

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

**CORELAȚII CLINICO-PARACLINICE ÎN POLINEUROPATIA
DIABETICĂ SENZITIVO-MOTORIE**

REZUMAT

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:

Prof. Univ. Dr. Maria MOȚA

STUDENT-DOCTORAND:

Cristina MUNTEAN

CRAIOVA

2016

CUPRINS

INTRODUCERE	3
STADIUL CUNOAȘTERII	3
1. PATOGENIA NEUROPATIEI DIABETICE	3
2. CONCEPTUL ACTUAL ASUPRA NEUROPATIEI DIABETICE	4
3. INVESTIGAREA NEUROPATIEI DIABETICE.....	5
4. MANAGEMENTUL NEUROPATIEI DIABETICE.....	6
CONTRIBUȚII PERSONALE	6
5. MATERIAL ȘI METODĂ.....	6
6. REZULTATE	7
7. DISCUȚII.....	10
8. PARTE ORIGINALĂ.....	11
9. CONCLUZII.....	12
BIBLIOGRAFIE	13

Cuvinte cheie: *polineuropatie diabetică senzitivo-motorie, diabet zaharat tip 2, Michigan Neuropathy Screening Instrument, Toronto Clinical Scoring System, electroneuromiografie*

INTRODUCERE

Diabetul zaharat (DZ) reprezintă o problemă mondială de sănătate. Se estimează că până în 2030, DZ va afecta circa 366 de milioane de persoane (1). În România procentul de pacienți cu DZ va atinge 7,8% din populație în 2030 (2).

Conform datelor publicate de Societatea Americană de Diabet, mai mult de 50% dintre pacienții cu DZ prezintă complicații la nivelul sistemului nervos periferic (3). Formele de manifestare la acest nivel sunt variate, cea mai frecvent întâlnită fiind polineuropatia diabetică senzitivo-motorie (PDSM) (4–6). DZ reprezintă principala cauză de neuropatie periferică din lume, asocierea dintre cele două fiind cunoscută de mai bine de 100 de ani (7). Aceasta a fost descrisă ca o formă distală, simetrică, senzitivă și motorie, dependentă de lungime, datorată modificărilor metabolice și microvasculare. Ea reprezintă o formă de dizabilitate pe termen lung, datorită simptomatologiei senzitive, caracterizată prin prezența durerii neuropatice, dar și datorită riscului crescut de ulcerare, amputație și de apariție a piciorului de tip Charcot (8). Astfel, o bună evaluare a afecțiunii se impune încă din stadiile inițiale, iar în cadrul planului de investigații electroneuromiografia are un rol important (5).

STADIUL CUNOAȘTERII

1. PATOGENIA NEUROPATIEI DIABETICE

Fiziopatologia PDSM este incomplet elucidată, însă numeroși factori par să fie implicați: hiperglicemia cronică, nivelul crescut al lipidelor, obezitatea, tensiunea arterială crescută, fumatul, consumul de alcool, dar și factorii genetici (9,10). Dintre toți acești factori, expunerea la niveluri crescute ale glucozei sangvine pare să fie strâns corelată cu severitatea leziunilor nervilor periferici (10,11). Hiperglicemia duce la creșterea activității pe calea polioliol, formarea de produși de glicare avansată (AGEs) și stres oxidativ. Excesul de glucoză de la nivelul celulei nervoase va fi deviat pe calea polioliol, unde formarea de sorbitol și fructoză va determina reducerea nivelului de mioinozitol cu scăderea activității ATP-azei membranare Na^+/K^+ dependentă și perturbarea secundară a transportului axonal și a structurii nervilor periferici (12–14). Intensificarea metabolizării glucozei pe calea polioliol, până la

sorbitol, în prezența aldozo reductazei este de asemenea însoțită de depleția de nicotin adenin dinucleotid fosfat (NADPH) cu alterarea funcționării glutationului și creșterea stresului oxidativ. Întrucât NADPH este cofactor enzimatic al aldozo reductazei, dar și al nitric oxid sintazei, scăderea acestuia perturbă sinteza de oxid nitric. În acest fel, pe lângă lezarea structurilor nervoase va apărea și perturbarea vasodilatației endoteliale cu ischemie (14). Mai mult, formarea de AGEs prin cuplarea glucozei cu proteine, nucleotide și lipide va contribui la perturbarea integrității neuronale și a mecanismelor reparatoare prin interacțiunea cu metabolismul celulei nervoase și transportul axonal (15–18).

2. CONCEPTUL ACTUAL ASUPRA NEUROPATIEI DIABETICE

PDSM reprezintă principala formă de manifestare a afectării sistemului nervos periferic, fiind întâlnită atât în DZ tip 1, cât și în DZ tip 2. Debutul este insidios, la nivelul membrelor inferioare. Evoluția se face lent pe parcursul mai multor ani, în sens caudal-proximal, putând afecta și membrele superioare, deși frecvent aceasta rămâne localizată la nivelul membrelor inferioare. Discomfortul clinic al bolnavilor cu PDSM este ușor sau moderat, deși în 60% dintre cazuri (8) predomină forma dureroasă. Clasic, lezarea fibrelor nervoase subțiri mielinice și amielinice se traduce prin parestezii sub formă de „furnicături”, „înțepături”, „senzație de arsură”, „picioare reci” sau de „descărcare electrică”. Crampetele sunt un simptom comun având un caracter nocturn. Cât despre deficitul motor, acesta este mai puțin important decât cel senzitiv, fiind localizat în primul rând la musculatura lojelor antero-externe ale membrelor inferioare, cu interesarea flexiei dorsale a halucelui, eventual flexiei dorsale a piciorului. Examenul obiectiv pune în evidență o hipoestezie termo-algică cu distribuție „în șosete”, uneori și „în mănuși”, hipopalestezie, reflexe achileene abolite, uneori și cele rotuliene, cât și modificări vasomotorii. Unii pacienți pot prezenta alodinie.

Criteriile propuse pentru diagnosticul PDSM iau în considerare examenul clinic și investigațiile electroneurofiziologice (4). Ținând cont de aceste elemente se diferențiază:

-PDSM confirmată: prezența unei anomalii la studiile de conducere nervoasă și a unui simptom (simptome pozitive - furnicături, junghiuri, arsuri, dureri; simptome

negative - diminuarea sensibilității) sau semn clinic asociat neuropatiei (hipoestezie distală simetrică sau reflexe achileene diminuate sau abolite);

-PDSM probabilă: prezența de simptome și semne neuropatice;

-PDSM posibilă: prezența de semne sau simptome de PDSM;

-PDSM subclinică: anomalii la studiile de conducere nervoasă, în absența simptomelor sau semnelor neuropatice.

3. INVESTIGAREA NEUROPATIEI DIABETICE

Investigarea PDSM presupune într-o primă etapă excluderea unor cauze adiționale responsabile de lezarea nervilor periferici. Într-un studiu retrospectiv, recent efectuat pe un lot de 103 pacienți cu DZ, 53% dintre aceștia au prezentat și alte cauze de neuropatie (19). Printre aceste cauze s-au numărat: consumul de alcool, medicația neurotoxică și carențele vitaminice (B12, B1, B6).

Mult mai fiabile pentru diagnostic sunt însă studiile de conducere nervoasă, care pun în evidență prezența unei neuropatii axonale la 29-70% dintre subiecții cu DZ tip 1 și 45-60% dintre cei cu DZ tip 2 în momentul diagnosticului. Aceste cifre cresc direct proporțional cu durata de evoluție a diabetului (20) și cu lipsa de control a glicemiei (21).

O altă metodă importantă pentru evaluarea acestui tip de neuropatie o reprezintă biopsia cutanată care permite evaluarea fibrelor nervoase de calibru mic (neexplorate de electroneuromiogramă), localizate intraepidermal și la nivelul dermului tegumentar. În rândul pacienților cu DZ aceasta pune în evidență diminuarea marcată a acestor fibre chiar și în cazul pacienților cu studii de conducere nervoasă normale (22–24).

Recent, pentru facilitarea și optimizarea diagnosticului de PDSM, o serie de metode de diagnostic a fost elaborată. Acestea metode se pot grupa în două categorii: teste care evaluează fibrele nervoase groase, cum ar fi Vibratip și Ipswich Touch Test și teste care analizează fibrele nervoase subțiri, precum Sudoscan, Neuropad, NeuroQuick și microscopia corneană confocală. Deși multe dintre ele se dovedesc a fi mai eficiente decât testele utilizate în practica uzuală, aceste metode rămân încă nevalidate pentru utilizarea curentă (25).

4. MANAGEMENTUL NEUROPATIEI DIABETICE

Echilibrarea metabolică rămâne singura metodă eficientă pentru prevenția primară și intervenția secundară în rândul pacienților cu PDSM (26), alături de tratamentul durerii neuropatice cu agenți terapeutici din clasa anticonvulsivanelor și antidepressivelor.

CONTRIBUȚII PERSONALE

5. MATERIAL ȘI METODĂ

Prezentul studiu este o cercetare tip descriptiv și clinic controlat, ce a vizat descrierea complicațiilor neurologice asociate DZ tip 2, cu predilecție a celor ce interesează sistemului nervos periferic. Atenția a fost focalizată în primul rând pe descrierea caracteristicilor PDSM și stabilirea prevalenței acestora în rândul unui lot de pacienți aflați în evidența Clinicii de Diabet Nutriție și Boli metabolice a Spitalului Clinic Județean de Urgență Craiova. În același timp, prin acest studiu s-a urmărit crearea unui protocol de diagnostic și evaluare a neuropatiei asociate diabetului, care să conștie într-o metodă ușor de aplicat în practica uzuală. Pentru stabilirea diagnosticului de PDSM au fost utilizate criteriile „Toronto” (4).

Pentru îndeplinirea obiectivelor propuse au fost recrutați atât pacienți cu DZ tip 2 aflați în evidența clinicii în perioada aprilie 2013-septembrie 2014, cât și 20 de persoane sănătoase voluntare. Acestea din urmă au constituit lotul martor-lotul II.

Seleționarea pacienților s-a efectuat luându-se în considerare criteriile de includere/excludere, detaliate mai jos. Astfel lotul de bolnavi-lot I a cuprins 51 de pacienți.

Criterii de includere: 1) pacienții diagnosticați cu DZ tip 2, conform criteriilor Organizației Mondiale a Sănătății (27,28), 2) acordul pacientului de a răspunde la întrebările examinatorului și de a coopera la efectuarea unui examen clinic și paraclinic, dar și la folosirea datelor, prin semnarea consimțământului informat.

Criterii de excludere: 1) refuzul pacientului de a semna consimțământul informat, 2) pacienții ce au lucrat în mediu toxic mai mult de 6 luni, 3) pacienții consumatori cronici de alcool, 4) pacienții cunoscuți cu insuficiență renală, disfuncție hepatică, boli ale țesutului conjunctiv, neoplazii sau tratamente chimioterapice,

hipotiroidism, HIV, infecție cu virus hepatitic C, 5) pacienții cunoscuți cu carențe nutriționale (vitamina B12, acid folic) sau boală celiacă, 6) consumul de antibiotice cunoscute a avea efecte adverse de tip neuropatic, 7) alte stări ce ar putea conduce la manifestări de tip neuropatie diabetică.

Evaluarea pacienților a presupus înregistrarea informațiilor referitoare la DZ tip 2, cât și la prezența eventualelor semne de afectare a sistemului nervos periferic. De asemenea cele 2 loturi au fost supuse examenului neurologic și efectuării studiilor de conducere nervoasă. Pentru cuantificarea rezultatelor examenului obiectiv au fost folosite scoruri de apreciere globală, precum scorul Michigan (Michigan Neuropathy Screening Instrument-MNSI) (29–31) și scorul Toronto (Toronto Clinical Scoring System-TCSS) (32). În final au fost efectuate teste de laborator cu controlul glicemiei, HbA1c, probelor funcționale hepatice și renale, electroforezei proteinelor serice, hormonilor tiroidieni, vitaminei B12 și acidului folic. Rezultatele obținute au fost prelucrate cu ajutorul programului statistic GraphPad Prism 6.0.

6. REZULTATE

Studiul a inclus 51 de pacienți diagnosticați cu DZ tip 2 și 20 de persoane sănătoase voluntare, grupate în două loturi, lotul I, respectiv lotul II. Lotul I a fost constituit din 23 de pacienți de sex masculin (45,10%) și 28 de sex feminin (54,90%), în timp ce 9 bărbați (45%) și 11 femei (55%) au intrat în componența lotului II. Persoanele ce au intrat în componența lotului martor au avut vârste cuprinse între 45-61 ani, cu o medie de $53,05 \pm 7,72$ ani. Lotul de pacienți a avut o medie de $60,23 \pm 13,40$ ani.

Durata de evoluție a DZ tip 2 la momentul studiului a fost cuprinsă între 0-11 ani, cu o durată medie de $3,78 \pm 3,53$ ani. Mediile de evoluție a bolii pentru sexul feminin și masculin au fost apropiate (3 ani pentru femei și 4,73 ani pentru bărbați; $p=0,08$); 60,78% dintre acești pacienți s-au aflat în tratament cu antidiabetice orale (ADO), insulină, sau ADO și insulină, în timp ce restul de 39,21% pacienți s-au împărțit în cazuri nou diagnosticate (< 1 an; 29,41%) și cazuri cu tratament întrerupt din proprie inițiativă (9,80%). Cu excepția hipertensiunii arteriale, întâlnită la aproape 87,5% dintre pacienți, nu au fost identificate alte comorbidități.

Durata medie de evoluție a neuropatiei la momentul evaluării a fost de $2,47 \pm 2,17$ ani, fără a exista o diferență semnificativă în funcție de sex ($p=0,21$). Aproape

jumătate din lotul de pacienți (41,17%) a raportat apariția simptomelor înaintea diagnosticului de DZ tip 2. În marea majoritate a cazurilor, pacienții au semnalat existența manifestărilor clinice de tip parestezic: amorțeli-54,90%, furnicături-37,35%, arsuri-35,29%, iar un număr mic de pacienți a acuzat tulburări senzitive de tipul alodiniei-31,37%. Crampele musculare au fost raportate de 37,25% dintre bolnavi. La examenul obiectiv, hipoestezia vibratorie a fost pusă în evidență la 64,70% dintre pacienți, ataxia senzitivă la 56,86%, hipoestezia tactilă la 58,82%, iar deficitul motor distal la 19,60%. Modificări simetrice ale reflexelor achileene și/sau rotuliene au fost găsite la 56,86% dintre pacienții evaluați. Localizarea simptomelor a fost distală, la nivelul membrelor inferioare, fără a depăși treimea inferioară a gambelor. Sensibilitatea superficială cât și cea profundă au fost conservate la nivelul membrelor superioare. În lotul II nu au fost puse în evidență semne sau simptome de neuropatie.

Punctajul obținut la chestionarul MNSI a variat între 0-7 puncte, 50% dintre pacienți având un punctaj între 1-3 puncte, mediana valorilor fiind de 2 puncte; valori patologice ale scorului MNSI ≥ 4 au fost depistate la 23,53% din lotul I. Valorile s-au corelat în primul rând cu durata neuropatiei, cei cu o evoluție mai îndelungată având un tablou clinic mult mai variat și un scor mai mare la acest chestionar ($r=0,403$; $p=0,003$). Pentru formularul de examinare MNSI, punctajele au variat între 0-9 puncte, 50% dintre pacienți având un punctaj între 1-4 puncte; valori patologice ale scorului MNSI >2 au fost depistate la 50,98% din lotul I.

Scorul TCSS a variat între 0-8 puncte pentru bolnavii cu DZ tip 2. Media a fost de $4,08 \pm 2,38$, doar 5,88% dintre pacienți având un scor ≥ 8 și compatibil cu o formă ușoară-medie de PDSM. Scorul TCSS și scorul MNSI nu au fost corelate cu durata de evoluție a DZ tip 2 la pacienții studiați sau controlul glicemic al acestora; acest rezultat poate fi explicat de faptul că diagnosticarea DZ nu coincide cu debutul acesteia, iar valoarea glicemiei sau a HbA1 nu arată echilibrul de la debut și până acum.

Toți pacienții au efectuat studii de conducere nervoasă, iar rezultatele obținute au fost comparate cu cele ale lotului martor. Au existat modificări importante atât pentru răspunsul senzitiv, cât și pentru cel motor la toate cele 4 membre. Cele mai importante anomalii ale răspunsului motor au constat în diminuarea amplitudinii nervului peroneal ($p=0,01$) și a nervului ulnar ($p<0,0001$). Pentru nervul median doar latența distală a fost alungită ($p=0,008$), compatibilă cu prezența sindromului de

canal carpian la 84,31% dintre bolnavi. Studiile de conducere nervoasă senzitivă au pus în evidență diminuări importante ale amplitudinii răspunsului pentru toți nervii senzitivi evaluați, cu aproximativ $\frac{3}{4}$ mai mici față de valorile lotului martor. Spre deosebire de studiile de conducere motorie, care au înregistrat răspunsuri diminuate, dar prezente atât la membrele superioare cât și la cele inferioare, studiile de conducere senzitivă au depistat abolirea răspunsului senzitiv la nivelul membrelor inferioare la 31,37% dintre bolnavi.

De notat este faptul că rezultatele celor două scoruri, MNSI și TCSS, s-au corelat cu rezultatele obținute la studiile de conducere nervoasă. Astfel pacienții cu punctaje mari la formularul de examinare MNSI au avut o diminuare semnificativă a vitezei de conducere motorie pentru nervii ulnar, median și peroneal ($r=-0,482$, $p=0,004$; $r=-0,408$, $p=0,003$; $r=-0,294$, $p=0,038$), a amplitudinii motorii a nervului tibial ($r=-0,375$, $p=0,007$) și a vitezei și a amplitudinii nervului sural ($r=-0,407$, $p=0,003$; $r=-0,330$, $p=0,019$). La nivelul membrelor superioare, pentru conducerea senzitivă, principala corelație a scorului MNSI a fost cu viteza de conducere senzitivă a nervului ulnar ($r=-0,328$, $p=0,022$). Scorul TCSS, spre deosebire de MNSI, a fost corelat doar cu conducerea senzitivă a membrelor inferioare, reprezentată prin viteza de conducere și amplitudinea nervului sural ($r=-0,443$, $p=0,008$; $r=-0,572$, $p=0,0004$).

În lotul de bolnavi studiat, analizele de laborator au evidențiat o valoare a glicemiei à jeun medie de $181,8 \pm 78,22$ mg/dL. Valorile HbA1c au fost cuprinse între 5,7-14,1%, cu o medie de $9,17 \pm 2,60\%$; 27,45% au avut un control glicemic optim ($HbA1c < 7\%$). Comparând caracteristicile clinice și electrofiziologice ale pacienților cu valori ale HbA1c $< 7\%$ cu cele ale pacienților cu valori ale HbA1c $\geq 7\%$ am observat o formă de PDSM mai severă în cazul celor cu un control glicemic suboptimal. Din punct de vedere clinic, aceasta s-a asociat cu o jenă funcțională mai importantă caracterizată prin prezența mult mai frecventă a deficitului motor și a alodinieii, în timp ce din punct de vedere electrofiziologic răspunsurile motorii și cele senzitive au fost mult diminuate.

7. DISCUȚII

Prevalența globală a PDSM este crescută în majoritatea studiilor. Aceasta este influențată în primul rând de criteriile de recrutare a pacienților și de metodele utilizate pentru evaluarea acestora, astfel că procentele descrise în literatură variază considerabil între 10%-75% (33–36). Luând în considerare criteriile clinice și electrofiziologice (4), am indentificat prezența PDSM la 72,54% dintre pacienți.

Pacienții incluși în studiu au prezentat forme clasice de PDSM și doar 27,45% au avut un control glicemic optim (37). Principalele acuze ale bolnavilor au fost: amorțelile, crampele musculare, furnicăturile și senzațiile de arsură; aproape jumătate dintre cei examinați (54,90%) au prezentat mai mult de 2 simptome. Forme dureroase de PDSM au fost întâlnite doar în 11,76% dintre cazuri. Examenul obiectiv s-a caracterizat în primul rând prin alterarea sensibilității vibratorii. Nu au existat modificări de sensibilitate termo-algică, considerate a fi un factor de risc pentru dezvoltarea piciorului diabetic (38). Deficitul motor a fost pus în evidență doar la cei cu HbA1c $\geq 7\%$. Tot în cazul acestor pacienți cu HbA1c $\geq 7\%$ a fost pusă în evidență prezența retinopatiei diabetice, a cărei asociere cu un control glicemic suboptimal a fost descrisă și în alte studii (39).

Alterări ale parametrilor conducerii nervoase pentru membrele superioare și inferioare au fost identificate în lotul de pacienți. Acestea au fost prezente chiar și la pacienții cu un echilibru metabolic optim, ce au avut de asemenea un diagnostic recent de DZ tip 2. Conducerea senzitivă a fost global modificată, iar anomaliile motorii au fost localizate doar la membrele inferioare. Pacienții cu un control glicemic precar și cu o durată de evoluție semnificativ mai mare au prezentat suplimentar modificări ale segmentelor nervoase motorii investigate la membrele superioare. Valorile parametrilor electrofiziologici au fost mai reduse în acest subgrup, însă modificările semnificative au vizat doar amplitudinea nervului ulnar și cea a nervului peroneal. De asemenea date recente au prezentat anomaliile nervului ulnar ca trăsătură caracteristică a pacienților cu un echilibru metabolic slab, comparativ cu cei cu un echilibru metabolic bun (40).

Deoarece electroneuromiografia rămâne o metodă scumpă de diagnostic a PDSM, diferite studii au încercat să compare eficacitatea ei cu cea a scorurilor clinice. Un astfel de studiu a avut loc în Turcia și a comparat eficacitatea scorului MNSI cu cea a electroneuromiografiei la pacienții cu DZ tip 2. Scorul de examinare

MNSI a demonstrat prezența neuropatiei diabetice în rândul a 32,1% dintre cei luați în studiu, în timp ce studiile de conducere nervoasă au avut o sensibilitate mai mare ajungând la un procent de 46,2% (30). Același scor clinic a fost folosit într-un studiu recent publicat de un grup italian (41), care a urmărit să determine prevalența PDSM în rândul pacienților cu DZ tip 2. Procentul determinat a fost de 30%, fiind apropiat de cel descris de grupul turc. Numărul de cazuri de PDSM depistate cu ajutorul formularului de examinare MNSI a fost mai mare în lotul nostru, atingând valori de 50,98%. Spre deosebire de alte studii publicate anterior, care au utilizat acest scor, am urmărit să identificăm corelații între acesta și valorile înregistrate de studiile de conducere nervoasă. S-a dovedit că atât conducerea motorie cât și cea senzitivă sunt în relație strânsă cu scorul obținut la formularul de examinare MNSI.

Al doilea scor pe care l-am utilizat în acest studiu a fost TCSS. La fel ca și în cazul scorului MNSI, rezultatele obținute au fost corelate cu studiile de conducere nervoasă și îndeosebi cu răspunsul senzitiv al membrilor inferioare.

Deși rezultatele studiului de față nu pot fi transpuse la alte centre, pacienții fiind reprezentativi pentru o singură regiune din țară, ne-am putea aștepta la o prevalență mare a PDSM în România. Propunem abordarea unui protocol similar și în alte centre, care să aibă în vedere utilizarea unui scor de evaluare a neuropatiei, iar dacă este posibil evaluarea pacienților cu ajutorul studiilor de conducere nervoasă. Scorul MNSI are avantajul de a fi un chestionar ușor de aplicat la patul bolnavului, ale cărui rezultate sunt în concordanță cu modificările electrofiziologice, și care permite utilizarea sa ca metodă de diagnostic și urmărire a pacienților cu DZ tip 2.

8. PARTE ORIGINALĂ

În literatura de specialitate disponibilă la momentul actual există puține date referitoare la PDSM în România; nu există o descriere completă clinică și electrofiziologică a pacienților cu PDSM. Mai mult, scorurile de apreciere globală a neuropatiei diabetice, cu toate că sunt frecvent utilizate în studiile clinice internaționale, nu se folosesc curent în practica zilnică sau în studiile publicate în țară. Un aspect important îl constituie faptul că, deși scorul MNSI a fost îndelung utilizat în studiile internaționale desfășurate pe pacienții cu diabet, nu s-a apreciat corelația sa cu parametrii electrofiziologici.

Prin intermediul acestui studiu, am urmărit aprofundarea informațiilor referitoare la PDSM în România, dar și la nivel internațional. Am realizat pentru prima dată o evaluare completă a pacienților cu DZ tip 2, evaluare care a presupus utilizarea unor scoruri clinice de apreciere a neuropatiei, recunoscute internațional, și utilizarea studiilor de conducere nervoasă. Cu ajutorul acestora am stabilit prevalența neuropatiei diabetice în lotul studiat și am descris fenotipuri clinice și electrofiziologice ale pacienților studiați. Am constatat astfel existența unei prevalențe mari a PDSM în lotul nostru, dar și a unui control glicemic suboptimal, responsabil de forme mai severe de neuropatie. De notat este faptul că aceste două scoruri, TCSS și MNSI, au fost în strânsă corelație cu parametrii electrofiziologici studiați. Această corelație a scorului MNSI cu studiile de conducere nervoasă vine în completarea datelor publicate internațional.

Rezultatele prezentului studiu justifică utilitatea scorurilor de apreciere globală a neuropatiei diabetice în practica uzuală, atât pentru diagnosticul cât și pentru urmărirea pacienților cu PDSM.

9. CONCLUZII

1) Prin coroborarea datelor clinice și electrofiziologice am pus în evidență existența unei prevalențe de 72,54% a PDSM în lotul studiat.

2) Pacienții cu un control glicemic suboptimal prezintă forme de PDSM mai severe atât din punct de vedere clinic cât și din punct de vedere electrofiziologic; în acest subgrup există o frecvență mai mare a jenei funcționale motorii și dureroase.

3) Scorurile de apreciere globală a neuropatiei, mai ales MNSI, sunt în strânsă legătură cu rezultatele studiilor de conducere nervoasă.

4) Scoruri de apreciere globală a neuropatiei ce permit o evaluare obiectivă și rapidă a PDSM ar trebui implementate în practica medicală cotidiană.

BIBLIOGRAFIE

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1047–53.
2. Pătru D, Mitrea A, Manea M, Preda SD, Moța M, Lacatis D. Romanian Journal of Diabetes Nutrition & Metabolic Diseases / Vol. 18 / no. 1 /2011 67 Diabetes mellitus epidemiology. *Romanian J Diabetes Nutr Metab Dis*. 2011;18(1):67–72.
3. Smith AG, Singleton JR. Diabetic neuropathy. *Contin Minneap Minn*. 2012 Feb;18(1):60–84.
4. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempner P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33(10):2285–93.
5. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005 Apr;28(4):956–62.
6. Dinu IR, Popa SG, Dinu F, Mitrea A, Moța M, Moța E. The epidemiology of diabetic neuropathy. *Romanian J Diabetes Nutr Metab Dis*. 2011;18(2):139–50.
7. Leyden E. Entzündung der peripheren Nerven. *Deut Militar Zeitsch*. 1887;17:49.
8. Veves A, Manes C, Murray HJ, Young MJ, Boulton AJ. Painful neuropathy and foot ulceration in diabetic patients. *Diabetes Care*. 1993 Aug;16(8):1187–9.
9. Brady S, Siegel G, Albers RW, Price D, editors. *Basic Neurochemistry, Eighth Edition: Principles of Molecular, Cellular, and Medical Neurobiology*. 8 edition. Amsterdam ; Boston: Academic Press; 2011. 1120 p.
10. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005 Jun;54(6):1615–25.
11. Muntean C, Mitrea A, Popa SG, Tudorică V, Moța M. Biochemistry of hyperglycemia induced vascular dysfunction. *Romanian J Diabetes Nutr Metab Dis*. 2013;20(4):419–25.
12. Carrington A, Litchfield J. The aldose reductase pathway and nonenzymatic glycation in the pathogenesis of diabetic neuropathy: a critical review for the end of the 20th century. *DIABET REV*. 1999;7(4):275–99.
13. Greene DA, Sima AA, Stevens MJ, Feldman EL, Lattimer SA. Complications: neuropathy, pathogenetic considerations. *Diabetes Care*. 1992 Dec;15(12):1902–25.
14. Folli F, Corradi D, Fanti P, Davalli A, Paez A, Giaccari A, et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus micro- and

- macrovascular complications: avenues for a mechanistic-based therapeutic approach. *Curr Diabetes Rev.* 2011 Sep;7(5):313–24.
15. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation.* 2006 Aug 8;114(6):597–605.
 16. Holt RIG, Cockram C, Flyvbjerg A, Goldstein BJ, editors. *Textbook of Diabetes.* 4 edition. Chichester, West Sussex ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2010. 1132 p.
 17. Toth C, Rong LL, Yang C, Martinez J, Song F, Ramji N, et al. Receptor for advanced glycation end products (RAGEs) and experimental diabetic neuropathy. *Diabetes.* 2008 Apr;57(4):1002–17.
 18. Vincent AM, Perrone L, Sullivan KA, Backus C, Sastry AM, Lastoskie C, et al. Receptor for advanced glycation end products activation injures primary sensory neurons via oxidative stress. *Endocrinology.* 2007 Feb;148(2):548–58.
 19. Gorson KC, Ropper AH. Additional causes for distal sensory polyneuropathy in diabetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 Mar;77(3):354–8.
 20. Albers JW, Brown MB, Sima AA, Greene DA. Nerve conduction measures in mild diabetic neuropathy in the Early Diabetes Intervention Trial: the effects of age, sex, type of diabetes, disease duration, and anthropometric factors. Tolrestat Study Group for the Early Diabetes Intervention Trial. *Neurology.* 1996 Jan;46(1):85–91.
 21. Tkac I, Bril V. Glycemic control is related to the electrophysiologic severity of diabetic peripheral sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care.* 1998 Oct;21(10):1749–52.
 22. Løseth S, Stålberg E, Jorde R, Mellgren SI. Early diabetic neuropathy: thermal thresholds and intraepidermal nerve fibre density in patients with normal nerve conduction studies. *J Neurol.* 2008 Aug;255(8):1197–202.
 23. Quattrini C, Tavakoli M, Kallinikos PA, Marshall AL. Comparing skin biopsy with confocal microscopy: diagnostic yield of nerve fiber density. *Diabetologia.* 53(Supp 1):1114.
 24. Quattrini C, Tavakoli M, Jeziorska M, Kallinikos P, Tesfaye S, Finnigan J, et al. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. *Diabetes.* 2007 Aug;56(8):2148–54.
 25. Papanas N, Boulton AJM, Malik RA, Manes C, Schnell O, Spallone V, et al. A simple new non-invasive sweat indicator test for the diagnosis of diabetic neuropathy. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2013 May;30(5):525–34.
 26. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jun 13;6:CD007543.

27. Definition and diagnosis of diabetes. Available from: <http://www.who.int/diabetes/publications>
28. IDF T2DM Guideline. Available from: <https://www.idf.org>
29. Moghtaderi A, Bakhshipour A, Rashidi H. Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006 Jul;108(5):477–81.
30. Mete T, Aydin Y, Saka M, Cinar Yavuz H, Bilen S, Yalcin Y, et al. Comparison of efficiencies of michigan neuropathy screening instrument, neurothesiometer, and electromyography for diagnosis of diabetic neuropathy. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:821745.
31. Herman WH, Pop-Busui R, Braffett BH, Martin CL, Cleary PA, Albers JW, et al. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2012 Jul;29(7):937–44.
32. Bril V, Perkins BA. Validation of the Toronto Clinical Scoring System for diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care.* 2002 Nov;25(11):2048–52.
33. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology.* 1993 Apr;43(4):817–24.
34. Cabezas-Cerrato J. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS). *Diabetologia.* 1998 Nov;41(11):1263–9.
35. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia.* 1993 Feb;36(2):150–4.
36. Kärvestedt L, Mårtensson E, Grill V, Elofsson S, von Wendt G, Hamsten A, et al. The prevalence of peripheral neuropathy in a population-based study of patients with type 2 diabetes in Sweden. *J Diabetes Complications.* 2011 Apr;25(2):97–106.
37. American Diabetes Association. (6) Glycemic targets. *Diabetes Care.* 2015 Jan;38 Suppl:S33–40.
38. Said G, Baudoin D, Toyooka K. Sensory loss, pains, motor deficit and axonal regeneration in length-dependent diabetic polyneuropathy. *J Neurol.* 2008 Nov;255(11):1693–702.
39. Popescu T, Moța M. Evaluation of diabetic retinopathy in a group of type 2 diabetic patients. *Romanian J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2012;19(2):161–9.

40. Kovac B, Kovac B, Marusić-Emedi S, Svalina S, Demarin V. Clinical and electrophysiological signs of diabetic polyneuropathy -- effect of glycemia and duration of diabetes mellitus. *Acta Clin Croat.* 2011 Jun;50(2):149–57.
41. Salvotelli L, Stoico V, Perrone F, Cacciatori V, Negri C, Brangani C, et al. Prevalence of neuropathy in type 2 diabetic patients and its association with other diabetes complications: The Verona Diabetic Foot Screening Program. *J Diabetes Complications.* 2015 Jul;29(8):1066-70.