

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**



**EVALUAREA RISCULUI APARIȚIEI LEZIUNILOR
PICIORULUI LA PACIENȚII DIABETICI**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat

ACAD. PROF. UNIV. DR. CONSTANTIN IONESCU TÎRGOVIȘTE

Student-doctorand:

DR. PAVELINA MIHAELA ANDREI

2020

CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR.....	3
INTRODUCERE	4

I. ASPECTE TEORETICE

1. Aspecte epidemiologice și etiopatogenice	6
2. Anatomia topografică a piciorului	10
3. Fiziopatologia complicațiilor cronice în diabetul zaharat.....	12
4. Imunitatea în diabet. Noi perspective ale microbiomului.....	18
5. Dermatopatia piciorului diabetic.....	21
6. Managementul piciorului diabetic.....	26
6.1 Educativ - informațional cu scop de prevenție.....	26
6.2 Terapeutică medicală.....	28
6.3 Opțiuni terapeutice chirurgicale.....	31
6.4 Alte tipuri de tratament.....	32
7. Implicații socio-economice.....	34

II. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

8. Motivația alegerii temei	36
8.1 Scopul și obiectivele studiului.....	37
9. Materiale și metode.....	38
9.1. Metodologia de lucru	38
9.1.1 Analiza retrospectivă și protocolul de lucru	38
9.1.2. Plan de elaborare scor predictiv în prevenția complicațiilor majore	41

9.2. Prelucrarea matematico-statistică a datelor	42
10. Analiza rezultatelor	44
11. Discuții	115
12. Concluzii	121
REFERINȚE BIBLIOGRAFIE	124

INTRODUCERE

Problemele piciorului reprezintă o importantă cauză a morbidității la pacienții cu diabet zaharat. Managementul ulcerelor piciorului diabetic se asociază cu un număr crescut de internări, și cu un risc de deces de 2 ori mai mare comparativ cu pacienții diabetici fără ulcerații ale piciorului. De multe ori poate fi identificat un potențial eveniment inițiator, cel mai adesea un traumatism minor care provoacă leziuni cutanate. Examenele de screening sistematic pentru implicarea neuropată și vasculară a extremităților inferioare dar și inspecția atentă a picioarelor pot reduce substanțial morbiditatea din cauza problemelor piciorului.

Îngrijirea preventivă a piciorului asociată unui examen complet al piciorului este deosebit de importantă la pacienții cu neuropatie existentă.

Deși în ultimii ani s-au făcut progrese remarcabile legate de patogenia și clinica leziunilor piciorului diabetic, amputația rămâne totuși o problemă cu un puternic impact psiho-emoțional, social, medical și economic.

Terapia piciorului diabetic necesită o abordare pluridisciplinară (din mai multe specialități) și elaborarea unui plan terapeutic adaptat resurselor umane și materiale locale. Screening-ul pentru diagnosticul piciorului diabetic trebuie să aibă în vedere identificarea factorilor etiopatogenici, comorbiditățile asociate, prezența sau absența în antecedente a ulcerației și infecției cu aspectele ei clinice.

Anticiparea prognosticului medical este important în particularizarea tipului de îngrijire medicală. Prin evaluarea unui număr de date clinice și paraclinice doresc să obțin o posibilă influență a acestora asupra leziunilor din piciorul diabetic prin cuantificarea gravității leziunilor cu un scor de la 1 la 3 (1 pentru ulcerație, 2 pentru celulită, 3 pentru gangrenă) precum și influența acestora asupra evoluției leziunilor spre vindecare sau lipsa îmbunătățirii. Prin aceasta îmi doresc să reușesc obținerea rapidității în luarea diagnosticului și a deciziilor terapeutice cu scopul de a eficientiza timpul în beneficiul pacienților.

Un alt obiectiv al lucrării a fost acela de a se încerca găsirea unui model matematic mai eficient de prezicere a evoluției nefavorabile. S-au luat în considerare regresia logistică binomială univariată și analiza lineară a determinantului. Prin aceasta îmi doresc ca indicele de predicție să fie validat și în studii prospective și totodată să-și găsească utilizarea în practica

medicală ca un indicator important în îngrijirea ulterioară a cazurilor cu accent deosebit pe cei cu potențial evolutiv mai nefavorabil.

I ASPECTE TEORETICE

1. Aspecte epidemiologice și etiopatogenice

Diabetul zaharat este un sindrom heterogen ce se caracterizează printr-un dezechilibru metabolic, indus de un deficit absolut sau relativ de insulină, responsabil de hiperglicemie și de evoluția progresivă spre complicații(1).

Datele statistice publicate de Organizația Mondială a Sănătății, arată că în Europa sunt peste 60 milioane de persoane cu diabet din care 10,3% bărbați și 9,6% femei, cu vârste peste 25 ani. Se estimează că 3,4 milioane din decesele anuale globale survin din cauza hiperglicemiei iar numărul acestora se așteaptă să se dubleze până în 2030(2).

Federația Internațională de Diabet apreciază un număr de aproximativ 425 milioane adulți cu diabet având vârsta cuprinsă între 20-79 ani, urmând ca numărul acestora să crească la 629 milioane până în anul 2045(3).

În România, prevalența diabetului zaharat este de 11,6%, pentru persoane cu vârsta între 20 și 79 de ani, arată rezultatele finale ale Studiul Național privind Prevalența Diabetului, Prediabetului, Supraponderiei, Obezității, Dislipidemiei, Hiperuricemiei și Bolii Cronice de Rinichi (PREDATORR)(4).

Marele savant român profesorul și fiziologul **Nicolae Paulescu** care are meritul de a fi descoperit insulina, a adus de departe cea mai mare onoare țării prin neprețuita sa contribuție la cunoașterea medicală prin tratatele franceze și colaborarea cu **E. Lancereaux**, lăsând moștenire întreaga sa carieră științifică (5).

Diagnosticul de diabet poate fi susținut având unul din următoarele criterii (conforme ghidurilor din **ADA** și **WHO**):

- ✓ glicemia à jeun ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l),
- ✓ glicemia la 2 ore după 75 g glucoză orală ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) în timpul

testului de toleranță orală la glucoză (la adult, se administrează per-os în interval de 5 minute o doză de 75 g glucoză anhidră diluată în 100 ml apă; la copii, se administrează 1,75 g/kgc de glucoză),

- ✓ pacienții care prezintă simptome de hiperglicemie (sete, poliurie, polidipsie, vedere încețoșată, pierdere ponderală nejustificată) însoțite de glicemie crescută ocazional ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l),

- ✓ hemoglobina glicozilata HbA1c $\geq 6,5\%$.

Aceleași teste pot fi utilizate și pentru diagnosticul prediabetului:

- ✓ glicemia à jeun între 100 - 125 mg/dl (5,6 – 6,9 mmol/L)
- ✓ glicemia la 2 ore între 140 - 199 mg/dL (7,8 – 11,0 mmol/L)
- ✓ hemoglobina glicozilata HbA1c între 5,7% – 6,4%.

2. Anatomia topografică a piciorului

Piciorul funcționează atât ca platformă rigidă pentru poziție, cât și pentru a absorbi impactul șocului în timpul mersului dar și ca pârghie flexibilă care permite mișcările piciorului și statica acestuia. Este constituit din 26 de oase dispuse în 3 segmente: tars, metatars și falange (6).

Biomecanica reprezintă știința care se ocupă cu studiul acțiunii și efectelor produse de forțele externe și interne ce acționează asupra unei structuri biologice. Cunoașterea aplicării legilor mecanicii asupra sistemelor vii aflate în dinamică, permite înțelegerea și diferențierea mișcărilor piciorului diabetic comparativ cu cel normal.

Mersul este o mișcare locomotorie ciclică, care se realizează prin ducerea succesivă a unui picior înaintea celuilalt, fiecare din cele două membre inferioare având pe rând funcția de propulsator și de suport. În timpul mersului există un sprijin permanent al corpului realizat prin intermediul unui picior sau ambelor picioare, perioada de sprijin unilaterală sau bilaterală.

3. Fiziopatologia complicațiilor cronice în diabetul zaharat

Complicațiile microvasculare care apar ca răspuns la un status hiperglicemic cronic:

- ✓ retinopatia diabetică
- ✓ nefropatia diabetică

- ✓ neuropatia diabetică
- ✓ microangiopatia coronariană diabetică

Ateroscleroza și complicațiile macrovasculare cuprind afectarea vaseor mari

- ✓ boala vasculară periferică
- ✓ infarcul miocardic acut
- ✓ macroangiopatia coronariană

Mecanismul prin care lipsa controlului glicemic duce la complicații microvasculare și predispune la afecțiuni :

- ✓ acumularea de produși de glicozilare avansată (AGEs)
- ✓ acumularea de sorbitol
- ✓ activarea căii poliol care duce la acumularea de fructoză și sorbitol
- ✓ activarea proteinkinazei C
 - ◆ angiogeneză
 - ◆ crește permeabilitatea vasculară
 - ◆ disfuncție endotelială
 - ◆ crește contractilitatea mușchiului vascular neted vascular
 - ◆ scade activitatea Na^+/K^+ -ATPazei
 - ◆ crește producția matricei extracelulare
- ✓ stimularea căii hexozaminei
- ✓ amplificarea stresului oxidativ cu acumularea speciilor reactive de oxigen

Dintre modificările histopatologic care contribuie la progresia neuropatiei menționăm ocluzia vasculară, scăderea fluxului sangvin neuronal, scăderea presiunii parțiale a oxigenului, modificarea permeabilității membranare și creșterea rezistenței vasculare.

Patofiziologia vaselor macrovasculare – boala arterială periferică:

- ✓ creșterea inflamației măsurată prin proteina C reactivă izoforma β
- ✓ disfuncție endotelială cu scăderea sintezei de oxid nitric și creșterea producției de mediator vasoconstrictori precum endotelina-1
- ✓ stimularea vasoconstricției
- ✓ creșterea statusului protrombotic prin creșterea PAI-1, fibrinogenului, a factorului von Willebrand și hiperreactivității plachetare.

4. Imunitatea în diabet. Noi perspective ale microbiomului

Se cunoaște că infecțiile sunt mult mai frecvente în rândul pacienților diabetici comparativ cu nediabeticii(7). Componentele sistemului imun constituie prima linie de apărare împotriva microorganismelor patogene și au un rol cheie în controlul infecțiilor(8).

Disbioza este modificarea homeostaziei între speciile patogene și nepatogene cu implicații la nivelul multor afecțiuni cutanate.

Interfața dintre sistemul imun și microbiotă au implicații importante în balanța sănătății pielii și a patologiilor asociate(9). Diabetul prin tulburările metabolice perturbă homeostazia microbiomului cutanat cu posibile implicații în infecțiile cutanate și în vindecarea ulcerelor. De asemenea, diabetul este asociat cu perturbări ale microbiotei intestinale care contribuie la apariția bolii, precum alterarea funcției de barieră intestinală prin declanșarea sau exacerbară inflamației și reglarea metabolismului energetic. Având în vedere modificările fizice care apar la nivelul pielii ca urmare a diabetului, cum ar fi uscăciunea, pH-ul crescut și glicozilarea proteinelor pielii, expresia markerilor inflamatori, este posibil ca diabetul să afecteze și microbiomul pielii(10).

5. Dermatopatia piciorului diabetic

În tegumentul diabetic sunt afectate terminațiile nervoase aferente și eferente. Fibrele senzoriale tip A α mielinizate sunt implicate în atingerea și statica articulațiilor. Corpusculii Vater-Pacini și Ruffini sunt receptori tactili localizați în dermul profund, care evaluează vibrațiile, presiunea și atingerea și sunt fibre nervoase mielinizate A β . Diminuarea acestora este corelată cu un risc crescut de ulcerări ale piciorului. Afectarea fibrelor A δ mielinizate conduce la modificarea percepțiilor dureroase și a senzațiilor de atingere. Fibrele nemielinizate cu diametru mic tip C, sunt implicate în sensibilitatea termică și dureroasă.

O serie de afecțiuni cutanate implicate în neuropatia diabetică sunt o consecință a afectării inervației simplice, mai precis a fibrelor C cu diametru mic.

6. Managementul piciorului diabetic

Pe lângă îmbunătățirea controlului glicemic, schimbarea stilului de viață și pierderea moderată în greutate, reduc dezvoltarea apneei obstructive în somn, îmbunătățesc mobilitatea și calitatea vieții și reduc considerabil necesarul de medicamente antidiabetice și antihipertensive ceea ce duce la diminuarea deceselor subite (11,12). Dieta și exercițiile fizice sunt componente importante ale terapiei la pacienții cu diabet zaharat de tip I și II(13).

Este important de amintit și rolul controlului tensiunii arteriale, lipidelor sangvine și combaterii fumatului pentru evaluarea globală a riscului cardiovascular, care rămâne principala cauză de mortalitate printre pacienții diabetici(14).

Terapia cu antidiabetice orale (ADO) precum și insulina va fi particularizată după caz. Necesitatea terapiei locale pentru ulcere precum și terapia factorilor de risc și a simptomelor asociate sunt de cea mai mare importanță în menținerea favorabilă a calității vieții pacienților diabetici.

Chirurgia este indicată pacienților la care terapia sistemică și topică au fost inefficiente iar progresia bolii este în creștere. Intervențiile chirurgicale inițiale în managementul ulcerelor includ incizia cu drenajul colecțiilor purulente sau debridarea țesuturilor necrotice pentru prevenția amputațiilor.

7. Implicații socio-economice

În UK și USA costurile pentru complicațiile piciorului diabetic sunt între 27,8 – 36 miliarde dolari pe an (15).

Resursele financiare directe alocate pacienților diabetici sunt reprezentate de tratamente, servicii medicale, spitalizări, analize, îngrijiri la domiciliu iar cele indirecte de pierderea resurselor economice ca urmare a morbidității diabetului.

ADA în 2018 evaluează costurile pentru pacienții diabetici la 327 miliarde dolari comparativ cu 245 miliarde dolari în 2012, o creștere cu 26% în decurs de 5 ani (16). Din totalul de 327 miliarde dolari, 237 miliarde sunt reprezentate de costurile directe și 90 miliarde datorită pierderii productivității. Internările în spitale însumează 30% din totalitatea costurilor medicale, medicamentele pentru complicațiile diabetului 30%, antidiabeticele orale și suplimentele

antidiabetice 15% și vizitele la medic 13%. Costurile indirecte sunt atribuite creșterii absenteismului 3,3 miliarde dolari, productivitate redusă în timpul lucrului 26,9 miliarde, incapacitatea de a lucra ca urmare a dizabilităților atribuite complicațiilor diabetului 37,5 miliarde și pierderea capacității productive din cauza mortalității precoce 19,9 miliarde. Cheltuielile totale de sănătate pe cap de locuitor sunt mai mari la bărbați comparativ cu femeile 10.060 dolari față de 9.110 dolari (16).

II CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

8. Motivația alegerii temei

Conceptul de picior diabetic întrunește modificări rezultate din neuropatia periferică, microangiopatie, infecții, traumatisme, deformări ale piciorului, a căror consecință sunt ulcerele piciorului și/sau amputații invalidante și mortalitate (17).

Mortalitatea printre pacienții diabetici cu ulcere este de 2,5 ori mai mare comparativ cu pacienții diabetici fără ulcere, iar amputațiile reprezintă 20% din procentul ulcerelor piciorului diabetic (18).

Pornind de la datele existente, un management corect al factorilor de risc poate preveni apariția complicațiilor și progresia către stadii avansate.

Verificarea și aprecierea aplicabilității practice a cunoștințelor precum și ameliorarea evoluției prognosticului printr-un diagnostic precoce care să permită un tratament standardizat cu celeritate pot reprezenta noi direcții de cercetare în domeniul piciorului diabetic.

8.1 Scopul și obiectivele studiului

Scopul acestui studiu constă în studierea screeningului factorilor de risc ai afecțiunilor membrelor inferioare precum și optimizarea diagnosticului. Studiul își propune îmbunătățirea diagnosticului precoce prin evaluarea factorilor de risc precum și diminuarea dificultăților care încetinesc diagnosticul. Găsirea unui model matematic de predicție a evoluției nefavorabile.

Rezultatele studiului vin în completarea cunoștințelor actuale ale factorilor de risc ale leziunilor piciorului diabetic și pot servi ca reper în stabilirea cu celeritate a diagnosticului la pacienții diabetici.

Principalele obiective ale studiului sunt:

1. Identificarea unor corelații clinico - biologice care să permită diagnosticul prompt și precoce al leziunilor piciorului asociate diabetului zaharat.
2. Sistematizarea în conformitate cu gravitatea leziunilor, evidențierea particularităților clinice ale piciorului diabetic, analiza corelației între manifestările clinice și paraclinice, precum și determinarea criteriilor de diagnostic diferențial.
3. Elaborarea unor strategii și măsuri pentru optimizarea procesului de diagnostic al complicațiilor majore ale piciorului diabetic care evoluează spre amputație.
4. Găsirea unui model matematic cu performanță la cross-validare, pe baza căruia să construiesc un scor de predicție a evoluției nefavorabile.

9. Material și metode

Studiul retrospectiv, observațional, nerandomizat care se desfășoară în intervalul de timp 2014 – 2018 pe un eșantion de 116 pacienți cu diabet zaharat și cu leziuni de gravitate diversă la nivel plantar, leziuni care au putut fi asociate cu diabetul zaharat.

Obiectivul studiului a fost identificarea posibililor factori de risc pentru apariția / gravitatea leziunilor plantare, precum și factorii care influențează vindecarea leziunilor la acești pacienți. Un alt obiectiv vizat a fost găsirea unui model matematic cât mai eficient pentru predicția evoluției nefavorabile a leziunilor piciorului.

9.1 Metodologia de lucru

Analiza foilor de observație din care s-a urmărit incidența diabetului pe grupe de vârstă, sex, aspectul clinic la prezentarea la consultație, screeningul pentru neuropatie și arteriopatie cronică obliterantă, durata evoluției bolii până la prezentarea la consult, corelarea între diagnosticul clinic prezumtiv și paraclinic biologic, precum și eficacitatea tratamentului în vederea aprecierii apariției complicațiilor. În cazul pacienților și cu alte comorbidități am avut

posibilitatea urmăririi în plus a afecțiunilor asociate și mai ales a investigațiilor paraclinice în vederea aprecierii extensiei și implicat a stadializării bolii.

9.1.1 Analiza retrospectivă și protocolul de lucru

Algoritmul de analiză a fost următorul: s-a făcut mai întâi o analiză descriptivă a parametrilor clinico-demografici cu posibilă influență pe leziunile plantare din diabetul zaharat, s-a cuantificat gravitatea leziunii plantare cu un scor de la 1 la 3 (un punct pentru prezența ulcerărilor, două puncte pentru celulită și trei puncte pentru gangrenă) acest scor fiind variabila dependentă pentru o regresie logistică ordinală univariată cu variabilele independente parametrii clinico-demografici.

Pentru a identifica factorii care influențează vindecarea leziunilor la acești pacienți, s-a folosit o regresie logistică binară univariată, variabila dependentă fiind lipsa îmbunătățirii leziunii plantare, iar variabile independente au fost factorii demografico-clinici.

9.1.2 Plan de elaborare scor predictiv în prevenția complicațiilor majore

Unul din obiectivele lucrării a fost acela de a încerca să se construiască un scor de predicție a evoluției nefavorabile a leziunilor. Parametrii independenți folosiți, au fost cei decelați cu semnificație statistică ($p \leq 0.05$) la regresia logistica binomială univariată simplă. Modelul inițial ales a fost acela al regresiei logistice binomiale univariate multiple algoritmul de selecție a parametrilor fiind cel al "selecției retrograde".

Pentru testarea performanței modelului se construiește "matricea de confuzie", care compară clasificarea "reală" cu cea determinată de model.

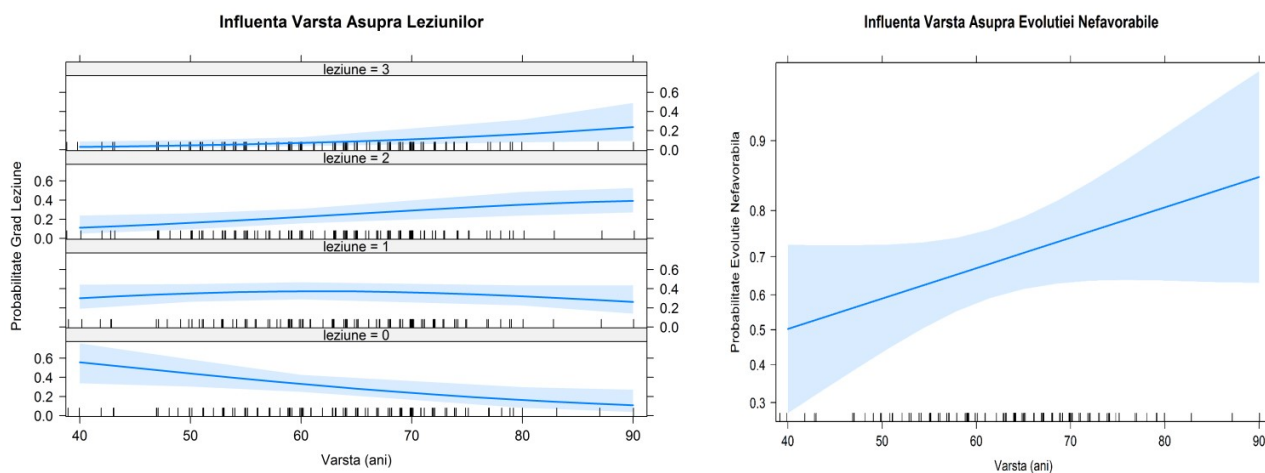
O alternativă la regresia logistică multiplă în cazul variabilelor independente corelate (coliniare), este o analiză lineară a discriminantului, un dezavantaj fiind însă faptul că nu se pot estima factori de risc (odds ratio) pentru variabilele independente și nici probabilități pentru variabila dependentă; de asemenea nu se pot calcula valori p (nivelul de semnificație).

9.2 Prelucrarea matematico-statistică a datelor

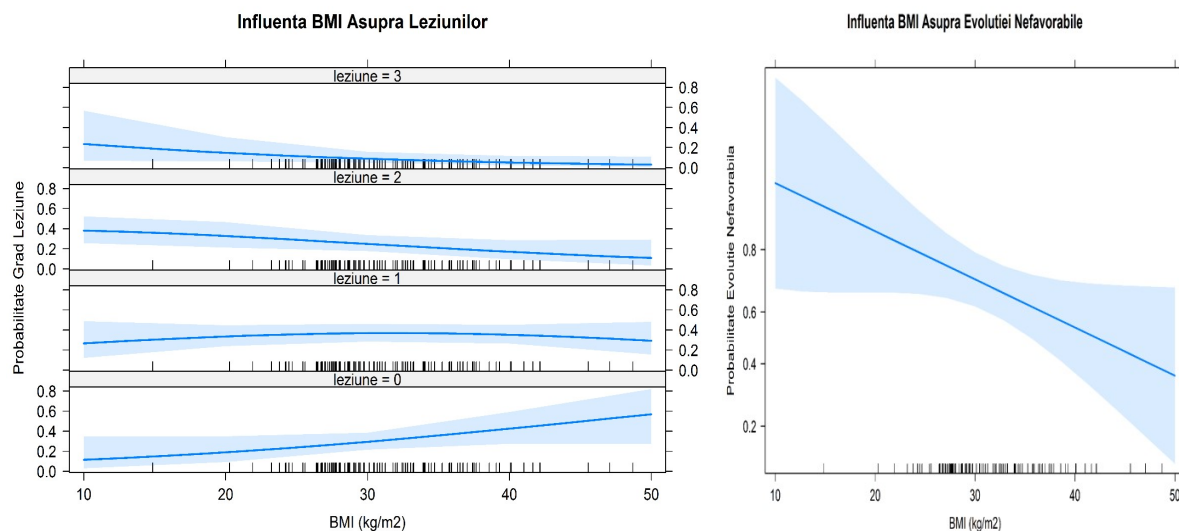
Variabila	Lot de Pacienți	Pentru analiza
Varsta – Medie $\pm$ D.S	62.96 $\pm$ 9.20	statistică s-a folosit
Sex M – Nr (%)	57 (49.14)	programul R, versiunea
F – Nr (%)	59 (50.86)	3.5.3 (2019-03-11)
Mediu Urban – Nr (%)	81 (69.83)	Copyright (C) 2019 The R
Rural – Nr (%)	35 (30.17)	Foundation for Statistical
Fumator Da – Nr (%)	62 (53.45)	Computing, R Core Team
Nu – Nr (%)	54 (46.55)	(2019). R: A language and
Consum Alcool Da – Nr (%)	5 (4.31)	environment for statistical
Nu – Nr (%)	111 (95.69)	computing. R Foundation
IMC – Medie $\pm$ D.S	31.22 $\pm$ 5.50	for Statistical Computing,
		Vienna, Austria.

10. Analiza rezultatelor

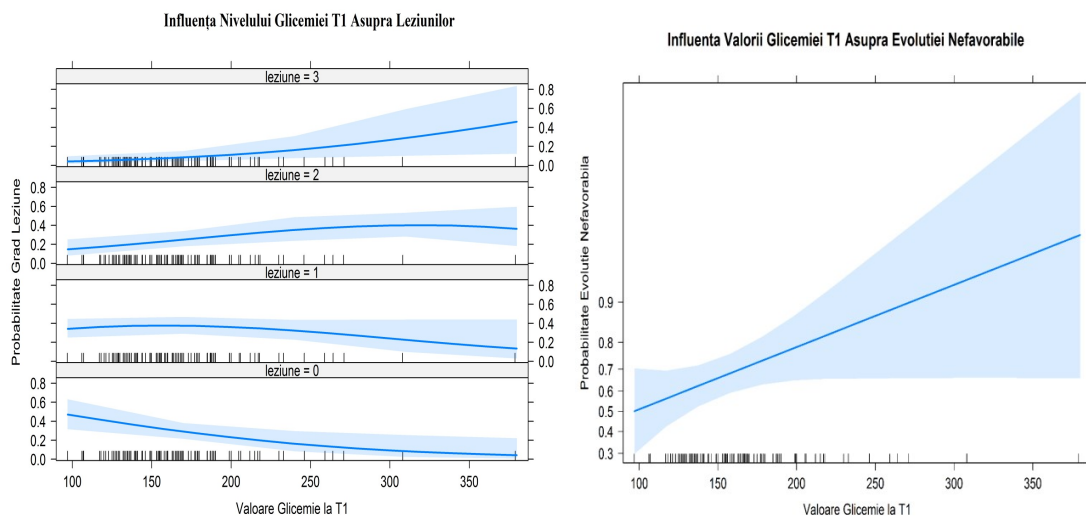
Repartiția pe grupe de vârstă, mediul de proveniență, adicții vicioase fumat, alcool, indicele de masă corporală au o distribuție ce susțin datele din literatura de specialitate conform cărora pacienții diabetici cu vârste peste 60 ani prezintă risc mai mare de leziuni ale piciorului.



O vârstă înaintată a pacienților diabetici este asociată cu leziuni de gravitate, astfel infecțiile necomplicate prezintă un risc mai mare de apariție la o vârstă tânără de 40 ani, cu scădere progresivă spre 90 de ani. Vârsta înaintată prezintă astfel, un risc mai mare pentru evoluția leziunilor spre ulceratii, celulită și gangrenă dar și spre o evoluție nefavorabilă a leziunilor.



Variabilitățile glicemice ale pacienților cu IMC scăzut cauzează complicații ce favorizează apariția leziunilor de gravitate, astfel pe lotul de pacienți studiat a rezultat că un indice de masă corporală mai scăzut este asociat cu o probabilitate mai mare a gradului de leziune 2 și 3 iar leziunile necomplicate se asociază cu un IMC crescut. Un IMC scăzut se poate datora complicațiilor diabetului: neuropatia gastrică sau intestinală, boala cronică de rinichi. O altă ipoteză a IMC scăzut este scăderea masei musculare – sarcopenie ca urmare a lipsei activității fizice și modificări metabolice.

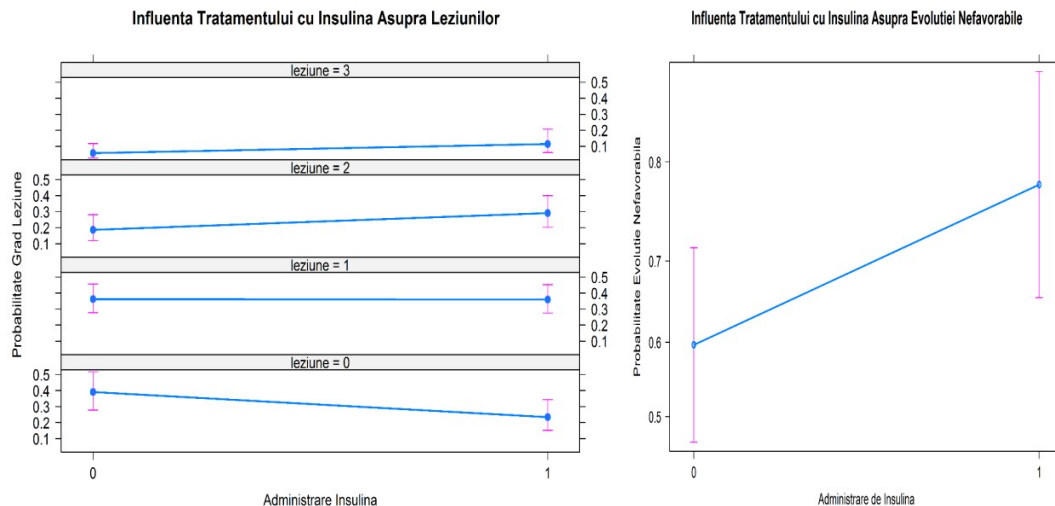


Pornind de la datele din literatura de specialitate în care statusul hiperglicemic cronic impactează leziunile, am urmărit clasificarea stadializării gradului de leziune din lotul studiat în funcție de valoarea glicemiei la 6 luni astfel, la o valoare mai mare a glicemiei crește și gradul leziunii. Hiperglicemia scade potențialul de refacere și troficitatea țesuturilor făcându-le astfel vulnerabile. O glicemie crescută poate scădea brusc activitatea neuronilor astfel încât și modificările tranzitorii de glicemie au o probabilitate mai mare de evoluție a gradului lezional.

Însăși glucoza crescută împiedică migrarea leucocitelor afectând astfel capacitatea de apărare a organismului, iar o acutizare a hiperglicemiei are un impact nefavorabil mai mare decât un status hiperglicemic constant.

Variabila		Lot de Pacienti (N = 116)	Durata medie a diabetului la momentul studiului a fost de 2.56. În lotul de studiu au fost 116 pacienți din care 36 (31.03) au prezentat infecții necomplicate, ulcerațiile au fost prezente la un număr de 42 pacienți (36.20), celulita la 28 pacienți
Evolutie	Favorabila – Nr (%)	103 (88.79)	
	Nefavorabila – Nr (%)	13 (11.21)	
Leziuni	Plantare	Infectii	36 (31.03)
Necomplicate – Nr (%)		42 (36.20)	
Ulceratii – Nr (%)		28 (24.13)	
Celulita – Nr (%)		10 (8.62)	
Gangrena – Nr (%)			

(24.13) și gangrena la 10 pacienți (8.26), fără cazuri de amputații în lotul studiat. Evoluția leziunilor a fost favorabilă în 103 cazuri (88.79) și nefavorabilă în 13 cazuri (11.21).



Tratamentul insulinic la pacienții din studiul nostru este asociat cu o agravare a leziunilor de tip 2 și 3. La pacienții din studiul nostru insulina a fost introdusă tocmai pentru echilibrul glicemic al pacienților cu leziuni deja existente. În diabetul zaharat, asocierea insulinoterapiei poate avea efecte aterogene iar variabilitatea glicemică este un potențator al gravității leziunilor. Datele recente sugerează că rezistența la insulină este direct implicată în ateroscleroză / restenoză, prin alterarea sau chiar blocarea căii de semnalizare fosfatidilinozitol 3 kinaza ce duce la apariția disfuncției endoteliale. Efectele proaterogene ale insulinei sunt semnalizate pe calea MAPK – mitogen activated protein kinazelor.

Variabila Lot de Pacienti

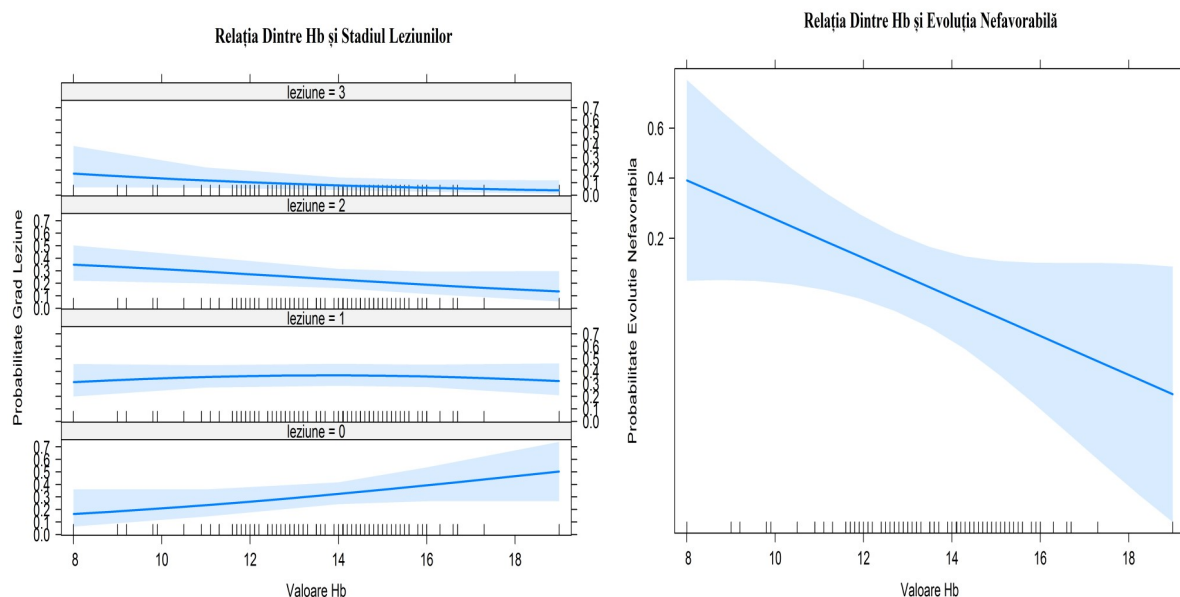
Hb – Medie ± D.S	13.54 ± 1.83
Leucocite (mii) – Medie ± D.S	8.72 ± 3.01
Neutrofile (mii) – Medie ± D.S	5.30 ± 2.69
Limfocite (mii) – Medie ± D.S	2.30 ± 1.04

Trombocite (mii) – Medie ± 240.93 ± 70.91

D.S

Pentru aprecierea
statusului imun și a

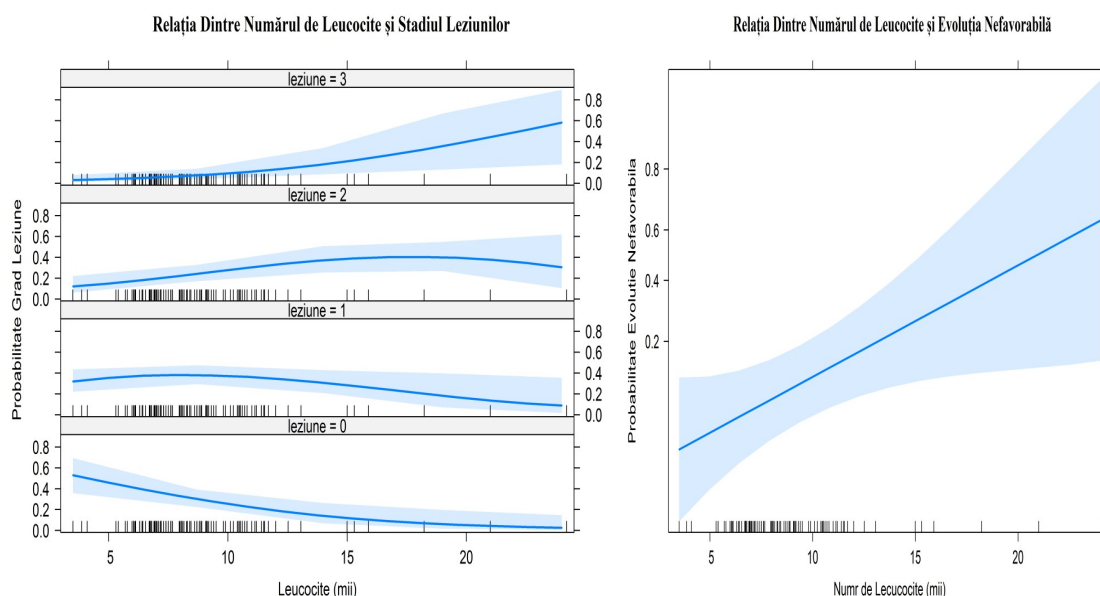
sistemului circulator au fost analizați parametrii biologici în vederea aprecierii parametrilor biologici și a relației acestora cu diferitele stadii lezionale.



Oxygenarea scăzută a țesuturilor determină hipoxie cu agravarea tipului lezional. O valoare mai mică a hemoglobinei este asociată cu o gravitate mai mare a leziunilor.

O alta ipoteză ar fi aceea că relația dintre nivelul scăzut al hemoglobinei și asocierea cu o gravitate mai mare a leziunilor revine influenței pe care o are insulina asupra receptorilor insulinici de la nivelul eritrocitelor și asupra eritropoezei. În condiții fiziologice insulina reglează prin legare de receptorii insulinici eritrocitari, proliferarea precursorilor eritrocitari. Se cunoaște că nefropatia diabetică produce anemie normocromă normocitară. Troficitatea tegumentelor prin aportul de oxigen și nutrienți asigură evoluția favorabilă a leziunilor. Un factor important care stă la baza mecanismului patogenic este scăderea secreției renale de eritropoietina, hormon esențial pentru diferențierea și supraviețuirea precursorilor eritrocitari.

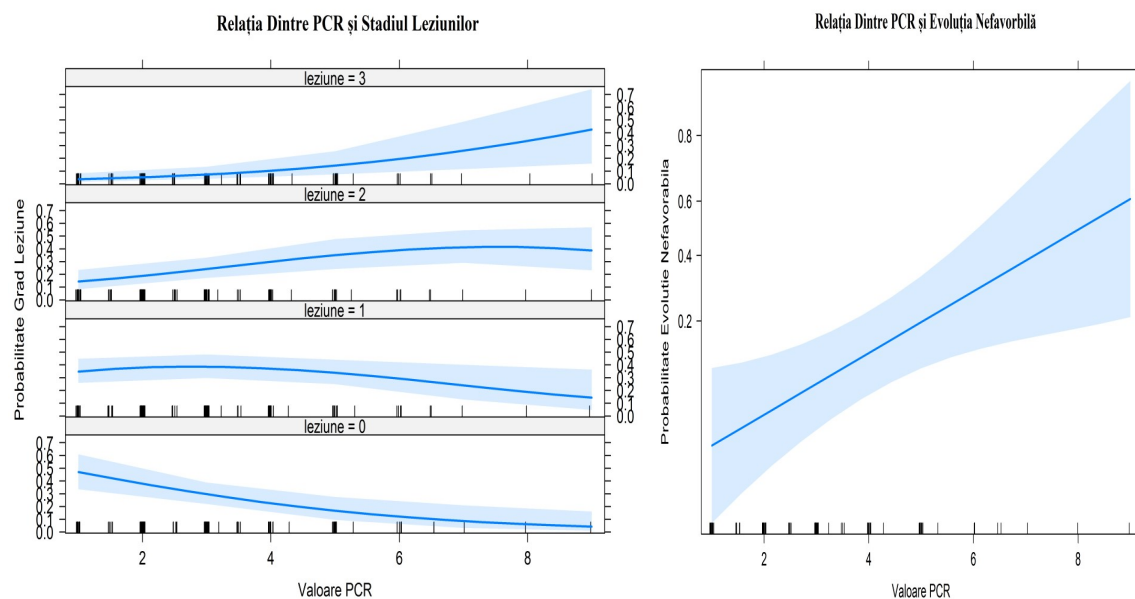
În concordanță cu datele din studiul nostru o valoare mai mare a hemoglobinei este asociată cu un risc mai mic de evoluție nefavorabilă.



Leucocitele în număr mare apar ca urmare a reacției inflamatorii locale secundare leziunilor și se asociază cu un risc de leziuni mai grave.

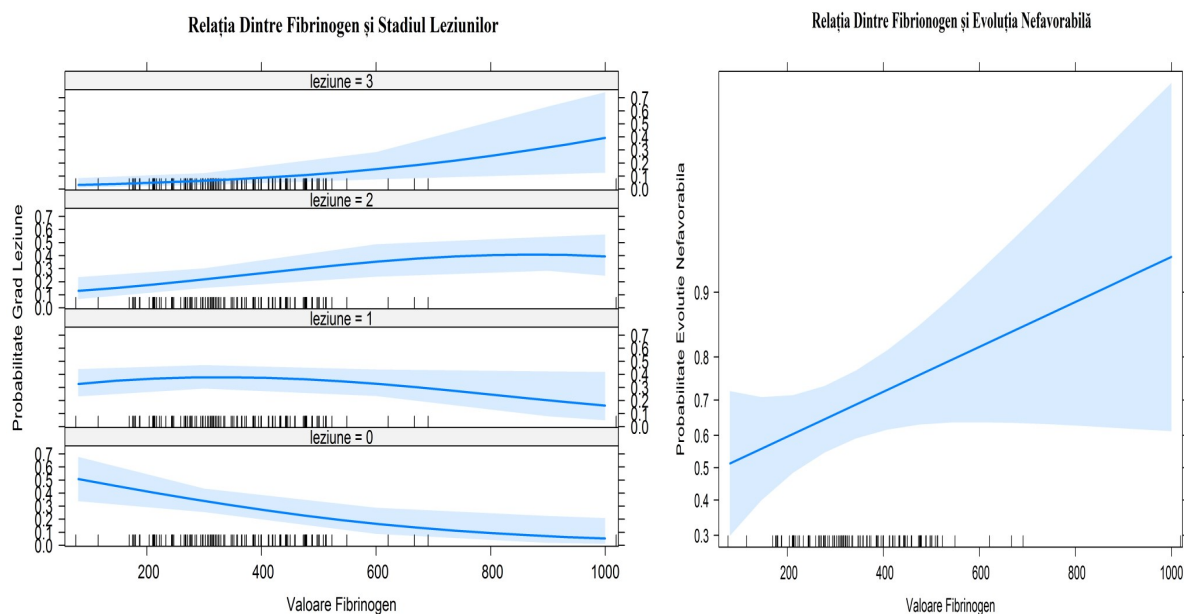
Diabeticii prezintă o predispoziție la infecții iar activarea sistemului imun produce și o scădere a sensibilității la insulină. Un rol important îl are IL-6 ca factor de diferențiere leucocitară dar și asocierea cu insulinorezistența. Astfel, chemotaxia leucocitară și fagocitoza scăzute contribuie la probabilitatea crescută a infecțiilor.

Susceptibilitatea la infecții este mai mare la populația diabetică conform literaturii de specialitate iar răspunsul inflamator al sistemului imun crescut. Energia pentru procesul fagocitar este dată de metabolismul glucidic, astfel funcția fagocitară este compromisă și riscul unei evoluții nefavorabile este mai mare.



În studiul nostru PCR este crescut ca urmare a procesului inflamator secundar leziunilor și se asociază cu un risc de leziuni mai grave.

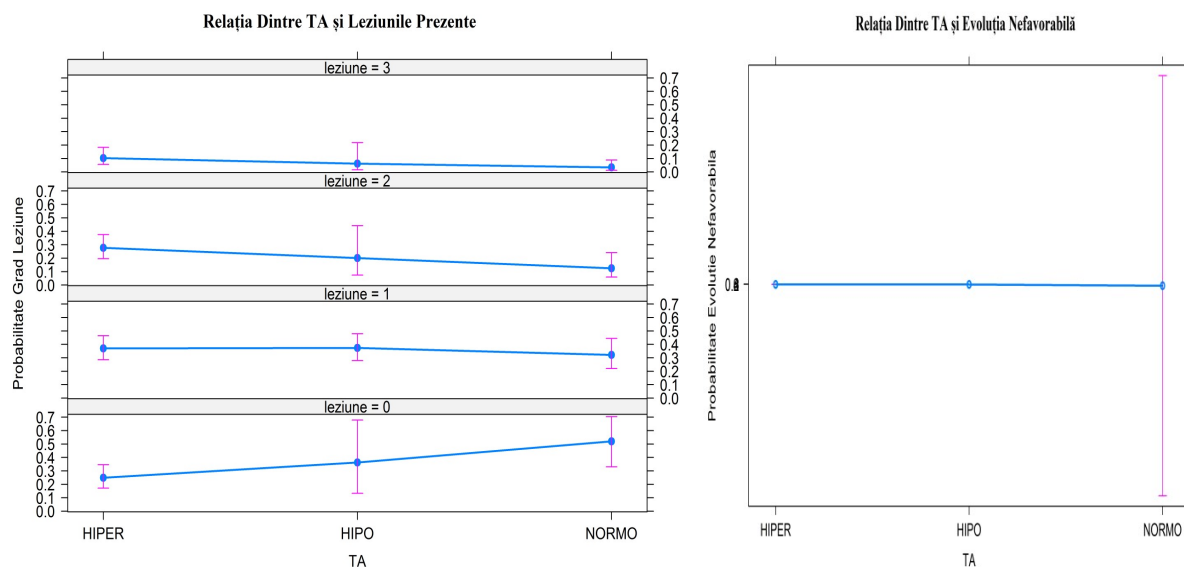
De asemenea diabetul asociază un status hiperinflamator. Creșterea PCR se mai poate întâlni și în ateroscleroză și totodată reprezintă și un indicator al progresiei evenimentelor cardiovasculare.



Fibrinogenul - proteina de fază acută, este crescut ca urmare a reacției inflamatorii secundare stadiului de gravitate al leziunilor respectând principiul cauzalității. Fibrinogenul este totodată și factorul I al coagulării precum și proteină protrombogenă.

Datele din literatura de specialitate susțin faptul că fibrinogenul reprezintă nu doar un marker inflamator ci și o proteină protrombogenă iar cantitățile crescute au fost asociate bolii vasculare ocluzive. Fibrinogenul crescut este totodată și un predictor important al accidentelor vasculare cerebrale și coronariene mai frecvent la pacienții care asociază și comorbidități precum hipertensiune arterială și hipercolesterolemie. Un fibrinogen crescut este asociat cu un risc crescut de evoluție nefavorabilă, dar efectul este marginal nesemnificativ ($p = 0.08$).

Variabila		Lot de Pacienti	
TA	Hipertensiune – Nr (%)	85 (73.28)	Pentru evaluarea riscului complicațiilor macrovasculare s-au analizat comorbidități, parametrii clinici și investigații noninvazive. Astfel din lotul studiat se constată că 85 pacienți prezintă HTA (73.28%), IMA au avut 16 pacienți (13.79%), prezența pulsului la artera pedioasă 86 pacienți (74.14%), echografia Doppler normală 70 pacienți (60.34%), testele noninvazive realizându-se în medie 0.97 ± 0.20 pentru IGB și 2.27 ± 0.57 pentru oscilometrie.
	Hipotensiune – Nr (%)	8 (6.89)	
	Normala – Nr (%)	23 (19.83)	
IMA	Nu – Nr (%)	100 (86.21)	
	Da – Nr (%)	16 (13.79)	
Indice GB – Medie $\pm$ D.S		0.97 $\pm$ 0.20	
Doppler	Normal – Nr (%)	70 (60.34)	
	Stenoza – Nr (%)	46 (39.66)	
Puls Pedioasa	Absent – Nr (%)	30 (25.86)	
	Prezent – Nr (%)	86 (74.14)	
Oscilometrie – Medie $\pm$ D.S		2.27 $\pm$ 0.57	

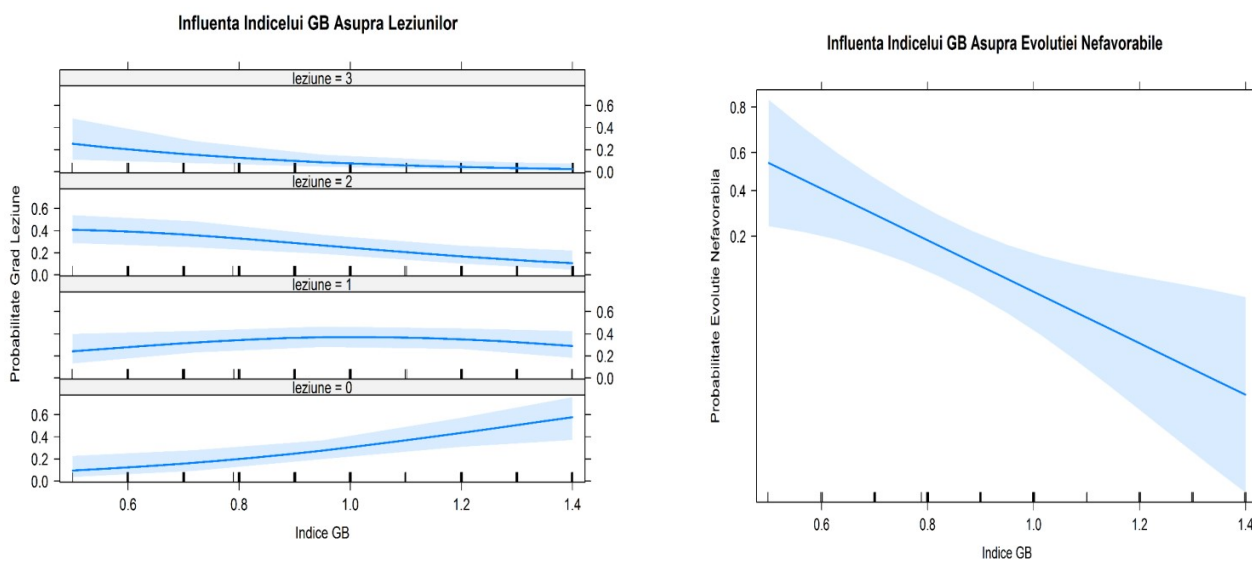


Probabilitatea de apariția a leziunilor este graduală cu creșterea tensiunii arteriale, astfel în lotul studiat se constată că normotensivii și hipotensivii au cel mai mic risc de gravitate a leziunilor. Controlul tensiunii arteriale, analizat în studiul UKPDS la pacienții cu diabet zaharat tip II, a observat o scădere a complicațiilor microvasculare și ulterior și macrovasculare.

Valorile tensiunii arteriale sistolice sub 120 mmHg și al tensiunii diastolice sub 80 mmHg aduc beneficii asupra sistemului cardiovascular și scad mortalitatea. HTA din DZ I merge în paralel cu debutul bolii renale. HTA din DZ II fie precede diabetul, fie coincide cu diagnosticul de diabet fie urmează diabetului ca element al sindromului metabolic.

Hipertensiunea arterială diastolică reprezintă semn clinic de neuropatie autonomă, în care scăderea fiziologică nocturnă a tensiunii arteriale nu se înregistrează ca urmare a tonusului simpatic nocturn crescut; afecțiune care se asociază unui risc crescut de evenimente cardiovasculare și complicații la nivelul leziunilor piciorului.

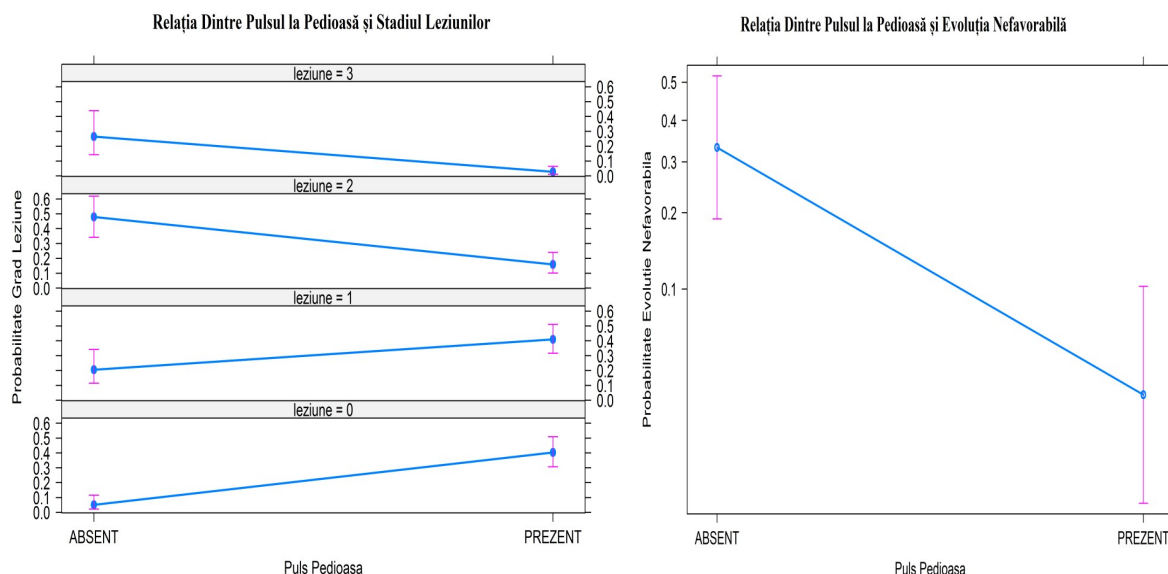
În studiul nostru normotensiunea și hipotensiunea se asociază cu un risc mai mic de apariție a leziunilor de gravitate severă. Asupra evoluției nefavorabile nu s-a putut determina influența hipertensiunii arteriale – modelul este divergent.



Valoarea IGB influențează riscul gradului lezional pentru pacienții diabetici. Un IGB scăzut asociază un risc de stenoză și o probabilitate crescută de apariție a leziunilor grave, date certificate cu cele din literatura de specialitate. Un IGB sub 0.9 are o sensibilitate de 95 % pentru stenoză arterială.

Limita acestei metode este dată de calcificările care au flux continuu audibil la umflarea manometrului; calcificări care pot surveni în diabet dar și în insuficiența renală.

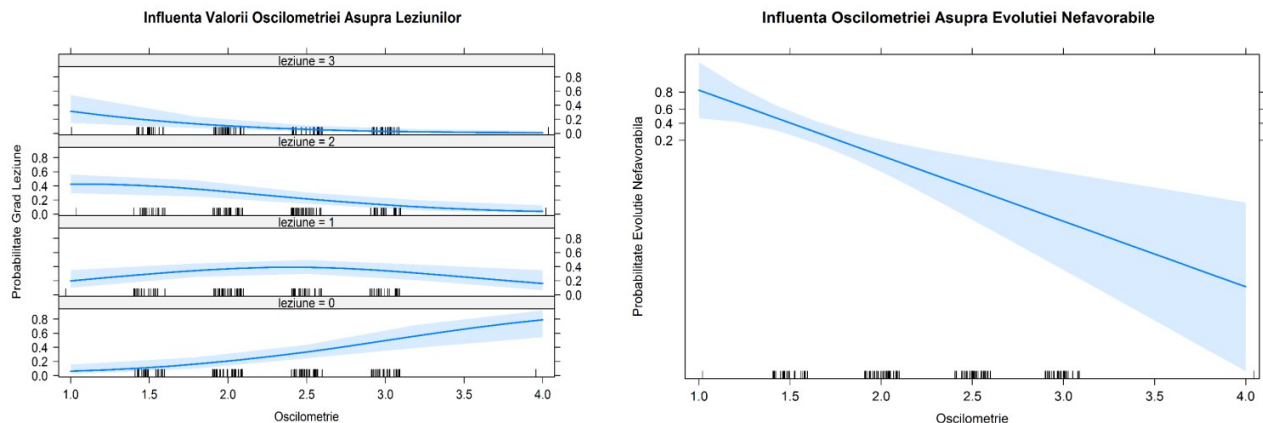
Un IGB crescut este asociat cu o probabilitate mică de evoluție nefavorabilă a leziunilor. Acesta reprezintă și un factor prognostic.



Pulsul prezent la nivelul arterei pedioase se asociază cu un risc mai mic de a dezvolta leziuni grave la nivelul piciorului. Absența pulsului la nivelul axului arterial al membrului inferior este certificarea clinică care poate ajuta la stabilirea diagnosticului unei boli arteriale periferice. Pacienții care prezintă durere nu ajung să dezvolte leziuni severe. Probabilitatea unei evoluții nefavorabile este crescută la pacienții care au absent pulsul la artera pedioasă.

Examinarea pulsului la artera pedioasă (artera dorsală a piciorului) ramură din artera tibială anterioară, aduce informații despre existența și întinderea patologiei vasculare. Testele vasculare clinice și paraclinice noninvazive sunt indicate fie la pacienții diabetici cu suspiciune de boală arterială bazată pe simptome precum claudicația intermitentă, fie în urma unor constatări ale examinării fizice cu semne de ischemie vizibile, fie la pacienții cu factori de risc - ateroscleroză, fumat sau altă patologie arterială – tromboembolism arterial.

Evaluarea acestui parametru clinic este în concordanță cu datele obținute și în studiul nostru astfel încât prezența pulsațiilor este asociată cu leziuni mai puțin grave și cu o evoluție favorabilă a leziunilor.



Datele obținute în studiul nostru subliniază importanța evaluării oscilometriei și influența acesteia asupra riscului de a dezvolta leziuni mai grave la nivelul piciorului. Cu cât valoarea oscilometriei este mai scăzută cu atât riscul de a dezvolta leziuni mai severe precum celulită respectiv gangrenă este mai mare. Un indice oscilometric scăzut este asociat lipsei de îmbunătățire a leziunilor piciorului.

Un alt obiectiv al lucrării a fost găsirea unui model matematic de predicție cât mai bună a evoluției nefavorabile a leziunilor piciorului la pacienții diabetici.

Modelul inițial ales a fost acela al regresiei logistice binomiale univariate multiple, algoritmul de selecție a parametrilor fiind cel "selecției retrograde", modelul final fiind redat în tabelul următor.

Parametru	Coeficient	Valoare p	OR [IC95%]
Independent			
BMI	-0.24	0.0233	0.78 [0.62 la 0.94]
Oscilometrie	-4.52	< 0.0001	0.01 [0.004 la 0.92]

Pentru a testa performanța modelului se construiește "matricea de confuzie", care compară clasificarea "reală" cu cea determinată de model, valoarea prag pentru probabilitatea de evoluție gravă fiind cea rezultată din model adică 0.1120 (11.20% dintre pacienți au avut evoluție nefavorabilă a leziunilor).

Clasificare Model Regresie Clasificare Clinica
Logistica

	Evolutie Buna	Evolutie Nefavorabila
Evolutie Buna	74	7
Evolutie Nefavorabila	29	6

Elementele diagonalei principale din matricea de confuzie reprezintă clasificări corecte - 80 de pacienți au fost clasificați corect de algoritm (adică 68.96%), în vreme ce elementele diagonalei secundare

reprezintă clasificările incorecte – 36 de pacienți au fost clasificați incorect de algoritm (adica 31.04%) din care 29 (adica 25%) au fost falși pozitivi și 7 (adica 6.04%) au fost falși negativi, performanța globală a algoritmului fiind una modestă , de sub 70%.

O alternativă la regresia logistică multiplă în cazul variabilelor independente corelate (coliniare), este o analiză lineară a discriminantului, un dezavantaj fiind însă faptul că nu se pot estima factori de risc (odds ratio) pentru variabilele indepentente și nici probabilități pentru variabila dependentă; de asemenea nu se pot calcula valori p (nivelul de semnificație). Pe de altă parte folosind variabile indepente coliniare se poate ajunge la rezultate "prea optimiste", de aceea am decis să folosim pentru testarea performanței modelului o procedură de cross-validare ("leave one out cross-validation"), care construiește un model pe n-1 dintre observații apoi testează modelul pe observația liberă, repetând procedura până când toate observațiile sunt folosite pentru testare.

Variabila Independenta Coeficient

BMI	-0.06
Glicemie T1	0.001
Insulina Administrata	-0.07
Hb	-0.14
Leucocite	0.11
Neutrofile	-0.09

PCR	0.06
Oscilometrie	-1.23
Indice GB	0.86
Puls Pedioasa Present	-0.96

Cele mai importante variabile au fost oscilometria, prezența pulsului la pedioasă și indicele gleznă-braț; de asemenea se observă că cele mai importante variabile sunt legate de parametrii cardio-vasculari și nu de parametrii care descriu diabetul zaharat.

Matricea de confuzie pentru modelul cross-validat (nu toți parametrii independenți au fost disponibili la toți pacienții).

Clasificare Model Analiza Clasificare Clinica

Lineara A Discriminativului

	Evoluție Buna	Evoluție Nefavorabila
Evoluție Buna	86	12
Evoluție Nefavorabila	8	1

Modelul a clasificat corect 87 de pacienți dintre cei 107 (81.30%), 20 de pacienți fiind clasificați incorect (18.70%), 8 dintre cei clasificați incorect fiind falși pozitivi (7.47%) și 12 fiind falși negativi (11.21%).

Performanța modelului cross-validat a fost de 81.30%. Obiectivul tezei a fost de a contrui un model cu performanță la cross validare și pe baza acestuia să construiesc un scor de predicție. Validarea acestui indice de predicție va fi făcută ulterior într-un studiu prospectiv pe un lot mai mare de pacienți ceea ce va ajuta în prevenția și progresia patogeniei afecțiunilor piciorului diabetic identificând pacienții la risc pentru evoluția nefavorabilă și reprezentând totodată, un indicator important în îngrijirea ulterioară a cazurilor cu accent deosebit pe cei cu potențial evolutiv mai nefavorabil.

11. Discuții

Problemele piciorului reprezintă o cauză importantă de mortalitate și morbiditate la pacienții diabetici. Riscul de a dezvolta un ulcer la nivelul piciorului pentru pacienții cu diabet I sau II este de până la 34 %. Decesul este asociat cu un risc de 2,5 ori mai mare comparativ cu

pacienții nediabetici. Amputările piciorului pot fi prevenite prin recunoașterea precoce și terapia promptă(19). Acest domeniu integrează rezultatele studiului în problematica generală a patologiei diabetului zaharat.

Aceste observații ilustrează importanța evaluării frecvente a picioarelor diabeticii pentru a identifica pacienții cu risc de a dezvolta ulceratii. Examinările clinice și paraclinice noninvazive în scop predictiv pot reduce substanțial morbiditatea din cauza problemelor piciorului(20).

Pe un lot de 116 pacienți diabetici din ambulatoriu am dorit să evaluez cu celeritate leziunile și potențialul de agravare al acestora spre gangrenă printr-un scor de la 1 la 3 și de asemenea și aprecierea probabilității evoluției nefavorabile a leziunilor. Aceste aspecte aduc beneficii în luarea cu rapiditate a deciziilor terapeutice și întârzierea progresiei spre afecțiuni invalidante. Pentru o mai ușoară abordare am încercat și găsirea unui model matematic de predicție a evoluției nefavorabile a leziunilor având ca variabile parametrii clinico-biologici și testele noninvazive cu semnificație statistică.

Profilul epidemiologic al pacienților cu leziuni la nivelul piciorului pe lotul studiat corespunde cu datele din literatura de specialitate. Datele demografice arată că pacienții din mediul urban prezintă un risc de două ori mai mic față de cei din mediu rural de a avea o evoluție nefavorabilă a leziunilor.

Vârsta medie a pacienților din studiul nostru a fost de 62.96 ± 9.20 cu valori extreme 39-90 ani. Observația aceasta corespunde datelor din literatura de specialitate referitoare la apariția problemelor piciorului la pacienții diabetici fie în studii controlate fie în diferite prezentări de cazuri (21). Vârsta înaintată este asociată unei creșteri a gravității leziunilor și unei evoluții nefavorabile.

Factorii de risc major precum fumatul, indicele de masă corporală, HTA aduc informații despre importanța profilului de risc al pacientului diabetic cu leziuni la nivelul piciorului. Aceștia au valoare predictivă independentă pentru evenimente cardiovasculare ce pot agrava leziunile piciorului prin mecanism neuroischemic.

La pacienții din studiul nostru, în mod surprinzător fumatul nu crește riscul agravării leziunilor dar acest rezultat nu poate fi generalizat întrucât studiul a fost unul transversal iar parametrul investigat – fumatul a fost măsurat într-un singur moment și nu avem date despre durata fumatului sau numărul de pachete pe an. Fumatul este cunoscut ca factor de risc pentru

ateroscleroză, iar afectarea vasculară la pacientul diabetic este o afectare preponderent a mediei cu leziuni de arterioscleroză.

Variabilitățile glicemice ale pacienților cu IMC scăzut cauzează complicații ce favorizează apariția leziunilor de gravitate, astfel în studiul nostru un indice de masă corporală scăzut este asociat cu o probabilitate mai mare a gradului de leziune dar și unei evoluții nefavorabile. Un IMC scăzut se poate datora complicațiilor diabetului: neuropatia gastrică sau intestinală, boala cronică de rinichi. O altă ipoteză a IMC scăzut este scăderea masei musculare – sarcopenie ca urmare a lipsei activității fizice și modificării metabolice.

Date din literatura de specialitate susțin că pacienții cu un IMC scăzut au și funcția celulelor β pancreatice scăzută precum și fluctuații mari glicemice în sânge. Aceste variabilități glicemice ale pacienților cu un IMC scăzut, conduc la complicațiile care favorizează apariția leziunilor la nivelul piciorului (22).

Controlul tensiunii arteriale, analizat în studiul UKPDS la pacienții cu diabet zaharat tip II, a observat o scădere a complicațiilor micro și macrovasculare. Valorile tensiunii arteriale sistolice sub 120 mmHg și al tensiunii diastolice sub 80 mmHg aduc beneficii asupra sistemului cardiovascular și scad mortalitatea. HTA din DZ I merge în paralel cu debutul bolii renale. HTA din DZ II fie precede diabetul, fie coincide cu diagnosticul de diabet fie urmează diabetului ca element al sindromului metabolic. Hipertensiunea arterială diastolică reprezintă semn clinic de neuropatie autonomă, în care scăderea fiziologică nocturnă a tensiunii arteriale nu se înregistrează ca urmare a tonusului simpatic nocturn crescut. Afecțiune care se asociază unui risc crescut de evenimente cardiovasculare și complicații la nivelul leziunilor piciorului. În studiul nostru un control optim al tensiunii arteriale se asociază cu un risc mai mic de apariție a leziunilor de gravitate severă.

Așa cum reiese din analiza parametrilor biologici paraclinici controlul glicemiei și al HbA1c reprezintă markeri pentru echilibrul metabolic dar nu singulari în procesul fiziopatologic al dezvoltării leziunilor piciorului diabetic. În studiul nostru implicațiile glicemiei la momentul debutului și ale HbA1c nu s-au putut obține printr-o analiză statistică întrucât timpul necesar hiperglicemiei pentru a produce injurii axonale și vasculare este mai mare decât media de 2-3 luni dar valoarea crescută a glicemiei bazale la 6 luni crește și gradul lezional precum și evoluția nefavorabilă a acestora. O glicemie crescută poate scădea brusc activitatea neuronilor astfel încât și modificările tranzitorii de glicemie au o probabilitate mai mare de evoluție a gradului lezional.

Hiperglicemia scade potențialul de refacere și troficitatea țesuturilor făcându-le astfel vulnerabile. Astfel, însăși glucoza crescută împiedică migrarea leucocitelor afectând astfel capacitatea de apărare a organismului, iar o acutizare a hiperglicemiei are un impact nefavorabil mai mare decât un status hiperglicemic constant. Studiile precum Kumamoto și UKPDS apreciază că un control glicemic intensiv reduce semnificativ complicațiile microvasculare la pacienții diabetici (23–25).

Tratamentul insulinic la pacienții din studiul nostru a fost asociat cu o agravare a leziunilor de tip 2 și 3. La pacienții din studiul nostru insulina a fost introdusă tocmai pentru echilibrul glicemic al pacienților cu leziuni deja existente. Variabilitatea glicemică este un potențator al gravității leziunilor. În diabetul zaharat, asocierea insulinoterapiei poate avea efecte aterogene iar variabilitatea glicemică este un potențator al gravității leziunilor. Datele recente sugerează că rezistența la insulină este direct implicată în ateroscleroză / restenoză, prin alterarea sau chiar blocarea căii de semnalizare fosfatidilinozitol 3 kinaza ce duce la apariția disfuncției endoteliale. Efectele proaterogene ale insulinei sunt semnalizate pe calea MAPK – mitogen activated protein kinazelor. Există studii care consideră că insulina are acțiuni „aterogene”, incluzând potențarea proliferării celulelor musculare netede vasculare (VSMC). Rolul insulinei în procesul bolilor aterosclerotice este încă extrem de controversat, astfel că unii autori consideră insulina ca fiind un factor de creștere cu efecte pro-aterogene, în timp ce unii alții consideră că rezistența la insulină este mai pro-aterogenă decât insulina în sine (26).

Oxygenarea scăzută a țesuturilor determină hipoxie și agravarea tipului lezional. O valoare mai mică a hemoglobinei este asociată cu o gravitate mai mare a leziunilor. În conformitate cu datele din literatura de specialitate și studiul de față susține că anemia se asociază cu o evoluție nefavorabilă a leziunilor (27). O alta ipoteză ar fi aceea că relația dintre nivelul scăzut al hemoglobinei și asocierea cu o gravitate mai mare a leziunilor revine influenței pe care o are insulina asupra receptorilor insulinici de la nivelul eritrocitelor și asupra eritropoezei. În condiții fiziologice insulina reglează prin legare de receptorii insulinici eritrocitari, proliferarea precursorilor eritrocitari. Se cunoaște că nefropatia diabetică produce anemie normocromă normocitară. Un factor important care stă la baza mecanismului patogenic este scăderea secreției renale de eritropoietina, hormon esențial pentru diferențierea și supraviețuirea precursorilor eritrocitari. În concordanță cu datele din studiul nostru o valoare mai mare a hemoglobinei este asociată cu un risc mai mic de evoluție nefavorabilă.

Datele din studiul nostru relevă că un număr crescut al leucocitelor și neutrofilelor ce apare ca urmare a reacției inflamatorii locale, se corelează cu agravarea leziunilor și influențează negativ vindecarea acestora, respectând principiul cauzalității în infecții. Totodată diabetul induce un status proinflamator.

Considerații similare se aplică și în cazul markerilor inflamatori. În studiul nostru, PCR este crescut ca urmare a procesului inflamator secundar leziunilor respectând principiul cauzalității. Este cunoscut că diabetul zaharat asociază un status proinflamator și conduce la leziuni microvasculare și macrovasculare (28). Studiile atestă că PCR este marker al inflamației și al procesului aterosclerotic dar poate să și lege LDL având ca finalitate activarea complementului și totodată poate fi și un predictor al progresiei evenimentelor cardiovasculare (29).

Fibrinogenul - proteina de fază acută, este crescut ca urmare a reacției inflamatorii secundare stadiului de gravitate al leziunilor respectând principiul cauzalității. Fibrinogenul nu este doar un marker inflamator ci și o proteină protrombogenă iar cantitățile crescute au fost asociate bolii vasculare ocluzive. Fibrinogenul crescut este totodată și un predictor important al accidentelor vasculare cerebrale și coronariene mai frecvent la pacienții care asociază și comorbidități precum hipertensiune arterială și hipercolesterolemie. Asemănător acestora, în studiul nostru cantitățile crescute de fibrinogen contribuie la o agravare a leziunilor dar și la o evoluție nefavorabilă.

În ceea ce privește influența plachetelor sangvine asupra gravității leziunilor și procesului de reparare tisulară, studiile demonstrează că disfuncția acestora prin hipercoagulabilitatea, hiperadezivitatea și hiperagregabilitatea duc la complicații microangiopatice sau macroangiopatice. În studiul nostru datele sunt limitate și nu ajută la aprecierea unei stadializări a gravității leziunilor sau a evoluției acestora.

Pe parcursul studiului am mai evaluat și alte caracteristici cutanate precum xeroza cutanată, eritem, edem dar în urma analizei nu au reprezentat o semnificație statistică care să influențeze gravitatea leziunilor sau procesul de reparare tisulară.

Parametrii pentru profilul lipidic precum și tratamentul antiagregant au fost intens studiați în diabetul zaharat, motiv pentru care, în studiul nostru au fost doar amintiți ca factori de risc aterogen.

Rezultatele parametrilor noninvazivi pentru depistarea neuropatiei și arteriopatiei prin explorarea indicelui gleznă braț, oscilometriei, echografie Doppler, pulsului la artera pedioasă permit evidențierea unor disfuncții și aduc date importante asupra evoluției leziunilor. IGB este și o metodă cu rol prognostic în managementul pacienților diabetici. În urma analizei statistice din studiul nostru, se constată că un IGB mărit duce la o scădere a riscului agravării leziunilor dar și un risc mai mic de evoluție nefavorabilă. Stenoza vasculară este asociată cu leziuni grave.

O valoare scăzută a oscilometriei este asociată unui risc crescut de leziuni mai grave și concomitent unui risc crescut de evoluție nefavorabilă.

Pulsul la artera pedioasă (artera dorsală a piciorului) ramură din artera tibială anterioară, aduce informații despre existența și întinderea patologiei vasculare. Testele vasculare clinice și paraclinice noninvazive sunt indicate fie la pacienții diabetici cu suspiciune de boală arterială bazată pe simptome precum claudicația intermitentă, fie constatări ale examinării fizice cu semne de ischemie vizibile fie la pacienții cu factori de risc - ateroscleroză, fumat sau altă patologie arterială – tromboembolism arterial. Evaluarea acestui parametru clinic este în concordanță cu datele obținute și în studiul nostru astfel încât prezența pulsațiilor este asociată cu leziuni mai puțin grave și cu o evoluție favorabilă a leziunilor.

Analiza studiului nostru a arătat că explorarea noninvazivă are o bună acuratețe diagnostică pentru evaluarea riscului apariției leziunilor piciorului la pacienții diabetici.

Un alt obiectiv al tezei a fost să găsim un model predictiv de evoluție nefavorabilă a leziunilor. Direcțiile urmărite au fost măsura de performanță, estimarea erorii și testarea semnificației statistice pe baza unor formule matematice din matricea de confuzie.

Limitarea amputației este un câștig; și ori de câte ori predicția va fi spre evoluție nefavorabilă se va încerca tratamentul local și sistemic pentru a se evita progresia leziunilor.

Performanța globală a modelului a fost de 81.30%, iar această metodă de predicție găsită rămâne o etapă preliminară pentru validarea unui indice de predicție care ar putea fi propus ca indicator important în îngrijirea ulterioară a cazurilor cu accent deosebit pe cele cu potențial evolutiv mai nefavorabil.

Acest model matematic a reprezentat o abordare teoretică, urmând ca indicele de predicție a evoluției nefavorabile să fie probat și validat într-un studiu pe un lot mai mare de pacienți urmăriți prospectiv. Validarea lui ar fi de mare folos, întrucât se va acorda o atenție mai mare

pacienților cu predicție negativă și astfel se vor limita amputațiile și riscurile care decurg din aceasta.

7. Concluzii

✓ Particularitatea studiului realizat a constat în încercarea de a stabili importanța relației dintre factorii de risc și stadiul leziunilor precum și vindecării acestora, dar și găsirea unui model de predicție a evoluției nefavorabile a leziunilor.

✓ Lucrarea de față a oferit date sero-epidemiologice despre prevalența factorilor de risc pentru gravitatea leziunilor piciorului la pacienții diabetici precum și despre probabilitatea unei evoluții nefavorabile.

✓ Studiul a fost retrospectiv observațional pe un lot de pacienți și a avut ca obiective analiza descriptivă a parametrilor clinico-demografici care influențează gravitatea leziunilor (ulcerații-celulită-gangrenă) și analiza factorilor care influențează evoluția nefavorabilă.

✓ Vârsta înaintată este asociată unei agravări a leziunilor și totodată unei evoluții nefavorabile date confirmate de literatura de specialitate.

✓ Explorările noninvazive precum IGB, oscilometrie, ecografie Doppler, prezența pulsului la artera dorsală a piciorului au avut o bună acuratețe diagnostică în stadializarea gravității leziunilor dar și în predicția unei evoluții nefavorabile.

✓ Un IGB mărit este asociat unui risc scăzut de apariție a leziunilor de gravitate dar și unei evoluții nefavorabile a leziunilor. Acesta reprezintă un predictor important în afecțiunile cardiovasculare ce poate fi folosit cu celeritate în managementul pacienților diabetici cu risc.

✓ Pe viitor intenționez să includ IGB în domeniul evaluării clinice obișnuite la pacienții cu leziuni.

✓ În studiul nostru influența glicemiei la debut și a HbA1c nu au nicio influență asupra gradului lezional și nici asupra evoluției leziunilor întrucât timpul necesar hiperglicemiei pentru a produce injurii axonale și vasculare este mai mare decât media de 2-3 luni. La momentul T1 valorile mari glicemice sunt asociate cu leziuni de gravitate mai mare.

✓ Agravarea tipului de leziuni a fost corelată cu tratamentul insulenic, dar insulina a fost instituită pentru variabilitatea glicemică.

✓ Normotensiunea este asociată unui risc mai mic de a dezvolta leziuni mai grave prin diminuarea riscului de a dezvolta complicații macrovasculare și microvasculare.

✓ Variabilitățile glicemice ale pacienților cu IMC scăzut cauzează complicații ce favorizează apariția leziunilor de gravitate

✓ Creșterea markerilor inflamatori PCR, fibrinogen se asociază cu un risc mai mare de leziuni de gravitate respectând principiul cauzalității în infecții. În diabetul zaharat CRP și fibrinogen nu sunt doar proteine de fază acută în sindromul inflamator ci și predictor ai evenimentelor cardio vasculare.

✓ Valoarea scăzută a hemoglobinei este asociată unei gravități mai mari a leziunilor iar o valoare mai mare a hemoglobinei se asociază unui risc mai mic de evoluție nefavorabilă.

✓ În studiul nostru creșterea leucocitelor și a neutrofilelor ca urmare a reacției inflamatorii secundare leziunilor, se asociază cu un risc mai mare de agravare a acestora respectând principiul cauzalității în infecții. De asemenea diabetul poate contribui și el la creșterea acestor valori prin statusul proinflamator.

✓ Rezultatele lucrării au implicații importante întrucât problemele piciorului reprezintă o cauză importantă de morbiditate la pacienții diabetici. Prin anticiparea prognosticului medical se pot aprecia timpii medicali necesari îngrijirii medicale. De asemenea prin evaluarea factorilor de risc s-a dorit rapiditate în luarea deciziilor diagnostice și terapeutice concomitent cu estimarea prognosticului evoluției.

✓ Întrucât majoritatea factorilor de risc pot fi modificabili, se poate presupune că prin optimizarea controlului acestora putem preveni apariția complicațiilor și a leziunilor piciorului la pacienții diabetici.

✓ În practica clinică pot fi transpuse rezultatele studiului atât pentru identificarea cu celeritate a factorilor de risc cât și pentru controlul acestora în scopul prevenției leziunilor și a lipsei de îmbunătățiri a acestora.

✓ Originalitatea cercetării constă în abordarea unei teme care, deși a mai fost studiată, teza de față nu s-a limitat doar la a identifica și descrie factorii epidemiologici care conduc spre leziuni cu gravitate crescută, ci a analizat riscul agravării și lipsa de îmbunătățire a leziunilor prin comparație cu datele din literatura de specialitate.

✓ Un alt obiectiv a fost a fost găsirea unui model matematic de predicție a evoluției

nefavorabile a leziunilor. Performanța modelului a fost de 81.30%, iar validarea ulterioară a acestuia ar putea aduce un aport semnificativ în prevenția riscului major - amputația și totodată ar putea oferi noi abordări terapeutice.

✓ În această teză s-a folosit o abordare teoretică ca etapă preliminară în determinarea unui indice de predicție bazat pe parametrii clinico-biologici evaluați. Validarea predicției va urma să fie făcută pe un lot mai mare de pacienți urmăriți prospectiv și internați într-o secție de Diabetologie, pentru ca, indicele de predicție să poată fi propus ca un indicator important în îngrijirea ulterioară a pacienților cu accent deosebit pe cei cu potențial evolutiv mai nefavorabil.

✓ Intenționez de asemenea, să mai adaug variabile pe care să le urmăresc legate de diabet sau de infecție, iar ca metodă folosită să utilizez rețele neurale.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Ionescu-Tirgoviste C. Tratat de diabet Paulescu. Academiei Române; 2004. 800–1400 p.
2. WHO/Europe | Diabetes - Data and statistics [Internet]. [cited 2019 Nov 6]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/diabetes/data-and-statistics>
3. International Diabetes Federation - Facts & figures [Internet]. [cited 2019 Nov 6]. Available from: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>
4. Mota M, Popa SG, Mota E, Mitrea A, Catrinoiu D, Dan Mircea Cheta, Cristian Guja, Nicolae Hancu CI-T, et al. Prevalence of diabetes mellitus and prediabetes in the adult Romanian population: PREDATORR study. J Diabetes. 2016;8(3):336–44.
5. C.Ionescu-Tîrgoviște. INSULINA Descoperirea medicală a secolului aparține românului N.C.Paulescu. GENEZE. București; 1996.
6. Papilian Victor. Anatomia omului Aparatul locomotor. XII. București: Editura ALL; 2008. 1–270 p.
7. Llorente L, De La Fuente H, Richaud-Patin Y, Alvarado-De La Barrera C, Diaz-Borjón A, López-Ponce A, et al. Innate immune response mechanisms in non-insulin dependent diabetes mellitus patients assessed by flow cytometry. Immunol Lett. 2000;74(3):239–44.
8. Abu-ashour W, Twells LK, Valcour JE, Gamble J. Diabetes and the occurrence of infection in primary care : a matched cohort study. BMC Infect Dis. 2018;18:1–8.

9. Human T, Project M. Structure , function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207–14.
10. Gardiner M, Vicaretti M, Sparks J, Bansal S, Bush S, Liu M, et al. A longitudinal study of the diabetic skin and wound microbiome. *PeerJ*. 2017;5:e3543.
11. Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Newman AB, et al. Long-term effect of weight loss on obstructive sleep apnea severity in obese patients with type 2 diabetes. *Arch Intern Med*. 2009;169(17):1619–26.
12. Espeland M, Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, Bray GA, Bright R, et al. Reduction in Weight and Cardiovascular Disease Risk Factors in Individuals with Type 2 Diabetes One-year results of the Look AHEAD trial. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1374–83.
13. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393–403.
14. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers. *J Am Med Assoc*. 2005;293(2):94–6.
15. Rinkel WD, Luiten J, van Dongen J, Kuppens B, Van Neck JW, Polinder S, et al. In-hospital costs of diabetic foot disease treated by a multidisciplinary foot team. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;132:68–78.
16. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care*. 2018;41(5):917–28.
17. American Diabetes Association. Preventive Foot Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(SUPPL. 1):63–4.
18. Armstrong DG, Boulton AJM BS. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2367–75.
19. Walsh JW, Hoffstad OJ, Sullivan MO, Margolis DJ. Association of diabetic foot ulcer and death in a population-based cohort from the United Kingdom. *Diabet Med*. 2016;33(11):1493–8.
20. Lim JZM, Ng NSL, Thomas C. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers. *J R Soc Med*. 2017;110(3):104–9.
21. Zimmet PZ, Alberti KGMM. Epidemiology of diabetes - Status of a pandemic and issues around metabolic surgery. *Diabetes Care*. 2016;39(6):878–83.

22. Wang J, Yan R, Wen J, Kong X, Li H, Zhou P, et al. Association of lower body mass index with increased glycemic variability in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a cross-sectional study in China. *Oncotarget*. 2017;8(42):73133–43.
23. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, 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;28:103–17.
24. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352(9131):854–65.
25. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(January):S66–76.
26. Danna M Breen and Adria Giacca. Effects of Insulin on the Vasculature. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011;9:321–32.
27. Gezawa ID, Ugwu ET, Ezeani I, Adeleye O, Okpe I, Enamino M. Anemia in patients with diabetic foot ulcer and its impact on disease outcome among Nigerians: Results from the MEDFUN study. *PLoS One*. 2019;14(12):1–11.
28. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH, Ridker PM, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circ J Am Hear Assoc*. 1998;97(5):425–8.
29. Chris J Packard, Denis S J O Reilly, Muriel J Caslake, Alex D McMahon, Ian Ford JC. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2000;343(16):1148–55.

Lucrări publicate:

1. Pavelina Mihaela Andrei, Maria Daniela Tanasescu, Pavel Minca, Andra-Elena Balcangiu-Stroescu, Daniela Balan, Andrada Mihai, Alexandra Maria Limbau CI-T. Cutaneous immunity and predisposition to infections in diabetic foot population. Rom Med J. 2020;67(2):113–6. https://rmj.com.ro/articles/2020.2/RMJ_2020_2_Art-01.pdf
2. Pavelina Mihaela Andrei, Maria Daniela Tanasescu, Pavel Minca, Andra-Elena Balcangiu-Stroescu, Daniela Balan, Andrada Mihai, Alexandra Maria Limbau CI-T. Pathogenesis of atherosclerosis in peripheral artery disease for diabetes patients. Rom J Med Pract. 2020;15(2):132–6. https://rjmp.com.ro/articles/2020.2/RJMP_2020_2_Art-02.pdf
3. Pavelina Mihaela ANDREI CI-T. THE PATHOPHYSIOLOGY OF PERIPHERAL ARTERY DISEASE. Proc Rom Acad, Ser B. 2020;22(1):15–8. <https://acad.ro/sectii2002/proceedingsChemistry/doc2020-1/Art03.pdf>
4. Pavelina Mihaela ANDREI and Constantin IONESCU-TÎRGOVIȘTE. The assessment of risk factors for diabetic foot infections. Proc Rom Acad, Ser B. 2019;21(3):229–31. <https://acad.ro/sectii2002/proceedingsChemistry/doc2019-3/Art09.pdf>
5. Pavelina Mihaela Andrei. Victor Stefan Ionescu. Simona Carniciu and Constantin Ionescu-Tirgoviste. Assessing clinical findings in the diabetic foot. Rom Distrib Comm Mag. 2018;9(3):52–6. <https://ideas.repec.org/a/rdc/journl/v9y2018i4p52-56.html>
https://econpapers.repec.org/article/rdcjournl/v_3a9_3ay_3a2018_3ai_3a4_3ap_3a52-56.htm