadkach badania dodatkowe, wśród których ważną rolę odgrywa diagnostyka obrazowa.

Metodą pierwszego rzutu w zakresie diagnostyki obrazowej jest radiografia klasyczna w projekcjach zależnych od lokalizacji zmian. Niestety w fazie początkowej, kiedy postawienie właściwej diagnozy daje największą szansę na zminimalizowanie destrukcji kostnej zarówno w przebiegu neuroosteoartropatii Charcota, jak i osteomyelitis, zdjęcia rentgenowskie nie uwidaczniają charakterystycznych zmian kostnych. Również w fazie zaawansowanej obraz radiologiczny bywa trudny do interpretacji i nie zawsze jednoznaczny. Dlatego w sytuacji, gdy łączna ocena obrazu klinicznego, wyników badań laboratoryjnych oraz zdjęć RTG nie pozwala na postawienie rozpoznania i podjęcie decyzji terapeutycznych, zaleca się zazwyczaj poszerzenie diagnostyki o tomografię magnetyczno-rezonansową [44, 74, 75]. Badanie MR cechuje się wysoką czułością umożliwiającą wczesną identyfikację zmian w obrębie struktur kostnych, pozwala również na ich dokładną lokalizację,

jednak precyzyjne określenie natury procesu chorobowego sprawiać może niejednokrotnie znaczącą trudność.

Przedmiotem niniejszej rozprawy była analiza zmian kostnych widocznych w badaniach obrazowych (RTG i MRI) w przebiegu neuroosteartropatii Charcota oraz zapalenia kości u pacjentów z zespołem stopy cukrzycowej oraz próba opracowania kryteriów pozwalających na zróżnicowanie tych patologii.

6.2 Omówienie materiału

Do opracowania włączono 57 badań rezonansu magnetycznego (MRI) oraz 43 badania rentgenowskie (RTG) wykonane u 41 pacjentów z rozpoznaniem neuroosteartropatii Charcota, osteomyelitis lub ze zmianami w przebiegu nakładania się obu procesów. W piśmiennictwie dostępne są prace oryginalne opisujące zmiany w badaniach MR i RTG w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej – bardzo wartościową pozycją opartą na bogatym materiale jest praca Ahmadi et al. z roku 2006, gdzie poddano ocenie badania MR 68 stóp u 63 pacjentów z neuroosteartropatią Charcota oraz neuroosteartropatią Charcota współistniejącą z osteomyelitis[77]. Inne publikacje opierają się na mniejszych grupach chorych - Chantelau et al. opisał zmiany w przebiegu neuroosteartropatii Charcota oceniane w badaniach RTG i MRI w 26 stopach u 20 pacjentów z neuroosteartropatią Charcota[82]. Natomiast Marcus et.al porównywał zmiany widoczne w badaniach MR w przebiegu neuroosteartropatii Charcota oraz osteomyelitis w obrębie stóp w obrębie 29 stóp u 26 pacjentów z cukrzycą[80]. W roku 2011 Zampa et al. opublikował wyniki badań dynamicznych MR po dożylnym podaniu środka kontrastującego u 40 pacjentów z neuroosteartropatią Charcota [81]. Natomiast prace Cavangh i Visvanathan obejmowały większą grupę chorych - odpowiednio 150 i 187 pacjentów, jedynie w części przypadków

wykazujących neuropatię cukrzycową i zmiany kostne w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej, jednak w tych badaniach ocenie poddawano wyłącznie zdjęcia RTG [96, 97].

W niniejszym opracowaniu we wszystkich trzech grupach pacjentów większość stanowili mężczyźni - średnio 74 % przypadków. Przewaga liczebna płci męskiej jest zauważalna również wśród pacjentów w innych pracach opisujących zmiany w obrębie struktur kostnych w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej [77, 80-82, 96].

Średnia wieku pacjentów w niniejszej pracy wynosiła 51,86 lat, podobnie, jak w pracy Ahmadi et al., gdzie średni wiek pacjentów wynosił 53 lata [77], w badaniu Chantelau średnia wynosiła 59 lat [82], a w pracach Marcus, Zampa i Visvanathan odpowiednio 66, 54 i 48 lat [80, 81, 96].

W badanej populacji większość stanowili pacjenci z cukrzycą typu 2, pomiędzy poszczególnymi grupami rozpoznań klinicznych nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania typów cukrzycy. Również w innych badaniach przeważają pacjenci z cukrzycą typu 2 – Zampa 58 %, Chantelau 70 %, natomiast do opracowania Visvanathan et al. włączono jedynie pacjentów z cukrzycą typu 2 [81, 82, 96]. Część autorów nie podaje danych o typie cukrzycy [77, 80]. Przewaga pacjentów z cukrzycą typu 2 niewątpliwie związana jest z większą częstością występowania tego typu cukrzycy w populacji, ponieważ stanowią oni około 85-90 % chorych .

Porównanie cech demograficznych i klinicznych pacjentów z trzech wyróżnionych w niniejszej pracy grup rozpoznań klinicznych (CN, OM, CN+OM) wykazało, że grupa badana była jednorodna pod względem wieku, czasu trwania cukrzycy, średniego BMI, typu cukrzycy, częstości insulinoterapii, wyrównania cukrzycy ocenianego na podstawie poziomu HbA1c oraz parametrów wydolności nerek.

Stwierdzono natomiast znamienne statystycznie różnice w zakresie czasu, jaki upłynął od wystąpienia objawów do wykonania badania MR, który wynosił średnio 31,83 miesiąca w przypadku pacjentów z zapaleniem kości, 14,66 miesiąca u chorych ze współistniejącą stopą Charcota i ostitis oraz 10,74 miesiąca w grupie z neuroosteartropatią Charcota ($p=0,0354$).

Różnice pomiędzy poszczególnymi grupami tłumaczyć można faktem, że pacjenci z grupy CN a zwłaszcza CN+OM często stanowią dla klinicystów wyjątkowe wyzwanie ze względu na niejednoznaczny obraz kliniczny oraz trudności diagnostyczne i terapeutyczne, dlatego kierowani mogą być na badanie MRI częściej i wcześniej.

Czas trwania cukrzycy w badanej populacji wynosił średnio 13,6 roku i nie różnił się znacząco w trzech grupach rozpoznań klinicznych, podczas gdy w pracach Zampa et al. oraz Chantelau et al., które dotyczyły pacjentów wyłącznie z neuroosteartropatią, był dłuższy (odpowiednio 19,1 lat i 20 lat) [81, 82]. Natomiast Visvanathan et al. poddał ocenie badania RTG pacjentów młodszych, z krótszą historią leczenia cukrzycy (w poszczególnych wyróżnionych przez niego grupach wynosiła ona 6,3 lat, 9,4 lat oraz 11,4 lat) i częściowo bez cech neuropatii i infekcji, co skutkowało mniejszą częstością występowania zmian w obrębie struktur kostnych w ocenianych badaniach RTG [96]. W piśmiennictwie opisuje się zwiększoną częstość występowania powikłań cukrzycy wraz z czasem trwania choroby, a neuroosteartropatię Charcota diagnozowana jest zazwyczaj u pacjentów z długoletnią cukrzycą – po 10 latach od rozpoznania [100, 101], co znalazło potwierdzenie również w naszym materiale.

Średnia wartość HbA1c w badanej populacji wynosiła 8,12 % i była nieco niższa niż w dostępnym piśmiennictwie, gdzie podawane są wartości od 8,4% do 8,9% [77, 81, 96]. Pomiędzy poszczególnymi grupami rozpoznaw klinicznych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie tego wskaźnika wyrównania cukrzycy.

Wartości parametrów stanu zapalnego (leukocytozy, OB, CRP) pomiędzy badanymi grupami nie różniły się znamienne statystycznie, choć zaobserwowano wyższy poziom OB w grupie pacjentów z izolowanym ostitis. W piśmiennictwie podaje się, że poziom leukocytozy w przypadku pacjentów z cukrzycą nie jest wiarygodnym markerem wykluczenia stanu zapalnego, ponieważ jedynie u 50% chorych na cukrzycę zakażenie manifestuje się obecnością leukocytozy i gorączki, nawet w przebiegu poważnych infekcji, takich jak zapalenie kości [43]. Niemniej w niektórych pracach potwierdzano przydatność oznaczania CRP i OB w diagnostyce zmian zapalnych. W pracy Schwegler et al. wykazano nieznacznie wyższy poziom CRP w grupie pacjentów z osteomyelitis - 35,1 mg% - w porównaniu z 12,2 mg% u pacjentów bez potwierdzonego zapalenia kości ($p = 0,07$) [86], a Ertugrul et al. sugerował wykorzystanie w diagnostyce osteomyelitis łącznej oceny poziomu OB (wartość graniczna 65 mm/h) oraz wielkości owrzodzenia przekraczającej 2 cm² uzyskując czułość i swoistość tego testu na poziomie odpowiednio 83 % i 77 % [45].

Średnia dysproporcja temperatury obu stóp w poszczególnych grupach różniła się znamienne statystycznie ($p = 0,0490$) - najwyższą odnotowano w przypadku pacjentów z ostitis (5 st. Celsjusza), nieco mniejszą w przypadku pacjentów z neuroosteopatią Charcota i ostitis (3,36 st. Celsjusza), najniższą w przypadku neuroosteopatii Charcota (2,48 st. Celsjusza). W pracy Zampa et al. dotyczącej wyłącznie pacjentów z ostrą fazą neuroosteopatii Charcota odnotowano średnią różnicę temperatur stóp 3,4 st. Celsjusza [81].

Temperatura stopy objętej zmianami wzrasta zazwyczaj zarówno w przebiegu neuroosteoartropatii Charcota, jak i osteomyelitis, dlatego parametr ten może mieć zastosowanie w diagnostyce ostrej fazy obu procesów, jednak nie jest wykorzystywany w ich różnicowaniu.

Zmiany o charakterze neuroosteoartropatii dotyczyły w większości przypadków stawów stępowo-śródstopnych – typ 2 (70,2%) i stawów stępu – typ 3 (54,0%), a u 45,9 % pacjentów zmiany w tych lokalizacjach współistniały, rzadziej występowały w obrębie przodostopia – typ 1 (29,7%), stawu skokowo-goleniowego – typ 4 (8,1 %) i kości piętowej- typ 5 (2,7%). Lokalizacja zmian w badanej grupie była zgodna z doniesieniami z piśmiennictwa – również Tan i Teh opisywali częstość występowania CN w stawach stępowo-śródstopnych i stawach stępu w 60 % przypadków, a w stawach śródstopno-paliczkowych w 30 % [74].

Zapalenie kości w badanej grupie pacjentów umiejscowione było w 61 % przypadków w obrębie przodostopia i lokalizacja ta była typowa w grupie chorych z izolowanym ostitis (100% przypadków), natomiast objęcie procesem zapalnym kości stępu (39 % ogółu pacjentów z zapaleniem kości) zaobserwowano wyłącznie u pacjentów z współistniejącymi obydwoma procesami , co zgodne jest z doniesieniami z piśmiennictwa [74, 75]. Występowanie zmian zapalnych w środkowej części stopy powiązane jest ze zniesieniem łuku podłużnego stopy i jej zniekształceniem typowym w przypadku dokonanej destrukcji w przebiegu neuroosteoartropatii Charcota, skutkującej wtórnym owrzodzeniem i infekcją w tej lokalizacji.

6.3 Omówienie metodyki

W niniejszym opracowaniu ocenie poddano zdjęcia RTG stóp w projekcjach zależnych od lokalizacji zmian -grzbietowo-podeszwowej, skośnej i/lub bocznej oraz w przypadku konieczności zobrazowania kości stępu - RTG stawu skokowego i/lub kości piętowej) – tabela 6.1, podczas gdy Chantelau et al. opierał się na rutynowo wykonywanych projekcjach - grzbietowo-podeszwowej i skośnej stopy, natomiast Cavanagh et al. oraz Visvanathan et al. wykorzystywali zdjęcia w projekcjach grzbietowo-podeszwowej oraz bocznej w obciążeniu [82, 96, 97].

Dobór projekcji dostosowany do konkretnej sytuacji klinicznej, danych z wywiadu oraz wyników wcześniejszych badań obrazowych wydaje się być postępowaniem optymalnym, ponieważ w niektórych sytuacjach rutynowo wykorzystywane projekcje RTG stopy nie umożliwiają pełnej oceny zaistniałej patologii w obrębie struktur kostnych, jeśli jest zlokalizowana w obrębie stawu skokowo-goleniowego lub kości piętowej (Tabela 42).

Tabela 42. Proponowane projekcje zdjęć RTG w zależności od lokalizacji zmian

Lokalizacja zmian	Proponowane projekcje zdjęć rtg
Przodostopie – kości palców, kości śródstopia	Projekcja grzbietowo-podeszwowa (a-p) i skośna
Okolica stawów stępowo-śródstopnych i stawów pomiędzy kośćmi stępu	Projekcja a-p, skośna i boczna
Staw skokowo-goleniowy, bloczek kości skokowej	Projekcja a-p i boczna stawu skokowego
Kość piętowa	Projekcja boczna i osiowa kości piętowej

W niniejszym opracowaniu ocenie poddano badania MR w obrazach T1-zależnych, T2-zależne oraz w sekwencji STIR, a w przypadku 11 pacjentów zdecydowano o dożylnym podaniu gadolinowego środka kontrastującego i uzyskano obrazy T1-zależne oraz T1-zależne z wytłumieniem sygnału tkanki tłuszczowej po CM. W czterech przypadkach badania te dotyczyły chorych z neuroosteoartropatią Charcota, w trzech ostitis, a w czterech przypadkach pacjentów ze współistniejącą stopą Charcota i zapaleniem kości. U wszystkich jedenastu pacjentów zaobserwowano wzmocnienie pokontrastowe, a w przypadku dwóch pacjentów z ostitis oraz dwóch pacjentów z nakładaniem się neuroartropatii Charcota i ostitis uwidoczono obecność ropni i przetok.

W dostępnych pracach oryginalnych stosowano różne protokoły badania MR - w pracy autorstwa Marcus et al. z 1996 roku wykorzystano obrazy T1-zależne oraz obrazy T2-zależne w sekwencji echa gradientowego, w części przypadków podając dodatkowo dożylnie środek kontrastujący [80]. W badaniu Chantelau et al. ocenie poddano obrazy T1-zależne, T2-zależne oraz obrazy z wytłumieniem sygnału tkanki tłuszczowej, nie podawano dożylnie środka kontrastującego [82]. Ahmadi et al. opierał się na ocenie obrazów T1-zależnych, T2-zależnych z wytłumieniem sygnału tkanki tłuszczowej, T1 fatsat przed i po dożylnym podaniu środka kontrastującego [77]. Natomiast Zampa et al. wykorzystywał obrazy T1-zależne oraz sekwencję FSE-IR, rozszerzone dodatkowo o ocenę dynamiczną w sekwencji fast spoiled gradient-echo po dożylnym podaniu środka kontrastującego [81].

W dostępnym piśmiennictwie nie ma pełnej zgodności w kwestii wykorzystania dożylniej iniekcji środka kontrastującego w badaniach MR pacjentów z zespołem stopy cukrzycowej [74, 98]. Wzmocnienie pokontrastowe nie jest parametrem wartościowym w różnicowaniu neuroosteoartropatii Charcota i osteomyelitis, ponieważ w obu przypadkach zaobserwować można wzrost intensywności sygnału tkanek miękkich i struktur kostnych po podaniu CM,

co potwierdzono również w niniejszej pracy. W analizowanych 11 badaniach MR, w których podano dożylnie środek kontrastowy, widoczne było wzmocnienie tkanek miękkich oraz struktur kostnych zarówno w przypadku pacjentów z grupy ostitis, jak i z grupy CN oraz CN + OM. Niemniej powszechnie uznaje się, że w przypadku zmian zapalnych obrazu po podaniu CM mogą być wartościowe dla precyzyjnego zobrazowania przetok, ropni oraz obszarów martwicy, co jest przydatne zwłaszcza w procesie planowania leczenia chirurgicznego [74, 75, 98, 99]. Również ta obserwacja potwierdziła się w grupie badanej, ponieważ w przypadku dwóch pacjentów z ostitis oraz dwóch pacjentów z nakładaniem się neuroosteoartropatii Charcota i ostitis na obrazach po dożylnym podaniu środka kontrastującego uwidoczniono precyzyjnie obecność ropni i przetok.

W pracy Zampa et al. potwierdzono wartość pomiarów intensywności wzmocnienia po dożylnym podaniu gadolinowego środka kontrastowego w monitorowaniu regresji zmian, jak również w prognozowaniu czasu trwania terapii [81]. Niemniej jednak dożylnie podanie gadolinowych środków kontrastowych bywa przeciwwskazane np. w przypadku alergii lub niewydolności nerek (która stanowi istotny problem w grupie chorych z długoletnią cukrzycą), zwiększa koszt badania, wydłuża czas jego trwania, co stanowi niejednokrotnie znaczący dyskomfort dla pacjenta. Dlatego rozsądnym kompromisem pozostaje uzależnienie decyzji o dożylnym podaniu środka kontrastującego od konkretnej sytuacji klinicznej i wykorzystanie obrazów z wzmocnieniem pokontrastowym u pacjentów z podejrzeniem obecności ropni, przetok i obszarów martwicy o ile nie stwierdza się w ich przypadku przeciwwskazań do podania CM.

6.4 Omówienie wyników badań RTG

W analizowanych badaniach RTG wykazano zwiększoną liczbę przemieszczonych stawów oraz struktur kostnych o przerwanych zarysach w przypadku pacjentów z grup CN oraz CN + OM w porównaniu z grupą pacjentów z izolowanym osteomyelitis. Tan i Teh oraz Toledano et al. podkreślali w swoich opracowaniach zajęcie licznych struktur kostnych i stawów, jako cechę różnicującą neuroosteoartropatię Charcota od osteomyelitis [74, 79]. Chantelau et al. opisywał rosnącą liczbę zajętych struktur widoczną na zdjęciach rentgenowskich wraz z postępem zmian o charakterze CN, która w najbardziej zaawansowanych przypadkach sięgała średnio 8 zajętych struktur kostnych (zakres 6-11) oraz 5 zajętych stawów (zakres 4-8). Praca Chantelau et al. dotyczyła jednak wyłącznie chorych z neuroartropatią Charcota i nie obejmowała porównania z grupą pacjentów z innym rozpoznaniem [82].

Opisywane przez Chantelau objawy widoczne w badaniu RTG takie jak fragmentacja struktur kostnych, podwichnięcia i zwichnięcia potwierdzono również w niniejszym opracowaniu, niemniej nie jest możliwa szczegółowa ocena porównawcza, ponieważ Chantelau nie podał częstości występowania poszczególnych typów zmian, ograniczając się w tej kwestii do oceny jakościowej [82].

W badanej grupie z rozpoznaniem neuroosteoartropatii Charcota korelowała lokalizacja zwichnięć i podwichnięć w stawach stępowo-śródstopnych i stawach stępu, podczas gdy przemieszczenia w stawach MTP występowały znamienne częściej w grupie pacjentów z osteomyelitis, co jest zgodne z opisywaną w piśmiennictwie najczęstszą lokalizacją tych patologii [74, 79]. Cechy osteolizy poprzecznej w obrębie kości śródstopia stwierdzano wyłącznie w grupie pacjentów z neuroosteoartropatią Charcota, w części przypadków

z towarzyszącym osteomyelitis. Osteoliza poprzeczna opisywana jest w polskim piśmiennictwie [69], jako objaw charakterystyczny dla neuroosteoartropatii Charcota w obrębie przodostopia, jednak w części przypadków współistnieć może zarówno ze zmianami o charakterze neuroosteoartropatii Charcota w innych lokalizacjach, jak również z zapaleniem kości.

W pracach autorstwa Visvanathan et al. i Cavanagh et al. opisywano zmiany kostne widoczne w badaniach RTG stóp u pacjentów z cukrzycą, jednak nacisk położono na porównanie grup pacjentów z obecną neuropatią cukrzycową i bez neuropatii oraz z obecnym owrzodzeniem i bez owrzodzenia [96, 97]. Wykazano, że zdiagnozowana cukrzyca bez cech neuropatii nie skutkowała istotnym wzrostem częstości występowania zmian kostnych w porównaniu z grupą kontrolną [97]. Wyraźnie większą częstość występowania nieprawidłowości na zdjęciach rentgenowskich wykazano w grupie pacjentów z rozwiniętą neuropatią cukrzycową, a największą w przypadku pacjentów z neuropatią i owrzodzeniem. W tych grupach potwierdzono najwyższą częstość występowania złamań oraz zwichnięć – odpowiednio 12 % i 8 % w badaniu Visvanathan oraz 22,2 % i 22,2 % w grupie pacjentów Cavanagh, a destrukcję struktur stawowych opisywano w tych grupach w 25,9 % pacjentów w badaniu Cavanagh i w 28 % pacjentów badanych przez Visvanathan. W obu publikacjach opisywano zmiany kostne w przebiegu infekcji oraz w przebiegu neuroosteoartropatii Charcota, jednak traktowano je jako elementy z szeregu nieprawidłowości obserwowanych na wykonanych zdjęciach, a nie jako rozpoznania ostateczne stanowiące podstawę do podziału pacjentów na grupy, jak w niniejszym opracowaniu. Co interesujące, pomimo że praca brytyjska [97] dotyczyła pacjentów nieco starszych, z dłuższą historią leczenia cukrzycy i bardziej nasilonymi nieprawidłowościami w zakresie wyrównania glikemii w porównaniu z pracą indyjską [96], to częstość występowania artropatii neurogennej w

grupie z neuropatią i owrzodzeniem w populacji europejskiej oceniono na 16,7 %, podczas gdy w populacji indyjskiej 54 % . Również częstość występowania cech infekcji w obrębie struktur kostnych w tych grupach różniła się istotnie i wynosiła odpowiednio 3,7 % oraz 54 %. Różnice te tłumaczyć można trudnościami w opracowaniu jednoznacznych kryteriów diagnostycznych pozwalających na rozpoznanie neuroosteoartropatii Charcota i osteomyelitis jedynie na podstawie zdjęć rentgenowskich, niemniej nie można również wykluczyć, że populacje te różniły się znacząco, a chorzy badani przez Cavanagh objęci byli bardziej wnikliwą opieką specjalistyczną i skuteczniejszym leczeniem, co pozwoliło na zminimalizowanie zmian kostnych.

6.5 Omówienie wyników badań MRI

6.5.1 Zmiany w obrębie tkanek miękkich

W ocenianych badaniach MRI wykazano istotne statystycznie różnice w częstości występowania owrzodzeń i zbiorników płynowych w tkankach miękkich oraz łączności zmian w tkankach miękkich z obszarami zmienionego sygnału struktur kostnych - objawy te występowały częściej w przypadku pacjentów z osteomyelitis oraz z zapaleniem kości nakładającym się na CN. Tan i Teh oraz Toledano et al. podkreślali w swoich opracowaniach wagę obecności zmian zapalnych takich jak owrzodzenie, ropień, przetoka i zapalenie pochewek ścięgnistych, jako objawów pośrednich przemawiających za rozpoznaniem osteomyelitis, sugerując, że brak zmian w tkankach miękkich w sąsiedztwie obszaru zmienionego sygnału szpiku kostnego zmniejsza prawdopodobieństwo tła infekcyjnego [74, 79]. Natomiast Ahmadi et al nie zaobserwował różnic w częstości występowania

owrządzeń między grupą z zapaleniem kości i bez zmian zapalnych, niemniej opisywał częstsze występowanie zbiorników płynowych w tkankach miękkich u pacjentów z osteomyelitis nakładającym się na CN w porównaniu z grupą z izolowaną CN [77]. Przetoki łączące zmiany zapalne w tkankach miękkich z obszarami zapalenia kości występowały w grupie ocenianej przez Ahmadi et al. wyłącznie u pacjentów z współistniejącymi neuroosteoartropatią i osteomyelitis.

W niniejszym materiale obrzęk tkanek miękkich występował u większości chorych w każdej z grup, niemniej pacjenci z prawidłowym sygnałem tkanek miękkich zarówno w obrazach T1-zależnych, jak i w sekwencji STIR występowali wyłącznie w grupie chorych z CN, co jest zgodne z obserwacjami Chantelau et al., który opisywał stopniowe ustępowanie obrzęku tkanek miękkich w badaniu MR w okresie stabilizacji CN [82]. Natomiast Ahmadi et al. nie zaobserwował istotnych statystycznie różnic w częstości występowania obrzęku tkanek miękkich między grupami pacjentów z CN i CN + OM, choć w przypadku pacjentów z nadkażeniem częściej stwierdzano utratę prawidłowego sygnału tłuszczu w obrębie tkanki podskórnej w sąsiedztwie infekcji [77].

W naszym materiale nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania wysięku w obrębie stawów oraz pochewek ścięgien. Obserwacje Ahmadi et al. były podobne, choć w grupie pacjentów badanych kilkakrotnie - zarówno przed, jak i po nadkażeniu - zaobserwował on tendencję do częstszego występowania wysięku i obfitszego wysięku w stawach po zainfekowaniu, niemniej różnice nie były znamienne statystycznie [77]. Obecność wysięku opisuje się zarówno w przypadku pacjentów z CN, jak i osteomyelitis [74, 75, 78, 82], w związku z czym ten objaw wydaje się być mało przydatny w różnicowaniu tych procesów .

6.5.2 Zmiany w obrębie struktur kostnych

W analizowanym materiale z rozpoznaniem neuroosteoartropatii Charcota korelowała większa liczba struktur kostnych stóp objętych obrzękiem, jak również większa częstość występowania przemieszczeń w obrębie stawów oraz złamań w obrębie struktur kostnych. Chantelau et al. opisywał w swojej pracy większą liczbę struktur kostnych oraz stawów objętych zmianami wraz z postępem neuroartropatii Charcota, niemniej nie porównywał ich z grupą pacjentów bez CN. Liczba struktur kostnych z nieprawidłowościami w badaniu MR w pracy Chantelau wynosiła średnio od 4 do 8 i była większa w bardziej zaawansowanych przypadkach [82]. W naszej grupie chorych średnia liczba objętych obrzękiem struktur kostnych wynosiła 4 w grupie pacjentów z ostitis, 6 w grupie chorych z CN i 8 w grupie z nakładającymi się procesami, co przemawia za przydatnością tego parametru w różnicowaniu. Tymczasem Ahmadi et al. nie wykazał znamienych statystycznie różnic w częstości występowania zmian sygnału szpiku w grupie CN + OM w porównaniu z grupą CN (choć nie porównywał liczby struktur kostnych objętych obrzękiem), jednak zaobserwował różnice w dystrybucji zmian obrzękowych w strukturach kostnych – bardziej rozległe zmiany sygnału szpiku i częstsze objęcie zmianami całej kości wykazał w grupie CN + OM [77]. Również Tan, Schoots oraz Toledano podkreślali w swoich pracach lokalizację podchrzęstną, jako objaw CN, który związany jest z pierwotnym zajęciem stawu w przebiegu tego procesu [74, 78, 79]. W niniejszej pracy również zaobserwowano tendencję do lokalizacji zmian obrzękowych w warstwie podchrzęstnej kości w przypadku pacjentów z izolowaną CN, niemniej różnice te nie były znamienne statystycznie.

W niniejszym opracowaniu nie wykazano różnic znamienych statystycznie w zakresie częstości występowania torbieli podchrzęstnych, nadżerek na zarysach kostnych oraz wolnych fragmentów kostnych pomiędzy poszczególnymi grupami pacjentów,

tymczasem Ahmadi et al. opisywał rzadsze występowanie wolnych ciał wewnątrzstawowych i torbieli podchrzęstnych w grupie CN + OM w porównaniu z grupą CN, a u pacjentów badanych kilkakrotnie zaobserwował znamienne wzrost częstości występowania nadżerek po nadkażeniu [77].

Przemieszczenia w obrębie stawów występowały najczęściej w grupie CN + OM, a najrzadziej w grupie OM. Również w pracy Ahmadi et al. opisywano częstsze występowanie podwichnięć i zwichnięć u pacjentów z nakładaniem się obu procesów, choć różnice te nie były znamienne statystycznie [77].

6.6 Podsumowanie

W badanej grupie pacjentów potwierdzono przydatność klasycznych zdjęć rentgenowskich, jako szeroko dostępnej metody pierwszego rzutu pozwalającej na rozpoznanie nieprawidłowości w strukturach kostnych chorych z zespołem stopy cukrzycowej. Jednak w sytuacji gdy obraz kliniczny i radiologiczny jest niejednoznaczny, lub też w przypadku podejrzenia fazy początkowej, gdy radiografia klasyczna nie pozwala na uwidocznienie zmian, celowe jest wykorzystanie tomografii rezonansu magnetycznego.

Przeprowadzona analiza pozwoliła na wyróżnienie objawów widocznych w badaniach obrazowych przydatnych w różnicowaniu zmian w przebiegu neuroosteoartropatii Charcota i zapalenia kości. Na zdjęciach rentgenowskich swoistymi objawami CN były większa liczba podwichnięć i zwichnięć, większa liczba struktur kostnych o przerwanych zarysach warstwy korowej, występowanie przemieszczeń w stawach stępu, brak przemieszczeń w stawach śródstopno-paliczkowych oraz obecność osteolizy poprzecznej.

Natomiast w obrazach MR swoistymi objawami neuroosteoartropatii Charcota okazały się większa liczba struktur kostnych objętych obrzękiem szpiku, występowanie złamań, zwichnięć oraz nieobecność owrzodzeń, zbiorników płynowych i obrzęku w obrębie tkanek miękkich, jak również brak łączności zmian w tkankach miękkich i kostnych.

Zaproponowano skale punktowe oceny badań RTG i MRI, które pozwoliły na identyfikację grupy pacjentów z rozpoznaniem neuroosteoartropatii Charcota wśród badanych chorych ze zmianami kostnymi w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej. Dokładność diagnostyczna przyjętych kryteriów mierzona za pomocą pola pod krzywą AUC (area under curve) wynosiła w przypadku oceny badań RTG 0,85 ($p < 0,0001$), a dla badań MRI 0,94 ($p < 0,0001$). W przypadku klasycznych zdjęć rentgenowskich optymalny punkt odcięcia w zaproponowanej skali na poziomie 5 pozwalał na rozpoznanie neuroosteoartropatii Charcota w badanej populacji z czułością 76 % i swoistością 80 %. Natomiast skala oceny badań MRI z punktem odcięcia na poziomie 7 wykazała się wyższą czułością – 93 %, przy swoistości również na poziomie 80 %.

Przewaga badań MRI nad radiografią klasyczną zauważalna jest zwłaszcza w diagnostyce początkowej fazy neuroosteoartropatii Charcota, kiedy zmiany nie są dostrzegalne na zdjęciach rentgenowskich. W piśmiennictwie podkreśla się rolę wczesnego rozpoznania aktywnego procesu z wykorzystaniem tomografii rezonansu magnetycznego, zanim dojdzie do destrukcji kostnej widocznej na zdjęciach RTG, dla podjęcia natychmiastowych decyzji terapeutycznych, co znacząco wpływa na rokowanie [102 - 105]. Zastosowane w tym okresie odciążenie stopy daje szansę na całkowite lub niemal całkowite uniknięcie dramatycznej w niektórych przypadkach deformacji stopy, która zwiększa ryzyko powstania owrzodzeń i amputacji kończyny. Trudności w postawieniu właściwej diagnozy w związku z niejednoznacznymi objawami klinicznymi i radiologicznymi w fazie początkowej

i opóźnienie we wdrożeniu właściwej terapii doprowadzić może do nieodwracalnych zniszczeń w powstania tzw. „rumowiska kostnego”.

W niniejszym materiale znalazło się trzech pacjentów, u których nie uwidoczniło jednoznacznych zmian na zdjęciach rentgenowskich, natomiast badanie MRI potwierdziło zajęcie struktur kostnych w przebiegu neuroosteopatii Charcota. Wczesne zastosowanie skutecznego leczenia w tych przypadkach pozwoliło na uzyskanie bardzo dobrego efektu końcowego, bez jednoznacznych cech zniekształcenia stopy, charakterystycznego dla fazy późnej neuroosteopatii Charcota.

Niestety obecnie nadal dostęp do poradni specjalistycznych i badań MRI jest na tyle trudny, że grupa pacjentów zdiagnozowanych w fazie 0 CN jest niewielka. Dlatego wartościowa wydaje się próba opracowania algorytmu postępowania i wytycznych dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej oraz oddziałów ratunkowych w zakresie wczesnej identyfikacji cech neuroosteopatii Charcota oraz szerszego wykorzystania badań MR w diagnostyce zmian w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej. W celu zmniejszenia kosztów i poprawy dostępności do tomografii rezonansu magnetycznego rozważyć należałoby zastosowanie uproszczonego protokołu przesiewowego badania MR w trybie pilnym u pacjentów z podejrzeniem fazy wczesnej CN. Dla wykluczenia aktywnych zmian w przebiegu neuroosteopatii Charcota wystarczające byłoby wykorzystanie obrazów T1-zależnych i sekwencji STIR w płaszczyźnie strzałkowej i czołowej, co pozwoliłoby skrócić czas badania i obniżyć jego cenę. Poprawa skuteczności diagnostyki, a co za tym idzie również terapii w tej grupie chorych mogłaby znacząco wpłynąć na efekty leczenia i jakość życia pacjentów poprzez zmniejszenie ryzyka destrukcji kostnej, wtórnych zniekształceń, owrzodzeń, infekcji i amputacji.

7. Wnioski

1. W badaniach RTG swoistymi objawami neuroosteoartropatii Charcota były: większa liczba podwichnięć i zwichnięć, większa liczba struktur kostnych o przerwanych zarysach warstwy korowej, występowanie przemieszczeń w stawach stępu, brak przemieszczeń w stawach śródstopno-paliczkowych oraz obecność osteolizy poprzecznej.
2. W obrazie MR swoistymi objawami neuroosteoartropatii Charcota były: większa liczba struktur kostnych objętych obrzękiem szpiku, występowanie złamań, zwichnięć oraz nieobecność owrzodzeń, zbiorników płynowych i obrzęku w obrębie tkanek miękkich, jak również brak łączności zmian w tkankach miękkich i kostnych.
3. Zaproponowana skala punktowa oceny badań RTG i MRI wykazała wysoką skuteczność w różnicowaniu zmian kostnych typowych dla zespołu stopy cukrzycowej.

8. Streszczenie

Celem pracy była ocena zmian kostnych widocznych w badaniach obrazowych (RTG i MRI) w przebiegu neuroosteoartropatii Charcota i zapalenia kości u pacjentów z zespołem stopy cukrzycowej oraz próba opracowania kryteriów pozwalających na zróżnicowanie tych patologii.

Do opracowania włączono kolejnych 57 tomografii rezonansu magnetycznego (MR) oraz 43 badania rentgenowskie (RTG) wykonane w Zakładzie Radiologii UCK w Gdańsku w grupie 41 pacjentów ze zmianami w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej.

Analizie poddano klasyczne zdjęcia rentgenowskie w dwóch projekcjach dobranych zależnie od lokalizacji zmian oraz badania MRI w obrazach T1-, T2-zależnych i w sekwencji z wytłumieniem sygnału tkanki tłuszczowej STIR w płaszczyźnie poprzecznej, czołowej i strzałkowej.

Na zdjęciach rentgenowskich oceniano obecność osteolizy poprzecznej, cech odwapnienia, sklerotyzacji, zmian wytwórczych na zarysach kostnych, obecność i lokalizację, jak również liczbę stawów z cechami podwichnięć i zwichnięć oraz struktur kostnych o przerwanych zarysach warstwy korowej.

W badaniu MR identyfikowano cechy obrzęku w obrębie tkanek miękkich, wysięku w pochewkach ścięgien i stawach, zbiorników płynowych w tkankach miękkich oraz widocznego owrzodzenia lub nacieku tkanki podskórnej. W obrębie struktur kostno-stawowych oceniano liczbę kości z cechami obrzęku szpiku kostnego, obecność złamań, nadżerek, torbieli podchrzęstnych, wolnych fragmentów kostnych, obrzęku szpiku ograniczonego do warstwy podchrzęstnej, podwichnięć/zwichnięć w obrębie stawów

oraz ciągłość pomiędzy zmianami w obrębie struktur kostnych i obszarem owrzodzenia/nacieku tkanki podskórnej.

Na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników badań dodatkowych u badanych pacjentów rozpoznano zmiany kostne w przebiegu neuroosteoartropatii Charcota lub zapalenia kości, a u części chorych w przebiegu współistniejących obu procesów.

W wyniku przeprowadzonej analizy wykazano, że w badaniach RTG swoistymi objawami neuroosteoartropatii Charcota były większa liczba podwichnięć i zwichnięć, większa liczba struktur kostnych o przerwanych zarysach warstwy korowej, występowanie przemieszczeń w stawach stępu, brak przemieszczeń w stawach śródstopno-paliczkowych oraz obecność osteolizy poprzecznej.

Natomiast w obrazach MR swoistymi objawami neuroosteoartropatii Charcota okazały się większa liczba struktur kostnych objętych obrzękiem szpiku, występowanie złamań, zwichnięć oraz nieobecność owrzodzeń, zbiorników płynowych i obrzęku w obrębie tkanek miękkich, jak również brak łączności zmian w tkankach miękkich i kostnych.

Na podstawie analizy otrzymanych wyników badań RTG i MRI opracowano skale punktowe, które pozwoliły na skuteczną identyfikację pacjentów z rozpoznaniem neuroosteoartropatii Charcota. Dokładność diagnostyczna przyjętych kryteriów mierzona za pomocą pola pod krzywą AUC (area under curve) wynosiła w przypadku oceny badań RTG 0,85 ($p < 0,0001$), a dla badań MRI 0,94 ($p < 0,0001$). Dla skali oceny klasycznych zdjęć rentgenowskich punkt odcięcia na poziomie 5 pozwalał na rozpoznanie artropatii Charcota w badanej populacji z czułością 76 % i swoistością 80 %, natomiast skala oceny badań MRI z optymalnym punktem odcięcia na poziomie 7 wykazała się wyższą czułością – 93 %, przy swoistości również na poziomie 80 %.

W wyniku przeprowadzonej analizy potwierdzono przydatność klasycznych zdjęć rentgenowskich, jako szeroko dostępnej metody pierwszego rzutu pozwalającej na rozpoznanie nieprawidłowości w strukturach kostnych pacjentów z zespołem stopy cukrzycowej. Natomiast w sytuacji gdy obraz kliniczny i radiologiczny jest niejednoznaczny, lub też w przypadku podejrzenia fazy początkowej, gdy radiografia klasyczna nie pozwala na uwidocznienie zmian, celowe jest wykorzystanie metody o wyższej czułości, jaką jest tomografia rezonansu magnetycznego.

9. Summary

The aim of the study was to analyze the abnormalities visible within the bony structures on radiographs and MRI scans of patients with diabetic foot syndrome and to determine criteria, that would allow to differentiate Charcot neuroosteoarthropathy and osteomyelitis.

We analyzed 57 consecutive MRI scans and 43 radiographs performed at the Department of Diagnostic Imaging of the University Clinical Center in Gdansk in a group of 41 patients with musculoskeletal abnormalities in the course of diabetic foot syndrome. The radiographs were taken in at least two views selected according to the location of the pathology and the MRI scans were analyzed in T1-, T2-weighted and STIR images in sagittal, coronal and transverse planes.

The assessment of the radiographs included identification of transverse osteolysis, demineralization, sclerosis and proliferative changes of the bones, number of bones with cortical fragmentation and the number and location of dislocated joints.

The assessment of MRI scans included identification of soft tissue oedema, ulceration, sinus tracts, fluid collections, tendon sheath and joint effusion and the presence of dislocations, fractures, bony fragments, subcortical cysts, subchondral bone marrow oedema, erosions,

and the number of bones with bone marrow signal abnormalities. Based on available clinical data the patients were diagnosed with either Charcot neuroosteoarthropathy, or osteomyelitis, or concomitant both conditions.

The analysis of the radiographs revealed that a higher number of bones with cortical fragmentation, a higher number of dislocated joints, dislocation within the tarsal joints, lack of dislocations of the metatarsophalangeal joints and the presence of transverse osteolysis were the most valuable symptoms helpful in the identification of patients with Charcot neuroosteoarthropathy. The analysis of the MRI scans revealed that the absence of ulceration, fluid collections and oedema within the soft tissues or absence of connection between the soft tissue and bony abnormalities, the presence of fractures and dislocations and a higher number of bones with bone marrow edema were helpful in the differentiation of Charcot neuroosteoarthropathy in MRI.

Based on the analysis a grading scale was suggested for each of the methods, that can be used in identification of patients with Charcot neuroosteoarthropathy. The diagnostics accuracy of the criteria was measured with the ROC curve analysis and the AUC (area under curve) was 0,85 for the radiographic criteria ($p < 0,0001$) and 0,94 for the MRI criteria ($p < 0,0001$). In case of the radiographic grading scale the optimal cut-off point located at 5 allowed for the identification of Charcot feet with a sensitivity of 76 % and specificity 80 %, whereas the MRI grading scale with the cut-off point at 7 showed 93 % sensitivity and 80 % specificity.

The study confirmed the value of radiographs as a first choice method helpful in the identification of bony abnormalities in patients with diabetic foot syndrome. However, in cases when the clinical and radiological presentation is ambiguous or when the earliest, initial phase of bony pathology is suspected and the radiographs do not show any significant symptoms, MRI may be a valuable method of higher sensitivity.

10. Wykaz stosowanych skrótów

- AUC - pole powierzchni pod krzywą ROC (ang. area under curve)
- BMI - wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
- CM - środek kontrastujący (ang. contrast medium)
- CN - neuroosteoartropatia Charcota (ang. Charcot neuroosteoarthropathy)
- CRP - Białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein)
- CT - tomografia komputerowa (ang. computed tomography)
- eGFR - estimated glomerular filtration rate
- FDG - fluorodeoksyglukoza
- FSE-IR - fast spin echo inversion recovery
- HbA1c - hemoglobina glikowana
- LDL - lipoproteina niskiej gęstości (ang. low density lipoprotein)
- MRI – tomografia rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging)
- MTP - stawy śródstopno-paliczkowe (ang. metatarsophalgeal joints)
- OB - Odczyn Biernackiego
- OM - zapalenie kości i szpiku (ang. osteomyelitis)
- PET - pozytonowa tomografia emisyjna (ang. positron emission tomography)
- PUI - wskaźnik lipidów wielonienasyconych (ang. polyunsaturated index)
- ROC - receiver operating characteristic
- RTG – klasyczne zdjęcia rentgenowskie
- STIR - short tau inversion recovery
- SUV - standardized uptake value
- TCC - Total Contact Cast
- USG - ultrasonografia
- WHO - Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organisation)

11. Piśmiennictwo

1. Expert Committee on the Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;(30):S46-S47
2. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus-present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol.* 2011 Nov 8;8(4):228-36
3. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011; 94(3), 311-321
4. Polakowska M, Piotrowski W Incidence of diabetes in the Polish population: results of the Multicenter Polish Population Health Status Study--WOBASZ.. *Pol Arch Med Wewn.* 2011 May;121(5):156-63
5. Drake A.J., Smith A., Betts P. Type 2 diabetes in obese white children. *Arch. Dis.* 2002; 86(3), 207-208
6. Karvonen M, Pitkaniemi J, Tuomilehto J. The onset age of type 1 diabetes in Finnish children has become younger. The Finnish Childhood Diabetes Registry Group. *Diabetes Care.* 1999 Jul;22(7):1066-70.
7. http://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014_EN.pdf
8. Helmke K., Otten A., Willem S.W. Islet cells antibodies and the development of diabetes mellitus in relation to mumps infection and mumps vaccination. *Diabetologia* 1986; 29(1), 30-33
9. Hypponen E., Laara E., Reunanen A., Jarvelin M.R., Virtanen S.M. Intake of vit. D and risk of type 1 diabetes: a birth cohort study. *Lancet* 2001; 358, 1500-1503
10. Ginsberg-Feller F., Witt M., Yagihashi S. Congenital rubella syndrome as a model for type 1 diabetes mellitus: increased prevalence of islet cell surface antibodies. *Diabetologia* 1984; 27, 87-89
11. Norris J., Barriga K., Klingensmith G. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA*, 2003; 290, 1713-1720
12. Martin B.C., Warram J.H., Rosner B., Rich S.S., Soeldner J.S., Krolewski A.S. Familial clustering of insulin sensitivity. *Diabetes* 1992; 41(7), 850-854
13. Colditz G., Willett W.C., Rotnitzky A., Manson J.E. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122, 481-486
14. Kabir M., Catalano K., Ananthnarayan S., Kim S.P., Van Citters G.W., Dea M.K., Bergman R.N. Molecular evidence supporting the portal theory a causative link between visceral adiposity and hepatic insulin resistance. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2005; 288(2), 454-461

15. Laliberte F, Bookhart BK, Vekeman F, Corral M, Duh MS, Bailey RA, Piech CT, Lefebvre P. Direct all-cause health care costs associated with chronic kidney disease in patients with diabetes and hypertension: a managed care perspective. *J Manag Care Pharm.* 2009;15(4):312-322
16. Gartner V., Eigentler TK Pathogenesis of diabetic macro- and microangiopathy. *Clin Nephrol.* 2008 Jul;70(1):1-9.
17. Szmit S, Opolski G Mikroangiopatia cukrzycowa – współczesne spojrzenie na patogenezę i znaczenie w chorobach układu sercowo-naczyniowego *Przegląd Kardiometaboliczny* 2006; 1, 1: 27–34
18. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005;54(6):1615-1625.
19. DCCT Research Group. Clustering of long-term complications in families with diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1997; 46, 1829-1839
20. Doherty T.M., Fitzpatrick L.A., Inoue D., Qiao J.H., Fishbein M.C., Detrano R.C., Shah P.K., Rajavashisth T.B. Molecular, endocrine, and genetic mechanisms of arterial calcification: *Endocr. Rev.* 2004; 25(4), 629-672
21. Jackoby R.M., Nesto R.W.: Acute myocardial infarction in the diabetic patients: pathophysiology, clinical course, and prognosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 20: 736–744
22. Jeffcoate WJ, Chipchase SY, Ince P, Game FL. Assessing the outcome of the management of diabetic foot ulcers using ulcer-related and person-related measures. *Diabetes Care* 2006;29:1784-7
23. Most R.S., Sinnock P. The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals. *Diabetes Care* 1983; 6: 87–91
24. Maser R.E., Mitchell B.D., Vinik A., Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(15), 1986-1901
25. Franco OH, Steyerberg EW, Hu FB, Mackenbach J, Nusselder W. Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease. *Arch Intern Med.* 2007;167(11):1145–1151
26. Preis SR, Pencina MJ, Hwang SJ, et al. Trends in cardiovascular disease risk factors in individuals with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2009;120(3):212–220
27. Fonseca V, Desouza C, Asnani S, Jialal I. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes. *Endocr Rev.* 2004;25(1):153–175
28. Ghaderian SB, Beladi-Mousavi SS. The role of diabetes and hypertension in chronic kidney disease. *J Renal Inj Prev.* 2014;3(4):109–110

29. Liew BS, Perry C, Boulton-Jones JM, et al. Diabetic nephropathy: an observational study on patients attending a joint diabetes renal clinic. *QJM* 1997;90:353
30. Parving HH, Hommel E. Prognosis in diabetic nephropathy. *BMJ* 1989;299:230-3
31. Consensus Statement. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes* 1988; 37, 1000-1004
32. Shaw JE, Zimmet PZ (1999) The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabetes Rev* 7:245–252; Harati Y (2007) Diabetic neuropathies: unanswered questions. *Neurol Clin* 25:303– 317
33. Tesfaye S., Chaturvedi N.N., Eaton S.E., Ward J.D.,Manes C., Ionescu-Tirgoviste C., Witte D.R., Fuller J.H. Eurodiab Prospective Complications Study Group: Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352(4), 341-350
34. Giannini C, Dyck PJ. Ultrastructural morphometric abnormalities of sural nerve endoneurial microvessels in diabetes mellitus. *Ann Neurol* 1994;36:408 – 415
35. Lennertz RC, Medler KA, Bain JL, Wright DE, and Stucky CL (2011) Impaired sensory nerve function and axon morphology in mice with diabetic neuropathy. *J Neurophysiol* 106:905–914
36. Ramos KM, Jiang Y, Svensson CI, and Calcutt NA (2007) Pathogenesis of spinally mediated hyperalgesia in diabetes. *Diabetes* 56:1569–1576
37. Doupis J., Lyons T.E., Wu S., Gnardellis C., Dinh T., Veves A. Microvascular reactivity and inflammatory cytokines in painful and painless peripheral diabetic neuropathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94(6), 2157-2163
38. Korzon-Burakowska A Zespół stopy cukrzycowej – patogeneza i praktyczne aspekty postępowania, *Choroby Serca i Naczyń* 2007; 4 (2): 93-98
39. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA.* 2005 Jan 12;293(2):217-28
40. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care.* 2006 Jun;29(6):1288-93
41. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care.* 1998 May;21(5):855-9
42. Young M.J., Adams J.E., Anderson G.F. , Boulton AJ, Cavanagh PR. Medical arterial calcification in the feet of diabetic patients and matched non diabetic control subject. *Diabetologia* 1993; 36(7), 615- 621
43. Eneroth M. Apelqvist J. Stenstrom A. Clinical characteristics and outcome in 223 diabetic patients with deep foot infections. *Foot Ankle Int* 1997;18:716 -722

44. Dinh MT, Abad CL, Safdar N. Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2008 Aug 15;47(4):519-27
45. Ertugrul BM, Savk O, Ozturk B, Cobanoglu M, Oncu S, Sakarya S. The diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: examination findings and laboratory values. *Med Sci Monit.* 2009 Jun;15(6):CR307-12
46. Charcot J. M. On some arthropaties apparently related to a lesion of the brain or spinal cord. *J. Hist. Neurosci.* 1992;1:75-87
47. Jordan WR Neuritic manifestation of diabetes mellitus. *Arch. Intern Med.*1936; 57:307-2
48. Jones E.A. et al: Neuropathic Osteoarthropathy: Diagnostic Dillemas and Differetial Diagnosis *RadioGraphics* 2000, 20:S279-S293
49. Rogers C. Lee et al The Charcot Foot in Diabetes *Diabetes Care.* 2011 September; 34(9): 2123–2129
50. Gill G. et al Diagnostic delays in diabetic Charcot arthropathy. *Practical Diab. Intern.* 2004; 21, 261-262
51. Brower AC, Allman RM. Pathogenesis of the neurotrophic joint: neurotraumatic vs. neurovascular . *Radiology* 1981; 139:349-354
52. Childs M, Armstrong DG, Edelson G. Is Charcot arthropathy a late sequel of osteoporosis in patients with diabetes mellitus? *J. FootAnkle Surg* 1998; 37:437-9
53. Cundy TF, Edmonds ME, Watkins PJ, Osteopenia and metatarsal fractures in diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1985;2:461-4
54. Forst T et al Peripheral osteopenia in adult patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1995 Oct;12(10):874-9
55. Young MJ, Marshall A, Adams JE, Selby PL, Boulton AJ. Osteopenia, neurological dysfunction, and the development of Charcot neuroarthropathy. *Diabetes Care.* 1995 Jan;18(1):34-8
56. Fabrin J, Larsen K, Holstein P et al Long term follow up in diabetic Charcot feet with spontaneous onset. *Diabetes Care* 2000; 23:796-800
57. Klenerman L. The Charcot neuroarthropathy joint in diabetes mellitus. *Diabet Med* 1996; S52-S54
58. Bailey CC, Root HP Neuropathic foot lesions in diabetes mellitus *N Engl J Med* 1947;236:397-401
59. Cavanagh PR, Young MJ, Adams JE et al Radiographic abnormalities in the feet of patients with diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994; 17; 201-209
60. Rajbhandari SM, Jenkins RC, Davies C, Tesfaye S. Charcot neuroarthropathy in diabetes mellitus *Diabetologia.* 2002 Aug;45(8):1085-96

61. Ellenberg M Diabetic Complications Without Manifest Diabetes - Complications as Presenting Clinical Symptoms JAMA. 1963;183(11):926-930
62. Armstrong GD, Todd WF Lavery FA et al. the natural history of acute Charcot's arthropathy in a diabetic foot speciality clinic. Diabet Med 1997;14: 357-363
63. Shaw JE, Boulton AJM The Charcot Foot. Foot 1995;5: 65-70
64. Jude E Charcot foot: What's new in pathogenesis and medical management. In Boulton AJM, Cavanagh PR, Rayman eds G The Foot in Diabetes , John Wiley & Sons 2006
65. Sommer Todd C. Thomas H. Lee: Charcot Foot: The Diagnostic Dilemma. Am Fam Physician 2001; 64:1591-8
66. Lipsky BA et al: Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot. Diabetes Metab Res Rev. 2012 Feb;28 Suppl 1:163-78.
67. Frykberg R.G.: Charcot Foot: an update on Pathogenesis and Management In: Boulton A.J.M., Connor H., Cavanagh P.R., The foot in diabetes, 2000 John Wiley & Sons, Ltd
68. Dyet J.F., Ettles D.F., Nicholson A.A.: The role of Radiology in the Assessment and Treatment of the Diabetic Foot In: : Boulton A.J.M., Connor H., Cavanagh P.R., 2000 John Wiley & Sons, Ltd
69. Leszczyński S. Radiologia, 1993, PZWL Warszawa Świątkowski Jan: Osteoartropatie neurogenne 206-212
70. Borejko M, Dziak A: Badanie radiologiczne w ortopedii, PZWL 1988, 390-395
71. Saunders LJ, Mrdjencovich D. Anatomical patterns of bone and joint destruction In neuropathic diabetics. Diabetes 1991;40 (suppl 1):529A
72. Eichenholtz SN. Charcot joints. With a foreword by P.D.Wilson. Springfield (Ill): Charles C. Thomas;. 1966
73. Shibata T et al. The results of arthrodesis of the ankle for leprotic neuroarthropathy . J Bone Joint Surg Am. 1990 Jun;72(5):749-56
74. Tan PL, Teh J MRI of the diabetic foot: differentiation of infection from neuropathic change, British Journal of Radiology (2007) 80, 939-948
75. Tsang KW, Morrison WB. Update: Imaging of Lower Extremity Infection. Semin Musculoskelet Radiol. 2016 Apr;20(2):175-91
76. Chantelau EA Grutzen G. Is the Eichenholtz classification still valid for the diabetic Charcot foot? Swiss Med Wkly. 2014 Apr 24;144:w13948
77. Ahmadi M E et al Neuropathic Arthropathy of the Foot with and without Superimposed Osteomyelitis: MR Imaging Characteristics; Radiology 2006 Feb;238(2):622-31

78. Schoots IG et al Neuro-osteoarthropathy of the foot-radiologist: friend or foe? *Semin Musculoskelet Radiol.* 2010 Sep;14(3):365-76
79. Toledano TR, Fatone EA, Weis A, Cotten A, Beltran J. MRI evaluation of bone marrow changes in the diabetic foot: a practical approach. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2011 Jul;15(3):257-68
80. Marcus CD et al MR imaging of osteomyelitis and neuropathic osteoarthropathy in the feet of diabetics. *Radiographics.* 1996 Nov;16(6):1337-48
81. Zampa V et al Role of dynamic MRI in the follow-up of acute Charcot foot in patients with diabetes mellitus. *Skeletal Radiol.* 2011 Aug;40(8):991-9
82. Chantelau E et al Evaluation of the diabetic charcot foot by MR imaging or plain radiography--an observational study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006 Sep;114(8):428-31
83. Bolacchi F, Uccioli L, Masala S, Giurato L, Ruotolo V, Meloni M, Baffari E, Cinelli E, Cadioli M, Squillaci E, Simonetti G, Bergamini A. Proton magnetic resonance spectroscopy in the evaluation of patients with acute Charcot neuro-osteoarthropathy. *Eur Radiol.* 2013 Oct;23(10):2807-13
84. Basu S et al. FDG PET and PET/CT Imaging in Complicated Diabetic Foot. *PET Clin.* 2012 Apr;7(2):151-60
85. Höpfner S et al Preoperative imaging of Charcot neuroarthropathy in diabetic patients: comparison of ring PET, hybrid PET, and magnetic resonance imaging. *Foot Ankle Int.* 2004 Dec;25(12):890-5
86. Schwegler B et al. Unsuspected osteomyelitis is frequent in persistent diabetic foot ulcer and better diagnosed by MRI than by 18F-FDG PET or 99mTc-MOAB. *J Intern Med.* 2008 Jan;263(1):99-106
87. Sartoris DJ et al Plantar compartmental infection in the diabetic foot. The role of computed tomography. *Invest Radiol.* 1985 Nov;20(8):772-84
88. Sanverdi SE et al Current challenges in imaging of the diabetic foot. *Diabet Foot Ankle.* 2012;3
89. Enderle MD et al Correlation of imaging techniques to histopathology in patients with diabetic foot syndrome and clinical suspicion of chronic osteomyelitis. The role of high-resolution ultrasound. *Diabetes Care.* 1999 Feb;22(2):294-9
90. Konarzewska A et al Ultrasound-diagnosed bone and joint destruction as a typical image in advanced Charcot arthropathy - case report. *J Ultrason.* 2012 Jun;12(49):226-32
91. Płaza M. et al., Charcot arthropathy in ultrasound examination – a case report *J Ultrason* 2016; 16: 210–215

92. Wang X et al Early detection of atrophy of foot muscles in Chinese patients of type 2 diabetes mellitus by high-frequency ultrasonography. *J Diabetes Res.* 2014;2014:927069
93. Naemi R et al Differences in the mechanical characteristics of plantar soft tissue between ulcerated and non-ulcerated foot. *J Diabetes Complications.* 2016 Jun 8
94. *Diabetologia Praktyczna* 2011, Tom 12, Suplement 11A
95. Young M.J. et al A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population *Diabetologia.* 1993; 36(2), 150-154
96. Visvanathan V et al. Radiographic Abnormalities in the Feet of Diabetic Patients with Neuropathy and Foot Ulceration. *J Assoc Physicians India.* 2014 Nov;62(11):30-3
97. Cavanagh PR, Young MJ, Adams JE, Vickers KL, Boulton AJM. Radiographic abnormalities in the feet of patients with diabetic neuropathy. *Diabetes Care*1994;17:201–9
98. Morrison WB et al Diagnosis of osteomyelitis: utility of fat-suppressed contrast-enhanced MR imaging. *Radiology.* 1993 Oct;189(1):251-7
99. Ledermann HP et al Nonenhancing tissue on MR imaging of pedal infection: characterization of necrotic tissue and associated limitations for diagnosis of osteomyelitis and abscess. *AJR Am J Roentgenol.* 2002 Jan;178(1):215-22
100. Sanders L J et al Charcot neuroarthropathy of the foot. In Levin and O'Neal's *The Diabetic Foot*, 6th ed. Bowker J.H., Pfeifer M.A., Eds. Mosby, 2001; 439-465
101. Hartemann-Heurtier A. et al The Charcot foot. *Lancet* 2002; 360, 1776-1778
102. Chantelau EA et al The acute diabetic Charcot foot managed on the basis of magnetic resonance imaging--a review of 71 cases. *Swiss Med Wkly.* 2013 Jul 29;143:w13831.
103. Holmes C. et al Charcot stage 0: A review and considerations for making the correct diagnosis early *Clinical Diabetes and Endocrinology*20151:18
104. Ruotolo V et al. A new natural history of Charcot foot: clinical evolution and final outcome of stage 0 Charcot neuroarthropathy in a tertiary referral diabetic foot clinic. *Clin Nucl Med.* 2013 Jul;38(7):506-9
105. Wukich DK et al The consequences of complacency: managing the effects of unrecognized Charcot feet *Diabet Med.* 2011 Feb;28(2):195-8