**ΔΙΑΒΗΤΙΚΟ ΧΕΡΙ**

**∆ΙΑΒΗΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΑΡΘΡΟΠΑΘΕΙΑ Ή ΣΥΝ∆ΡΟΜΟ ∆ΥΣΚΑΜΠΤΟΥ ΧΕΡΙΟΥ**

***Μαϊση Ν, Γουλές Δ.***

1Ομάδα Φοιτητών και Νέων Ιατρών της Ένωσης Ελευθεροεπαγγελματιών Ιατρών Αττικής (ΕΕΛΙΑ)

**Περίληψη**

Ο σακχαρώδης διαβήτης έχει επιπλοκές που επηρεάζουν την άκρα χείρα και αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως διαβητική χειραρθροπάθεια ή σύνδρομο δύσκαμπτου χεριού. Τα κλινικά χαρακτηριστικά αυτής της πάθησης περιλαμβάνουν περιορισμένη κινητικότητα των αρθρώσεων, δερματικές αλλοιώσεις σκληροδερματικού τύπου και τριχοειδοπάθεια της κοίτης των ονύχων. Η διαβητική χειραρθροπάθεια μπορεί να επηρεάσει έως και το 70% των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2, με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στον δεύτερο. Το παθογενετικό υπόβαθρο της νόσου παραμένει αμφιλεγόμενο. Οι παθογενετικές υποθέσεις της ενεργοποίησης μεταλλοπρωτεϊνασών και της γλυκοζυλίωσης του κολλαγόνου με επακόλουθη παραμόρφωση των μαλακών μορίων βρίσκονται επί του παρόντος υπό διερεύνηση. Η διαβητική χειραρθροπάθεια μπορεί να διαγνωστεί κλινικά με το σημείο "προσευχής" και τη δοκιμασία τραπεζιού. Και στις δύο περιπτώσεις, ο ασθενής αδυνατεί να φέρει σε απόλυτη επαφή το χέρι του απέναντι σε μια επίπεδη επιφάνεια, είτε πρόκειται για το ετερόπλευρο χέρι είτε για την επιφάνεια του τραπεζιού. Εργαστηριακές και απεικονιστικές μελέτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν συμπληρωματικά για τον αποκλεισμό αυτοανόσων νοσημάτων, όπως η νεανική αρθρίτιδα, η ρευματοειδής αρθρίτιδα ή το σκληρόδερμα. Η θεραπεία της πάθησης περιλαμβάνει φυσικοθεραπεία και εργοθεραπεία σε συνδυασμό με την περιστασιακή χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν τοπικές ενέσεις κορτικοστεροειδών. Οι φαρμακολογικές παρεμβάσεις πρέπει να μην απορρυθμίζουν τον σακχαρώδη διαβήτη. Νεότερες θεραπείες που αναστέλλουν τη γλυκοζυλίωση του κολλαγόνου δοκιμάζονται επί του παρόντος σε προκλινικές μελέτες.

**Λέξεις κλειδιά:** Άκρα χείρα, σακχαρώδης διαβήτης, διαβητική χειραρθροπάθεια, γλυκοζυλίωση, κολλαγόνο

**Hand manifestations of diabetes mellitus: Diabetic cheiroarthropathy or diabetes stiff hand syndrome**

**Abstract**

Diabetes mellitus is associated with a number of musculoskeletal implications that affect the hand, commonly described as diabetic cheiroarthropathy or diabetes stiff hand syndrome (DSHS). The clinical features of this conditions include limited joint mobility, scleroderma – like skin lesions and nailfold capillaropathy. DSHS may affect up to 70% of patients with diabetes mellitus type 1 and 2, being more frequent in the latter. The pathogenetic background of the condition remains under debate. The pathogenetic hypotheses of collagen glycosylation with subsequent soft – tissue alterations and metalloproteinase activation are currently under investigation. DSHS can be diagnosed by clinical examination. The main clinical signs are the "prayer" sign and the table top sign. Both signs are positive when the patient is unable to fully approximate their hand towards a flat surface,either their contrelateral hand or the surface of a table, respectively. Laboratory and imaging tests can be used adjunctively to rule out potential autoimmune conditions such as juvenile arthritis, rheumatoid arthritis or scleroderma. DSHS management includes physical and occupational therapy in combination with occasional use of non – steroidal anti-inflammatory drugs. Additionally, local corticosteroid injections may be used as long as attention to blood glucose monitoring is paid. Newer glycosylation inhibiting drug regimens are currently under investigation in pre – clinical trials offering an optimistic outlook for the future.

**Keywords:** Diabetes mellitus, hand, diabetes stiff hand syndrome, diabetic cheiroarthropathy, glycosylation, collagen

**Εισαγωγή**

Οι μυοσκελετικές επιπλοκές του Σ∆ επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών [1] και σήμερα είναι αυξημένες λόγω αύξησης του προσδόκιμου ζωής των διαβητικών ασθενών και της παχυσαρκίας.

Ο σακχαρώδης διαβήτης συνδέεται με μια ποικιλία μυοσκελετικών εκδηλώσεων η έγκαιρη αναγνώριση των οποίων απαιτεί εμπειρία και εξειδίκευση. Πρόκειται για προοδευτικά εξελισσόμενες υποκλινικές οντότητες στα αρχικά στάδια και ανθεκτικές στη θεραπεία [2]. Συνήθως σχετίζονται με τη διάρκεια και τον ανεπαρκή έλεγχο της νόσου και πιθανώς με άλλες χρόνιες επιπλοκές του διαβήτη όπως η αμφιβληστροειδοπάθεια, η νεφροπάθεια και η περιφερική νευροπάθεια.

Ο σακχαρώδης διαβήτης (Σ∆) αποτελεί σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα [3]. Υπολογίζεται ότι έως το 2030 περισσότερα από 360 εκατομμύρια άτομα θα πάσχουν από την νόσο [4].

Ο Σ∆ τύπου 1 οφείλεται σε πλήρη ανεπάρκεια της ινσουλίνης λόγω αυτοάνοσης διαμεσολαβούμενης καταστροφής των ινσουλινοπαραγωγών β - κυττάρων στο πάγκρεας, ενώ ο Σ∆ τύπου 2, ο οποίος αντιπροσωπεύει το μεγαλύτερο μέρος των περιπτώσεων Σ∆ (περίπου το 95%), οφείλεται στην αντίσταση ινσουλίνης, την υπερβολική ηπατική παραγωγή γλυκόζης, και τον μη φυσιολογικό μεταβολισμό του λίπους, με αποτέλεσμα μια σχετική ανεπάρκεια της συγκεκριμένης ορμόνης [3,4].

Οι **διαβητικές μυοσκελετικές εκδηλώσεις** όπως τις κατατάσσουν οι Arkkila και άλλοι [6] (βλ πίνακα 1) είναι: το σύνδρομο δύσκαμπτου χεριού, η νόσος Dupuytren (Εικ.1) , το δάχτυλο δίκην σκανδάλης (trigger finger), η θυλακίτιδα ώμου, η ασβεστοποιός περιαρθρίτιδα ώμου, το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, τα μυϊκά εμφράγματα, η διάχυτη ιδιοπαθής σκελετική υπερόστωση (DISH) και η αρθροπάθεια του Charcot [4,5]. Επιπλέον, έχει αναφερθεί στον Σ∆ υψηλότερος επιπολλασμός από κρυσταλλογενείς αρθρίτιδες, οστεοπόρωση και οστεοαρθρίτιδα [7]. Στο παρόν άρθρο θα ασχοληθούμε με το σύνδρομο δύσκαμπτου χεριού ή διαβητική χειροαρθροπάθεια.

***Πίνακας 1.* Μυοσκελετικές εκδηλώσεις διαβήτη**

1. Σύνδρομο δύσκαμπτου χεριού
2. Νόσος Dupuytren
3. Δάχτυλο δίκην σκανδάλης (trigger finger)
4. Θυλακίτιδα ώμου
5. Ασβεστοποιός περιαρθρίτιδα ώμου
6. Μυϊκά εμφράγματα
7. Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα
8. Διάχυτη ιδιοπαθής σκελετική υπερόστωση (DISH)
9. Αρθροπάθεια του Charcot

*** Εικ1*: Νόσος Dupuytren**

**∆ιαβητικό χέρι (χειροαρθροπάθεια) ή δύσκαμπτο χέρι**

Ο νεανικός ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης αλλά και αυτός των ενηλίκων συνδέεται με διάφορες μυοσκελετικές εκδηλώσεις, κυρίως στις άκρες χείρες με σημαντικότερη την χειροαρθροπάθεια ή σύνδρομο δύσκαμπτου χειρός. Η συχνότητά της υπολογίζεται περίπου στο 48% των ασθενών με Σ∆ τύπου 1 και στο 60% περίπου των ασθενών με Σ∆ τύπου 2 [8,9].

Σύμφωνα με τη δική μας εμπειρία τα ποσοστά αυτά είναι υπερβολικά για τον ελληνικό πληθυσμό. Οι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί ή να διαμαρτύρονται για πόνο καταπόνησης ή παραισθησία[4,10]. Η χειροαρθροπάθεια συνοπτικά χαρακτηρίζεται από[11,12]:

1)περιορισμό κινητικότητας (αδυναμία έκτασης ) και συγκάμψεις των δακτύλων

2) σκληροδερματική πάχυνση του δέρματος και

3) σπανιότερα από μικροαγγειοπάθεια της κοίτης των ονύχων[11,12]

**Ο** **περιορισμός κινητικότητας και οι συγκάμψεις** αναπτύσσονται προοδευτικά στις αρθρώσεις των δακτύλων, πρωιμότερα και ιδιαίτερα, στις εγγύς μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις του 5ου ή 4ου δακτύλου[13]. Σπανιότερα και σε μικρότερο βαθμό προσβάλλονται οι άλλες αρθρώσεις του σώματος και τα δάκτυλα των ποδιών οι οποίες μπορεί να εμφανίζουν δυσκαμψία. Ο συνυπάρχων περιορισμός της κινητικότητας των αρθρώσεων με τις συγκάμψεις συνήθως δεν γίνεται αντιληπτός, γιατί είναι προοδευτικός, συχνά ανώδυνος και υποκλινικός.

Η συχνότητα των συγκάμψεων κυμαίνεται από 5-50 %. Το ποσοστό αυτό σχετίζεται με την διάρκεια του διαβήτη [13] και σε μικρότερο βαθμό με την βαρύτητα και τη σωστή θεραπεία. Η ακριβής, όμως, συσχέτιση του σακχαρώδη διαβήτη με τις συγκάμψεις δεν έχει προσδιορισθεί. Ο ιστολογικός έλεγχος των βλαβών δείχνει αυξημένη γλυκοζυλίωση του κολλαγόνου [14].

**Σκληροδερματικές βλάβες**. Οι προσβεβλημένες φάλαγγες διογκώνονται και το δέρμα των δακτύλων αποκτά σκληροδερματική όψη, με πάχυνση και τάση του δέρματος[15]. Η όλη εικόνα θυμίζει την ακροσκλήρυνση της σκληροδερμίας. Στη διαφοροδιάγνωση βοηθάει η απουσία : φαινόμενου Raynaud, ατροφίας δέρματος, τηλαγγειεκτασιών, αυτοαντισωμάτων ΑCA και Sc70 [16], δυσφαγίας και προσβολής ρηνός και στόματος.

Τυπικά, οι δερματικές αλλοιώσεις αρχίζουν γύρω από τις μετακαρποφαλαγγικές και εγγύς μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις του πέμπτου δακτύλου, προσβάλλοντας προοδευτικά όλα τα δάκτυλα [4]. Οι ασθενείς παρουσιάζουν, όπως αναφέρθηκε, δέρμα παχύ, διατεταμένο, άκαμπτο και κηρώδες όπως στο σκληρόδερμα. Παρόμοιες δερματικές αλλοιώσεις μπορεί να παρατηρηθούν στα χέρια και τους βραχίονες, χωρίς επηρεασμό της κινητικότητας της άρθρωσης [4,16].

**Τριχοειδοπάθεια της κοίτης των ονύχων**. Αλλοιώσεις των τριχοειδών αγγείων της κοίτης του όνυχος ανευρίσκονται σπανιότερα σε διαβητικούς ασθενείς με μικροαγγειοπάθεια. Ελικοειδείς τριχοειδικές αγκύλες με μειωμένη πυκνότητα και κορυφαία διαστολή (apical dilations), καθώς και διαστολές στο φλεβικό κλάδο, έχουν περιγραφεί [17]. Οι Kuryliszyn-Moskal και άλλοι [17] διαπίστωσαν συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας των περιονύχιων μορφολογικών αλλοιώσεων και της διάρκειας της νόσου, τον μεταβολικό έλεγχο και τις συστηματικές εκδηλώσεις. Αποτιτανώσεις αρτηριών παρατηρούνται συχνά στις ακτινογραφίες των άνω άκρων των ασθενών με διαβήτη[4].

**Ιστολογικά ευρήματα**. Η ιστολογική εξέταση δείχνει πάχυνση του δέρματος, συσσώρευση του συνδετικού ιστού στο δικτυωτό χόριο με αυξημένη διασταυρούμενη σύνδεση του κολλαγόνου και μικρές ποσότητες βλεννίνης [16].

**Κλινική αξιολόγηση**

Tο σύνδρομο δύσκαμπτου χεριού διαγιγνώσκεται με βάση την παραπάνω χαρακτηριστική συμπτωματολογία και ενισχύεται από τις παρακάτω κλινικές δοκιμασίες [4].

Το σημείο προσευχής ή του προσευχόμενου (Εικ 2). Ο ασθενής αδυνατεί να φέρει σε απόλυτη επαφή, χωρίς κενό, τις παλαμιαίες επιφάνειες των φαλαγγοφαλαγγικών αρθρώσεων μεταξύ τους, λόγω των συγκάμψεων, της αδυναμίας ευθειασμού και παθητικής έκτασης των δακτύλων.

A close up of a hand

Description automatically generated

***Εικ2* : Σημείο προσευχής**

Η δοκιμασία του τραπεζιού (Eικ 3). Πραγματοποιείται όταν ο ασθενής, πιέζοντας την παλάμη του χεριού του πάνω σε επίπεδη επιφάνεια με τα δάκτυλα ανοιχτά, δεν μπορεί να την φέρει σε πλήρη επαφή με την επιφάνεια αυτή.



***Εικ3*. Δοκιμασία Τραπεζιού**

Παρόμοια με την δοκιμασία τραπεζιού είναι η δοκιμασία αποτύπωσης [18]. Οι παλάμες του ασθενούς βάφονται και μετά πιέζονται από τον ασθενή με δύναμη πάνω σε επίπεδη επιφάνεια. Οι περιοχές που έρχονται σε επαφή με την επιφάνεια αυτή αποτυπώνονται. Με τον τρόπο αυτό εντοπίζονται γρήγορα και άμεσα οι περιοχές του χεριού που δεν εφάπτονται της επιφάνειας. Όλα αυτά απλοποιούνται και γίνονται εμφανή με μια ματιά εξετάζοντας την παθητική έκταση ενός εκάστου των δακτύλων.

**Παθογένεια**

Η παθοφυσιολογία της χειροαρθροπάθειας θεωρείται ότι είναι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική και δεν έχει ακόμη πλήρως διευκρινιστεί. Αλλαγές στους μικρούς μυς και τένοντες των χεριών, του δέρματος και των αρθρώσεων όλα εμπλέκονται. Ένας ευρέως αποδεκτός μηχανισμός περιγράφει αλλοιώσεις στο κολλαγόνο εντός και πέριξ των αρθρώσεων. Αυτό συμβαίνει με την παρατεταμένη υπεργλυκαιμία, που οδηγεί στην παραγωγή προχωρημένων τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (AGEs) μέσω μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης. Τα AGE σχηματίζονται με σταθερό αλλά αργό ρυθμό και συσσωρεύονται με την πάροδο του χρόνου. Αυτή η διαδικασία επιταχύνεται στους ανθρώπους με διαβήτη. Τα AGE σχηματίζουν διασταυρούμενες συνδέσεις εντός των ινών κολλαγόνου, που είναι πλούσιες σε υπολείμματα αμινοξέων στόχων λυσίνης και υδροξυλυσίνης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μη φυσιολογική διασταυρωμένη σύνδεση πρωτεϊνών, ανθεκτική στην ενζυματική διάσπαση και υπερβολική συσσώρευση κολλαγόνου στους συνδετικούς ιστούς [19,20]. Η μη ενζυματική γλυκοζυλίωση άλλων πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένης της αιμοσφαιρίνης (επιτρέποντας τον προσδιορισμό των επιπέδων HbA1c), αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα της εξέλιξης του διαβήτη, και αυτό μπορεί επίσης να συμβεί στο μικροαγγειακό σύστημα, προκαλώντας πάχυνση της βασικής μεμβράνης και πιθανώς επάγοντας χρόνια ιστική ισχαιμία και επιδεινούμενη ίνωση [19,21]. Ο αυξημένος φθορισμός του κολλαγόνου του δέρματος, ενδεικτικός γλυκοζυλίωσης του δέρματος, σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα HbA1c και έχει συσχετιστεί θετικά με τη χειροαρθροπάθεια [22,23]. Το γλυκοζιωμένο κολλαγόνο έχει επίσης δειχθεί σε μια μελέτη ότι επάγει αντιγονική απόκριση σε ποντίκια και εάν αυτός ο μηχανισμός αναπαράγεται σε ανθρώπους με διαβήτη μπορεί επίσης να επιδεινώσει τη μικροαγγειοπάθεια [24], επιδεινώνοντας έτσι το πρόβλημα των μαλακών ιστών.

Πρόσφατα, οι μεταλλοπρωτεϊνάσες μεσοκυττάριου ιστού (MMPs) έχουν προταθεί ότι διαδραματίζουν ρόλο στην ανάπτυξη χειροαρθροπάθειας σε άτομα με διαβήτη. Αυτές οι εξαρτώμενες από τον ψευδάργυρο πρωτεολυτικές ενδοπεπτιδάσες έχουν την ικανότητα να διασπούν όλα τα συστατικά της εξωκυττάριας ουσίας. Υπάρχουν πάνω από 20 γνωστές MMP θηλαστικών. Υψηλότερα επίπεδα MMP-2 και MMP-9 εμφανίζονται σε νεαρούς ενήλικες με διαβήτη τύπου 1 σε σύγκριση με μάρτυρες χωρίς διαβήτη [25,26]. Εκτός του υποτιθέμενου ρόλου στη χειροαρθροπάθεια, οι MMP έχουν προταθεί ότι υπόκεινται της παθολογικής διεργασίας, οδηγώντας σε δυσρυθμιζόμενη αποδομή των συνδετικών ιστών σε καταστάσεις συμπεριλαμβανομένης της διαβητικής νεφροπάθειας και αμφιβληστροειδοπάθειας, καθώς και της στεφανιαίας και περιφερικής αρτηριακής νόσου [27]. Υψηλά επίπεδα MMP-2 έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται με αγγειακές επιπλοκές σε άτομα με διαβήτη. Σε παιδιά με διαβήτη τύπου 1, τα επίπεδα ορού των MMP-2 και MMP-9 σε άτομα με χειροαρθροπάθεια (n = 19) ήταν 46% και 60% υψηλότερα, αντίστοιχα, σε σύγκριση με εκείνους που δεν έπασχαν από αρθροπάθεια (n = 22) [28]. Απαιτείται περαιτέρω αποσαφήνιση του ρόλου των MMPs στη χειροαρθροπάθεια. Ο κεντρικός ρόλος της υπεργλυκαιμίας που οδηγεί στις αλλαγές του συνδετικού ιστού σχετιζομένων με χειροαρθροπάθεια, καθώς και άλλες επιπλοκές του διαβήτη, φαίνεται στο Σχ. 2.

**Θεραπεία**

Η ικανοποιητική ρύθμιση και ο έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης καθώς και διατροφή πλούσια σε αντιοξειδωτικές ουσίες συνιστώνται σε ασθενείς με διαβήτη και τις μυοσκελετικές επιπλοκές [4,29].

Βάση της θεραπείας της χειροαρθροπάθειας είναι η φυσικοθεραπεία - εργοθεραπέια και τα μη-στεροειδή αντι-φλεγμονώδη [4,6]. Ωστόσο, πριν από την χορήγηση αυτών των φαρμάκων, τα οποία δίδονται με φειδώ, πρέπει να ελεγχθεί η συνύπαρξη διαβητικής νεφροπάθειας, για την αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών. Για την παρουσία της δερματικής επιπλοκής, η μόνη θεραπεία που προτείνεται είναι ο γλυκαιμικός έλεγχος [10].

Οι τοπικές διηθήσεις με στεροειδή ενδοαρθρικά και κυρίως στα περιαρθρικά συνδεσμικά και τενόντια στοιχεία μπορεί να βοηθήσει σε δύσκολες περιπτώσεις. Σύμφωνα με τη πείρα μας, και η περιοδική χρήση τους δεν απορρυθμίζει το διαβήτη [30,31].

Οι διατάσεις και οι ασκήσεις ενδυνάμωσης χρησιμοποιούνται ευρέως, προκειμένου να προληφθεί ή να μειωθεί η δυσκαμψία των αρθρώσεων, αλλά οι βελτιώσεις με φυσιοθεραπεία ποικίλουν από μικρές έως μέτριες ή βραχυπρόθεσμες [1,4].

Πολλά φάρμακα, τα οποία μπορούν να παρεμβαίνουν στον σχηματισμό των AGE και την απομάκρυνσή τους , ή με τα κυτταρικά αποτελέσματα των AGEs, είναι υπό μελέτη [32,33]. Μεταξύ αυτών είναι η πυριδοξαμίνη, μια δραστική μορφή της βιταμίνης Β6, ενώσεις AGE-αναστολεά, γλυκοζαμίνη, ρουτίνη και παράγωγα, διαλυτές ισομορφές RAGE και στατίνες. Σε πειραματικά μοντέλα ζώων, αυτά τα φάρμακα είναι αποτελεσματικά στη μείωση των διαβητικών επιπλοκών λόγω του σχηματισμού των AGEs. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω μελέτη πριν την ευρεία χρήση τους σε κλινικό περιβάλλον.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Γουλές Δ, Τεντολούρης Ν. Μυοσκελετικές εκδηλώσεις σακχαρώδους διαβήτη. Εκδόσεις ΕΕΛΙΑ, Αθήνα 2021;20-30.
2. MBG Silva, TL Skare. Musculoskeletal disorders in diabetes mellitus. Rev. Bras. Reumatol. vol.52 no.4 São Paulo July/Aug. 2012
3. Alvin C Power. Diabetes mellitus. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D Jameson JL (eds.). Harrison's Principle of Internal Medicine. 16.ed. McGraw-Hill, 2004; pp. 3779-829.
4. Lebiedz-Odrobina D, Kay J. Rheumatic manifestation of diabetes mellitus. Rheum Dis Clin N Am 2010;36(4):681-99.
5. Savas S, Köroğlu BK, Koyuncuoğlu HR, Uzar E, Celik H, Tamer NM. The effects of the diabetes related soft tissue hand lesions and the reduced hand strength on functional disability of hand in type 2 diabetic patients. Diabetes Res ClinPract 2007;77(1):77-83.
6. Arkkila PE, Gautier JF. Musculoskeletal disorders in diabetes mellitus: an update. Best Pract Res ClinRheumatol 2003;17(6):945-70.
7. Burner TW, Rosenthal AK. Diabetes and rheumatic diseases. Cur OpinRheumatol 2009;21(1):50-4.
8. Rosenbloom AL, Silverstein JH, Lezotte DC, Richardson K, McCallum M. Limited joint mobility in childhood diabetes mellitus indicates increased risk for microvascular disease. N Engl J Med 1981;305(4):191-4.
9. Fitzcharles MA, Duby S, Wadell RW, Banks E, Karsh J. Limitation of joint mobility (cheiroarthropathy) in adult with noninsulin-dependent diabetic patients. Ann Rheum Dis 1984;43(2):251-4.
10. Kapoor A, Sibbitt WL Jr. Contractures in diabetes mellitus: the syndrome of limited joint mobility. Semin Arthritis Rheum 1989;18(3):168-80.
11. Rosenbloom AL, Grgic A, Frias JL. Diabetes mellitus, short stature and joint stiffness-a new syndrome- Clinical Research, 1974;22,92A
12. Benedetti A, Noacco C, Simonutti M, Taboga C. Diabetic trigger finger. N Engl J Med. 1982 Jun 24;306(25):1552.
13. Grgic A, Rosenbloom AL, Weber FT, Giordano B, Malone JI, Shuster JJ. Joint contracture--common manifestation of childhood diabetes mellitus. J Pediatr. 1976 Apr;88(4 Pt 1):584-8)
14. Buckingham BA, Uitto J, Sandborg C, Keens T, Roe T, Costin G, Kaufman F, Bernstein B, Landing B, Castellano A.Scleroderma-like changes in insulin- dependent diabetes mellitus: clinical and biochemical studies. Diabetes Care. 1984 Mar-Apr;7(2):163-9.103
15. Rosenbloom AL, Silverstein JH, Lezotte DC, Richardson K, McCallum M. Limited joint mobility in childhood diabetes mellitus indicates increased risk for microvascular disease. N Engl J Med. 1981 Jul 23;305(4):191-4.
16. Yosipovitch G, Loh KC, Hock OB. Medical pearl: Scleroderma-like skin changes in patients with diabetes mellitus. J Am AcadDermatol 2003;49(1):109-11.
17. Kuryliszyn-Moskal A, Dubicki A, Zarzycki W, Zonnenberg A, Górska M. Microvascular abnormalities in capillaroscopy correlate with higher serum IL-18 and sE-selectin levels in patients with type 1 diabetes complicated by microangiopathy. Folia HystochCytobiol 2011;49(1):104-10.
18. Lu YC, Wang PW, Liu RT, Tung SC, Chien WY, Hung SL, Chen M. Limited joint mobility of the hand: prevalence and relation to chronic complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. J Formos Med Assoc. 1993 Feb;92(2):139-43.
19. Somai P, Vogelgesang S. Limited joint mobility in diabetes mellitus: The clinical implications. J Musculoskeletal Med 2011; 28: 118–124.
20. Nathan DM. The pathophysiology of diabetic complications: how much does the glucose hypothesis explain? Ann Intern Med 1996; 124: 86–89
21. Buckingham BA, Uitto J, Sandborg C, Keens T, Roe T, Costin G et al. Scleroderma-like changes in insulin-dependent diabetes mellitus: clinical and biochemical studies. Diabetes Care 1984; 7:163–169.
22. Lindsay JR, Kenney L, Atkinson AB, Bell PM, Carson DJ, McCance DR, Hunter SJ. Reduced prevalence of limited joint mobility in type 1 diabetes in a U.K. clinic population over a 20-year period. Diabetes Care 2005; 28: 658–661.
23. Monnier VM, Bautista O, Kenny D, Sell DR, Fogarty J, Dahms W et al. Skin collagen glycation, glycoxidation, and crosslinking are lower in subjects with long-term intensive versus conventional therapy of type 1 diabetes. Diabetes 1999; 48: 870–880.
24. Bassiouny AR, Rosenberg H, McDonald TL. Glucosylated collagen is antigenic. Diabetes 1983; 32: 1182–1184.
25. Thrailkill KM, Bunn RC, Moreau CS, Cockrell GE, Simpson PM, Coleman HN et al. Matrix metalloproteinase-2 dysregulation in type 1 diabetes. Diabetes Care 2007; 30: 2321–2326.
26. Shiau MY, Tsai ST, Tsai KJ, Haung ML, Hsu YT, Chang YH. Increased circulatory MMP-2 and MMP9 levels and activities in patients with type 1 diabetes mellitus. Mt Sinai J Med 2006; 73:1024–1028.
27. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. J Clin Invest 1991;87(2):432-8.
28. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. N Engl J Med 1988; 318:1315.
29. Goh SY, Cooper ME. Clinical review: the role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1143–1152
30. Ramchurn N, Mashamba C, Leitch E, et al. Upper limb musculoskeletal abnormalities and poor metabolic control in diabetes. Eur J Intern Med 2009; 20:718.
31. Wang AA, Hutchinson DT. The effect of corticosteroid injection for trigger finger on blood glucose levels in diabetic patients. J Hand Surg Am 2006;31(6):979-81.
32. Habib GS, Abu-Ahmad R. Lack of effect of corticosteroid injection at the shoulder joint on blood glucose levels in diabetic patients. ClinRheumatol 2007;26(4):566-8.
33. Schalkwijk CG, Miyata T. Early- and advanced non-enzymatic glycation in diabetic vascular complications: the search for therapeutics. Amino Acids. 20 October 2010 [Epub ahead of print]