

**OLESZKO, Michał, FULARSKA, Kamila, KUŹNIAR, Aleksandra, SZAWICA, Dominik, WĄSIEWICZ, Edward, BERNACKI, Radosław, BERNACKI, Piotr, DUTKA, Martyna & ZARDZEWIĄŁY, Witold. Neuropathy and neuroarthropathy as a complication of diabetes and other diseases, with particular emphasis on painless fractures - a review of the literature. Journal of Education, Health and Sport. 2023;25(1):75-82. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.25.01.007>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43583>
<https://zenodo.org/record/7890456>**

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 15.04.2023. Revised: 20.04.2023. Accepted: 03.05.2023. Published: 03.05.2023.

Neuropatia oraz neuroartropatia jako powikłanie cukrzycy i innych chorób ze szczególnym uwzględnieniem złamań bezbolesnych – przegląd literatury

Michał Oleszko

Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski, al. mjr. W. Kopisto 2a, 35-959 Rzeszów.

<https://orcid.org/0000-0002-2635-0856>

michaloleszkoole@gmail.com

Kamila Fularska

CENTRUM MEDYCZNE W ŁAŃCUCIE SP. Z O.O. ul. Paderewskiego 5, 37-100 Łańcut.

<https://orcid.org/0000-0002-1338-3982>

ka.larska@wp.pl

Aleksandra Kuźniar

Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski, al. mjr. W. Kopisto 2a, 35-959 Rzeszów.

<https://orcid.org/0009-0007-8759-2633>

kuzniar.aleksandra1@gmail.com

Dominik Szawica

CENTRUM MEDYCZNE W ŁAŃCUCIE SP. Z O.O. ul. Paderewskiego 5, 37-100 Łańcut.

<https://orcid.org/0009-0004-7089-9266>

dominik.szawica@gmail.com

Edward Wąsiewicz

CENTRUM MEDYCZNE W ŁAŃCUCIE SP. Z O.O. ul. Paderewskiego 5, 37-100 Łańcut.

<https://orcid.org/0000-0002-0339-6202>

edward.wasiewicz@op.pl

Radosław Bernacki

Uniwersytet Medyczny w Lublinie Aleje Raławickie 1, 20-059 Lublin

<https://orcid.org/0009-0000-1554-2724>

rbernacki97@gmail.com

Piotr Bernacki

Uniwersytet Medyczny w Lublinie Aleje Raławickie 1, 20-059 Lublin

<https://orcid.org/0009-0002-9324-9632>

pbernacki73@gmail.com

Martyna Dutka

Uniwersytet Medyczny w Lublinie Aleje Raławickie 1, 20-059 Lublin

<https://orcid.org/0009-0006-4747-677X>

martynadutka810@gmail.com

Witold Zardzewiały

Uniwersytet Medyczny w Lublinie Aleje Raławickie 1, 20-059 Lublin

<https://orcid.org/0000-0003-4459-0535>

witold.zardzewialy@gmail.com

Abstract

Diabetes is now one of the most common chronic diseases. Its incidence is increasing, and thus the number of people suffering from its health complications is increasing. In 2015, 3 million people in Poland suffered from diabetes, and it is estimated that this number will increase to 4 million by 2040.

Acute complications of diabetes include i.a. hypoglycemic or lactate and hypermolar comas. Chronic complications include, for example, microangiopathies (retinopathies, nephropathy) as well as macroangiopathies and neuropathies.

Neuropathy is the result of too much glycemia and can affect as many as 2/3 of diabetic patients. Everyday pain sometimes makes it impossible to perform the simplest activities, and an optimal treatment plan is difficult to develop. At the same time, it can be prevented with regular exercise, regular glyceemic control and a proper diet.

In this paper, we present a literature review on neuropathy and neuroarthropathy as a complication of diabetes and other diseases, with particular emphasis on painless fractures.

Keywords: Neuropathy, Neuroarthropathy, Diabetes, Fractures

Abstract

Cukrzyca jest obecnie jest jedną z najczęstszych chorób przewlekłych. Jej częstość występowania ulega tendencji wzrostowej a co za tym idzie rośnie liczba osób cierpiących z powodu jej powikłań zdrowotnych. W 2015 roku w Polsce cukrzycę chorowały 3 miliony osób i szacuje się, że ta liczba do 2040 roku wzrośnie do 4 milionów.

Do ostrych powikłań cukrzycy zaliczamy m. in. śpiączki hipoglikemiczne czy mleczanowe i hipermolalne. Do przewlekłych powikłań zaliczamy np. mikroangiopatie (retinopatie, nefropatie) oraz makroangiopatie i neuropatie..

Neuropatia jest skutkiem zbyt dużej glikemii i może dotknąć aż 2/3 pacjentów diabetologicznych. Codzienne dolegliwości bólowe niekiedy uniemożliwiają wykonywanie najprostszych czynności, a plan optymalnego leczenia jest trudny do opracowania. Jednocześnie można jej zapobiegać dzięki regularnym ćwiczeniom fizyczny, regularnej kontroli glikemii oraz odpowiedniej dieci.

W pracy tej prezentujemy przegląd literatury nt. neuropatii oraz neuroartropatii jako powikłania cukrzycy i innych chorób ze szczególnym uwzględnieniem złamań bezbolesnych.

Słowa kluczowe: Neuropatia, Neuroartropatia, Cukrzyca, Złamania

Wprowadzenie

Cukrzyca to choroba o podłożu metabolicznym, która obecnie jest jedną z najczęstszych chorób przewlekłych. Jej częstość występowania ulega tendencji wzrostowej a co za tym idzie rośnie liczba osób cierpiących z powodu jej powikłań zdrowotnych.[1] Wg rządowego Raportu Instytutu Ochrony Zdrowia [2] rocznie na świecie z powodu cukrzycy i jej powikłań umiera 5 milionów osób, a w Polsce ponad 20 tysięcy. W 2015 roku w Polsce cukrzycę chorowały 3 miliony osób i szacuje się, że ta liczba do 2040 roku wzrośnie do 4 milionów.

Powikłania cukrzycy można podzielić na ostre i przewlekłe - do tych pierwszych zaliczamy m. in. śpiączki hipoglikemiczne czy mleczanowe i hipermolalne. Do przewlekłych powikłań wliczamy np. mikroangiopatie (retinopatie, nefropatie) oraz makroangiopatie i neuropatie. [3].

Neuropatia stanowi jeden ze skutków nieprawidłowo leczonej, zbyt dużej glikemii - może dotyczyć aż 66 % pacjentów diabetologicznych. Codzienne dolegliwości bólowe niekiedy uniemożliwiają wykonywanie najprostszych czynności, a plan optymalnego leczenia jest trudny do opracowania.[3]

Neuropatia cukrzycowa może się objawiać jako ostre zapalenie nerwów obwodowych, amiotrofia czy neuropatia wegetatywna. Najczęściej rozwija się dopiero po kilku latach trwania choroby, jednakże może też obejmować pacjentów w jej początkowej fazie. Do pierwszych objawów zaliczamy ból, pieczenie, parestezję oraz drętwienie. W późniejszym okresie choroby pacjenci cierpią na pogorszenie czucia, zanik mięśni oraz osłabienie odruchów głębokich.

Neuropatia cukrzycowa może obejmować neuropatię autonomiczną, radikulopatię lędźwiowo- krzyżową lub obwodową polineuropatię czuciowo-ruchową. U osób chorujących na metaboliczne zaburzenia regulacji poziomu glukozy we krwi najczęściej występuje dystalna symetryczna polineuropatia czuciowo-ruchowa. Częściej objęte zaburzeniami są aksony czuciowe niż ruchowe. [4] Bezbolesne złamania kości u chorych na cukrzycę występują najczęściej w stopach [5-8].

Cukrzycowa neuropatia

Bardzo ważna jest regularna kontrola zarówno diabetologiczna, jak i indywidualna. Diabetes Control Complications Trial (DCCT) zwraca szczególną uwagę na częstą kontrolę zawartości cukru we krwi. Umiejętne oraz sumienne badanie glikemii może zredukować nawet o 60% ryzyko powstania neuropatii oraz innych istotnych objawów klinicznych [9]. Neuropatia cukrzycowa obniża jakość życia, powoduje zwiększenie ryzyka wystąpienia owrzodzeń stóp – ryzyko wystąpienia tego powikłania wynosi 15-25%, a ryzyko amputacji

kończyny jest 15 razy większe niż w populacji zdrowej [10,11]. Ryzyko neuropatii dotyka 30% osób z cukrzycą ogółem i >50% osób z cukrzycą w wieku powyżej 50 [12,13]. Jest jednocześnie jednym z najslabiej zbadanych powikłań cukrzycy, ponieważ jest trudna do zmierzenia bezpośrednio i dokładnie, a leczenie polega wyłącznie na profilaktyce poprzez kontrolę poziomu glukozy oraz leczenie bólu i objawów.

Podobnie jak inne powikłania naczyniowe cukrzycy, neuropatia cukrzycowa jest stanem wieloczynnikowym i posiada kilka czynników ryzyka - palenie tytoniu i BMI poziom HbA1c, nadciśnienie tętnicze, a także predyspozycje genetyczne [14].

Bendik et al. w badaniu Genome-Wide Association Study przeanalizowali 2,093 przypadków z idiopatyczną polineuropatią - GWAS – pod kątem genetycznych przyczyn powstawania idiopatycznej polineuropatii na podstawie danych z dwóch dużych badań populacyjnych powiązanych z dokumentacją szpitalną – Trondelag Health Study oraz UK Biobank. Zastosowali dwuetapowy projekt analizy. Zidentyfikowali dwa niezależne loci ryzyka w całym genomie w metaanalizie 2093 przypadków i 445 256 kontroli. Każde locus zawierało kilka powiązanych wariantów, wykazujących wyraźną strukturę nierównowagi sprzężeń (LD), zaś regresja wyników LD wskazywała, że ogólny sygnał asocjacji, chociaż skromny, był w dużej mierze (89%) spowodowany prawdziwym dziedziczeniem poligenicznym. Szacunkowa dziedziczność idiopatycznej polineuropatii oparta na SNP (polimorfizmie pojedynczego nukleotydu) wynosi 8,9%. Idiopatyczna polineuropatia była umiarkowanie genetycznie związana z wysoką masą ciała, w szczególności wysokim wzrostem i wieloma cechami związanymi z bólem. Stwierdzono 3 SNP związane z bólem w neuropatii cukrzycowej - SNP rs71647933 w ZSCAN20 tylko u kobiet, SNP rs6986153 w chr8q23 tylko u mężczyzn i SNP rs17428041 dla obu płci.

Podczas GWAS badane było także zwiększone ryzyko występowania owrzodzeń stóp u osób z cukrzycą vs w populacji zdrowej - SNP rs80028505 w MAPK14 związany był z owrzodzeniami stopy.

Pragniemy zwrócić szczególną uwagę na konieczność częstej kontroli poziomu glukozy we krwi u osób cierpiących na cukrzycę typu I. Pomoc lekarza diabetologa również jest niezbędna. Utrzymywanie glikemii w referencyjnych wartościach, zmniejsza ryzyko ujawnienia się negatywnych skutków cukrzycy typu I i tym samym zapewnia lepszy komfort życia u pacjentów diabetologicznych. [9]

Zapobieganie neuropatii cukrzycowej

Kontrola glikemii u osób z cukrzycą typu 1 aż o 78% zmniejsza częstość występowania dystalnej symetrycznej polineuropatii (zmniejszenie ryzyka względnego o 78%) [15-17]. Natomiast u chorych z cukrzycą typu 2 lepsza kontrola glikemii zmniejsza ryzyko rozwoju dystalnej symetrycznej polineuropatii w umiarkowanym stopniu (zmniejszenie ryzyka względnego o 5–9%) [18,19]. Jak wspomniano w “Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association”, w badaniu przeprowadzonym przez japońskich naukowców u pacjentów z cukrzycą typu 2 intensywne leczenie insuliną wiązało się z mniejszym ryzykiem rozwoju dystalnej symetrycznej polineuropatii [20], zaś badanie Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) wykazało niewielkie, ale istotne zmniejszenie ryzyka tego rodzaju neuropatii przy kontroli glikemii u osób z cukrzycą typu 2 po 5 latach obserwacji [21]. Również dieta oraz zdrowy styl życia z aktywnością fizyczną może być przydatna w zmniejszeniu tego ryzyka.

W niedalekiej przeszłości przeprowadzono kilka badań, m.in. the Steno-2 Study [22], Diabetes Prevention Program (DPP) [23], Italian supervised treadmill study [24], oraz University of Utah type 2 diabetes study [25]. W badaniach tych opisano m.in. regenerację włókien nerwowych u pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy wykonywali regularnie ćwiczenia fizyczne o umiarkowanej intensywności w porównaniu z grupą kontrolną – osoby, które leczyły się jedynie farmakologicznie doznały utraty włókien nerwowych [25].

W badaniu specjalistycznym Intraepidermal nerve fiber density (IENFD) - śródnaskórkowej gęstości włókien nerwowych (IENFD), która jest czułą metodą sprawdzenia wczesnego uszkodzenia małych niezmielinizowanych włókien nerwowych z wykorzystaniem wartości docelowych dla danej grupy wiekowej. Osoby niećwiczące miały trzykrotnie wyższy odsetek progresji do wystąpienia uszkodzeń nerwów obwodowych kończyn w porównaniu z grupą ćwiczącą (17% vs. 5,7%).[25]

Także wcześniej przeprowadzone badania wykazały, że ćwiczenia fizyczne o umiarkowanym lub średnim nasileniu wraz z optymalizacją diety pod kątem zaleceń diabetycznych lub wykonywanie ćwiczeń bez diety skutkuje poprawą przewodnictwa nerwowego skóry i zmniejszeniem objawów neuropatii a także zmniejszeniem

ryzyka jej rozwoju u pacjentów zdiagnozowanych pod kątem neuropatii przedcukrzycowej lub wczesne cukrzyca. [26-27]. Wadą ostatnich dwóch wspomnianych badań była niezaślepienie metoda uzyskania wyników. Mechanizm polepszenia wyników nie jest do końca jasny. Brak znaczącej poprawy metabolicznej sugeruje, że ćwiczenia mogą wpływać na zwiększenie zdolności regeneracyjnej nerwów obwodowych poprzez mechanizmy inne niż normalizacja poziomu glukozy oraz zmniejszenie masy ciała u pacjentów z cukrzycą.

Jak wspomniano wyżej, takie podejście koncentruje się na samych ćwiczeniach (nadzorowany trening aerobowy i/lub oporowy) [25-27] lub na połączeniu modyfikacji diety i ćwiczeń. Nie uzyskano jednocześnie konsensusu zgody co do schematów dietetycznych. W programie Diabetes Prevention Program stosowano dietę ubogokaloryczną i ubogotłuszczową. W pozostałych badaniach zastosowano inne diety, jak np. dieta śródziemnomorska z niższą zawartością węglowodanów sięgającą do 45%, wyższą zawartością tłuszczu sięgającą do 40%, z tym że zawartość tłuszczów nasyconych stanowiła mniej niż 10%.

Złamania w neuroartropatii cukrzycowej

Dystalna symetryczna polineuropatia czuciowo-ruchowa występuje najczęściej u osób cierpiących na metaboliczne zaburzenia regulacji glukozy we krwi. Aksony czuciowe są częściej zajęte niż aksony ruchowe [4]. Większość złamań u chorych na cukrzycę, nawet z przewlekłą neuropatią, jest bolesna - bardzo rzadko zdarza się, że urazy są bezbolesne, najczęściej są to złamania stopy w stawach neuroartropatycznych (stawy Charcota) i rzadziej w stawach Lisfranca [7,8]. El-Khoury i Kathol opisali 6 chorych na cukrzycę z neuropatycznymi złamaniami stopy - u 4 z nich występowały stawy Charcota, a u 1 sepsa. Johnson w swoim raporcie z 1967 roku opisującym złamania i urazy stawów u 118 pacjentów ze stopą neuropatyczną. Jednak większość z nich miała polio, a tylko 10 osób z tej serii miało cukrzycę.

Gill, Benbow et al. opisali dwa przypadki bezbolesnego złamania w stopie. U dwóch pacjentów z cukrzycą i związaną z nią neuropatią wystąpił bezbolesny obrzęk stopy przy jednoczesnym braku historii urazów. Zdjęcia rentgenowskie wykazały potencjalne złamania - jedno z kości śródstopia, a drugie z paliczka bliższego. Z powodu ciężkiej neuropatii czuciowej złamania te uznano za złamania „naprężeniowe” niezwiązane z bólem. Przypadek ten był o tyle niezwykły, że chociaż spontaniczne złamania zostały opisane wcześniej w stopach neuropatycznych, prawie zawsze są one związane ze stawem Charcota i zwykle są bolesne. Przypadki opisane przez Gill, Benbow et al. sugerują, że w diagnostyce różnicowej ostrego obrzęku stopy u chorych na cukrzycę z neuropatią czuciową należy uwzględnić także złamania przeciążeniowe. [5].

Inną przyczyną bezbolesnych urazów i złamań może być gruźlica. Reading i Stother opisali przypadek bezbolesnego złamania kości śródstopia u pacjenta rasy kaukaskiej [28]. Także zaawansowane stadia chorób neurologicznych i neurodegeneracyjnych mogą doprowadzić do bezbolesnych złamań. Holmoy i Sandberg opisali przypadek pacjentki ze stwardnieniem rozsianym, która doznała złamania biodra bez dolegliwości bólowych. Po urazie nie mogła chodzić, ale nie odczuwała bólu. Początkowo stan został opisany jako nagły rzut stwardnienia rozsianego. Zdjęcie rentgenowskie wykazało złamanie szyjki kości udowej lewej, przy przyjęciu pacjent był sparaliżowany. Po bezcementowej całkowitej alloplastyce stawu biodrowego jej stan znacznie się poprawił. Bezbolesne złamania u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym mogą być mylone z zaostreniem choroby neurologicznej. [29]

W zaniedbanych przypadkach złamań z zapaleniami stawów lub nieprawidłowymi zrostami u pacjentów leczonych niechirurgicznie, odsetek powikłań był znacznie wyższy niż w przypadkach leczonych chirurgicznie, odsetek powikłań wzrastał nawet o 75% u pacjentów leczonych niechirurgicznie, w niektórych badaniach do 100%. [6-8]. Odsetek powikłań pooperacyjnych wtórnej operacji chirurgicznej w cukrzycy wynosi 100% w zaniedbanych przypadkach, ponieważ cukrzyca często prowadzi do upośledzonego gojenia się ran, opóźnionego zrostu złamania, waskulopatii, neuropatii i artropatii [6-8]. Pacjenci ci są bardziej narażeni na katastrofalne powikłania, w tym utratę kończyny. Ponadto cukrzycowa neuropatia obwodowa stanowi wyjątkowy problem, ponieważ pozornie nieszkodliwe uszkodzenie może prowadzić do wystąpienia neuroartropatii Charcota [7-8, 30].

Złamania dłoni i palców

Paliczki palców są bardziej podatne na złamania niż paliczki środkowe, a nawet końcowe. Złamania śródreżca i paliczka są najczęstszymi złamaniami kończyny górnej, stanowiąc 10% wszystkich złamań. [30-32]. Niestety

złamania kości śródreżca i paliczka są często pomijane w badaniu fizykalnym lub uważane za drobne obrażenia. Paliczki promsyalne palców są m.in. bardziej podatne na złamania niż środkowe lub nawet końcowe paliczki. [30-32].

Zdecydowaną większość złamań kości śródreżca i paliczków można leczyć bez operacji, stosując unieruchomienie. Unieruchomienie złamania powinno zapewnić odpowiednie gojenie, złagodzenie bólu, zapobieganie przemieszczeniu i zapobieganie ponownemu urazowi oraz przywrócenie funkcji ręki.[30-32].

Dotychczas opisano niewiele przypadków bezbolesnego złamania paliczka dłoni, w tym jeden został opisany przez Oleszko et al. [33] w 2023 r. Zdecydowana większość prac naukowych nt. bezbolesnych złamań dotyczy złamań zlokalizowanych w kończynach dolnych.

Podsumowanie

Aby zapobiec błędnemu rozpoznaniu i złym wynikom leczenia złamań w neuropatii cukrzycowej, bardzo ważne jest utrzymanie prawidłowego poziomu HbA1c i glukozy u pacjentów oraz zachowanie szczególnej ostrożności podczas badania, zwłaszcza u pacjentów z niedoczulicą [11-12]. Należy rozważyć wystąpienie złamania u każdego pacjenta z polineuropatią - zarówno z cukrzycową stopą neuropatyczną, u którego występują obrzęki stóp, niezależnie od występowania bólu lub przebytego urazu oraz przy obrzękach i urazach stawów międzypaliczkowych dłoni.

References

- [1] Sebastian Szczyrba, Grzegorz Kozera, Leszek Bieniaszewski, Walenty M. Nyka. Neuropatia cukrzycowa — patogeneza, rozpoznawanie, zapobieganie, leczenie, Forum Medycyny Rodzinnej 2010, tom 4, nr 5, 339–355
- [2] Witold Paweł Kalbarczyk, prof. dr hab. med. Bogusław Okopień. Raport Instytutu Ochrony Zdrowia - Cukrzyca. Gdzie jesteśmy? Dokąd zmierzamy? 2018
- [3] James C. Watson, MD, and P. James B. Dyck, MD. Peripheral Neuropathy: A Practical Approach to Diagnosis and Symptom Management. July 2015;90(7):940-951 Mayo Clin Proc.
- [4] Kumar V, Abbas AK, Aster J (2017) Basic Pathology 10th edition, Elsevier, Chicago
- [5] Gill G, Benbow S, Tesfaye S, Kaczmarczyk E, Kaye L, 1993, et al Painless stress fractures in diabetic neuropathic feet. Postgraduate Medical Journal 73:241-242. <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.73.858.241>
- [6] Galanopoulos I P, Stavlas P, Voyaki S M, et al. (February 23, 2021) Ankle Fractures in Diabetic Patients: Report of Two Cases. Cureus 13(2): e13519. doi:10.7759/cureus.13519
- [7] Gouveri E, Papanas N. Charcot osteoarthropathy in diabetes: A brief review with an emphasis on clinical practice (2011) World J Diabetes. 2(5):59-65. doi:10.4239/wjd.v2.i5.59
- [8] Levitt BA, Stapleton JJ, Zgonis T. Diabetic Lisfranc fracture-dislocations and Charcot neuroarthropathy. (2013) Clin Podiatr Med Surg.30(2):257-63. doi: 10.1016/j.cpm.2013.01.002.
- [9] Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. The DCCT Research Group. Diabetes Care. 1987 Jan-Feb;10(1):1-19. doi: 10.2337/diacare.10.1.1. PMID: 2882967.
- [10] Singh N, Armstrong DG & Lipsky BA Preventing Foot Ulcers in Patients With Diabetes. JAMA 293, 217–228, doi: 10.1001/jama.293.2.217 (2005). [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [11] Most RS & Sinnock P The Epidemiology of Lower Extremity Amputations in Diabetic Individuals. Diabetes Care 6, 87–91, doi: 10.2337/diacare.6.1.87 (1983). [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [12] Young MJ, Boulton AJM, Macleod AF, Williams DRR & Sonksen PH A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. Diabetologia 36, 150–154, doi: 10.1007/BF00400697 (1993). [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

- [13]. Maser RE et al. Epidemiological Correlates of Diabetic Neuropathy: Report From Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes* 38, 1456–1461, doi: 10.2337/diab.38.11.1456 (1989). [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [14] Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol.* 2020 Jul;16(7):377-390. doi: 10.1038/s41581-020-0278-5. Epub 2020 May 12. PMID: 32398868; PMCID: PMC9639302.
15. Diabetes Control and Complications Research Group The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–986 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Diabetes Control and Complications Research Group Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Neurol* 1995;38:869–880 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Linn T, Ortac K, Laube H, Federlin K. Intensive therapy in adult insulin-dependent diabetes mellitus is associated with improved insulin sensitivity and reserve: a randomized, controlled, prospective study over 5 years in newly diagnosed patients. *Metabolism* 1996;45:1508–1513 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol* 2012;11:521–534 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017 Jan;40(1):136-154. doi: 10.2337/dc16-2042. PMID: 27999003; PMCID: PMC6977405.
20. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al.. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103–117 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al.; ACCORD trial group . Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376:419–430 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383–393 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group . Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, et al.. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications* 2006;20:216–223 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Singleton JR, Marcus RL, Jackson JE, K Lessard M, Graham TE, Smith AG. Exercise increases cutaneous nerve density in diabetic patients without neuropathy. *Ann Clin Transl Neurol* 2014;1:844–849 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Kluding PM, Pasnoor M, Singh R, et al. The effect of exercise on neuropathic symptoms, nerve function, and cutaneous innervation in people with diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications.* 2012;26:424–429. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Smith AG, Russell J, Feldman EL, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 2006;29:1294–1299. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [28] Reading AD, Stother IG. The painless fracture: could it be TB? *J R Coll Surg Edinb.* 1998 Dec;43(6):410-1. PMID: 9990791.
- [29] Holmøy T, Sandberg L. Lårhalsbrudd uten smerter ved multippel sklerose [Painless femoral neck fracture in a patient with multiple sclerosis]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1996 Jan 20;116(2):249. Norwegian. PMID: 8633335.

- [30] Lovy AJ, Dowdell J, Keswani A, et al. Nonoperative Versus Operative Treatment of Displaced Ankle Fractures in Diabetics. *Foot & Ankle International*. 2017;38(3):255-260. doi:10.1177/1071100716678796
- [31] Ramlatchan SR, Pomerantz LH, Ganti L, Lee WK, Delk GT. Phalangeal Fracture Secondary to Hammering One's Finger. *Cureus*. 2020 Jul 21;12(7):e9313. doi: 10.7759/cureus.9313. PMID: 32839682; PMCID: PMC7440264.
- [32] Singh J, Jain K, Mruthyunjaya, Ravishankar R. Outcome of closed proximal phalangeal fractures of the hand. *Indian J Orthop*. 2011 Sep;45(5):432-8. doi: 10.4103/0019-5413.83764. PMID: 21886925; PMCID: PMC3162680.
- [33] Oleszko, M., Wąsiewicz, E., Fularska, K., Kuźniar, A. and Szawica, D. 2023. A painless fracture of a phalanx of the left hand in a patient with type 1 diabetes – case report. *Journal of Education, Health and Sport*. 17, 1 (Mar. 2023), 46–50. DOI:<https://doi.org/10.12775/JEHS.2023.17.01.005>.