
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Analiza parametrilor morfologici și electroneurografici în sindromul de tunel carpian asociat neuropatiei diabetice

Doctorand **Nicu Cătălin Drăghici**

Conducător de doctorat **Prof. Dr. Fior - Dafin Mureșanu**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	15
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Considerații generale asupra diabetului zaharat	19
1.1. Diabetul zaharat de tip 2	20
2. Neuropatia diabetică	23
2.1. Introducere	23
2.2. Anatomia nervilor periferici	23
2.3. Prevalența neuropatiei diabetice	24
2.4. Factorii de risc	24
2.4.1. Vârsta pacientului și durata diabetului	24
2.4.2. Prediabetul, sindromul metabolic și valoarea hemoglobinei A1c	24
2.4.3. Hipertensiunea arterială și dislipidemia	25
2.4.4. Indicele de masă corporală și obezitatea abdominală	25
2.5. Etiopatogeneză	25
2.5.1. Degenerarea axonală	25
2.5.2. Regenerarea nervoasă	26
2.5.3. Neuroplasticitatea în neuropatia diabetică	27
2.6. Semne și simptome în neuropatia diabetică	28
2.7. Clasificarea neuropatiei diabetice	29
2.8. Diagnosticul pozitiv și diferențial	31
2.9. Tratament	32
3. Neuropatiile de compresie	35
3.1. Introducere	35
3.2. Sindromul de tunel carpian	36
3.2.1. Epidemiologie	36
3.2.2. Anatomia nervului median	36
3.2.3. Factori de risc	36
3.2.4. Etiopatogeneză	37
3.2.5. Metode de diagnostic	37
3.2.6. Tratament	38
4. Aspecte electroneurodiagnostice în neuropatia diabetică	41
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	45
2. Metodologie generală (eventual)	47

3. Studiul 1 - Evaluarea clinică, ultrasonografică și electroneurografică a sindromului de tunel carpian în diabetul zaharat tip 2	55
3.1. Introducere	55
3.2. Ipoteza de lucru	56
3.3. Material și metodă	56
3.3.1. Participanți	56
3.3.2. Metode de evaluare	56
3.3.3. Analize statistice	57
3.4. Rezultate	58
3.5. Discuții	61
3.6. Concluzii	63
4. Studiul 2 - Sindromul de tunel carpian în neuropatia diabetică	65
4.1. Introducere	65
4.2. Ipoteza de lucru	65
4.3. Material și metodă	66
4.3.1. Pacienți	66
4.3.2. Teste neurofiziologice	67
4.3.3. Ultrasonografia	68
4.3.4. Analize statistice	69
4.4. Rezultate	70
4.5. Discuții	74
4.6. Concluzii	76
5. Studiul 3 - Aplicabilitatea scalelor clinice la pacienții diabetici	77
5.1. Introducere	77
5.2. Ipoteza de lucru	79
5.3. Material și metodă	79
5.3.1. Populația de studiu	79
5.3.2. Evaluarea neuropatiei diabetice	79
5.3.3. Evaluarea sindromului de tunel carpian	80
5.3.4. Analize statistice	81
5.4. Rezultate	82
5.5. Discuții	91
5.6. Concluzii	94
6. Concluzii generale	95
7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	99
REFERINȚE	101
ANEXE	111

Cuvinte cheie: sindromul de tunel carpian, nervul median, neuropatia diabetică, ultrasonografia, electroneurografia.

INTRODUCERE

Neuropatia diabetică (ND) este una dintre cele mai frecvente complicații cronice ale DZ, cu o prevalență în jur de 50%. Disfuncția sistemului nervos periferic apare de obicei după aproximativ 10 ani de evoluție a bolii și generează, prin simptomele specifice, o serie de modificări în cascadă cu un profund impact negativ asupra calității vieții, care influențează totodată factorii de mortalitate și morbiditate ai pacientului.

Sindromul de tunel carpian (STC) reprezintă compresia cronică a nervului median, exercitată de către retinaculul flexorilor la nivelul articulației radio - carpiene. Cauzele sunt variate și, din cauza modificărilor pe care acestea le induc structurilor adiacente, determină injurie nervoasă care, în lipsa tratamentului, produce modificări ireversibile la nivelul tecii de mielină și a axonilor. STC și ND sunt două entități relativ frecvente în populația generală. Totuși, în ciuda cercetărilor întreprinse până în prezent, fiziopatologia acestor boli nu este pe deplin elucidată.

STADIUL ACTUAL AL CUNOASTERII

Diabetul zaharat (DZ) reprezintă astăzi un grup de boli heterogene, caracterizate prin rezistență la insulină, hiperglicemie și intoleranță la glucoză, fiind la ora actuală o reală problemă de sănătate publică. În ultimele norme de diagnostic propuse de Asociația Americană de Diabet în anul 2010, sunt definite următoarele criterii: a) nivel de glucoză plasmatică de 126 mg/dL (7,0 mmol/L) sau mai mare, b) nivel de glucoză plasmatică de 200 mg/dL (11,1 mmol/L) sau mai mare, determinat la 2 ore după efectuarea unui test de toleranță cu 75 g glucoză, c) glucoză plasmatică de 200 mg/dL (11,1 mmol/L) sau mai mare, decelată aleator la un pacient cu simptome clasice de hiperglicemie sau criză hiperglicemică sau d) un nivel de hemoglobină A1c (HbA1c) de 6,5% (48 mmol/mol) sau mai mare.

Prevalența neuropatiilor periferice în lume este de aproximativ 2% din populația generală și poate să ajungă până la 15% în unele studii. Din totalul afecțiunilor care determină lezarea sistemului nervos periferic (SNP), neuropatia diabetică (ND) este cea mai frecventă cauză. În literatură, cele mai multe studii raportează o prevalență a ND setată în jurul valorii de 50% în rândul pacienților cu DZ, însă aceasta poate să varieze în funcție de tipul diabetului, de etnie și de locație. În Europa și Statele Unite, prevalența ND diferită în funcție de populație și studiu, iar cele

mai numeroase cercetări prezintă o prevalență situată în intervalul 6 - 51%. D. Ziegler propune o serie de factori de risc majori, implicați în etiopatogeneza ND. Aceștia vor fi detaliați în continuare în ordinea importanței, fiind reprezentați de: durata diabetului, hiperglicemia, vârsta pacientului, prediabetul, hipertensiune arterială, dislipidemia și obezitatea.

ND este o afecțiune neurodegenerativă a SNP, care atacă cu precădere axoni senzitivi și axoni autonomi, iar mai târziu, într-o măsură mai mică, axoni motorii. În prezent, mecanismul fiziopatologic de degenerare nervoasă din ND este încă în curs de dezbateră și nu este pe deplin înțeles. De altfel, o serie de alți factori sunt descriși în literatura de specialitate și fac referire la: 1) stresul oxidativ crescut; 2) acumularea de sorbitol, fructoză și produse finale avansate de glicozilare ca urmare a activității patologice a polimerazei; 3) activarea enzimei reductază; 4) perturbarea căilor hexosaminei și protein kinazei C și 5) glicarea nonenzimatică a proteinelor celulare și modificarea metabolismului lipidic. De menționat este faptul că, în procesul de degradare axonală și degenerare waleriana, putem întâlni procese de regenerare, descrise încă de acum două decenii și care se referă la: a) activitatea de regenerare neuronală intrinsecă; b) factorii de creștere; c) matricea extracelulară; d) moleculele de adeziune celulară; e) mesagerii semnalului celular; f) genele timpurii și g) microambientul endoneuronal. Totodată, amintesc noțiunea pe neuroplasticitate care a fost introdusă în anul 1982 și reprezintă o componentă esențială a funcției neuronale, caracterizată prin capacitatea acesteia de a se adapta la experiențele anterioare sau la traume, dar și la un mediu intern sau extern în continuă schimbare, iar astăzi se cunoaște faptul că tulburările de plasticitate joacă un rol important în capacitatea adaptivă și regenerativă a sistemului nervos.

Descrisă că fiind cea mai frecventă mononeuropatie, STC prezintă în populația generală o incidență estimată la aproximativ 1/1.000 persoane/an și o prevalență care variază în funcție de studiile citate. În literatură sunt descriși în prezent o multitudine de factori de risc care predispun la apariția STC. Aceștia diferă în funcție de studiul citat și sunt împărțiți în trei categorii: constituționali, hormonali, musculoscheletali. Compresia nervului median la nivelul articulației radio-carpene poate fi descrisă de către pacienți sub formă de furnicăături sau paretezii în primele trei degete sau ½ din degetul patru, simptomele fiind agravate de activitate fizică sau exacerbate în timpul nopții. Tratamentele conservatoare sunt capabile să amelioreze simptomele și să îmbunătățească capacitatea funcțională a pacienților cu forme ușoare până la moderate de STC, iar acestea includ tratamentele orale cu antiinflamatorii nesteroidiene sau injecțiile cu corticoizi, electroterapia, tehnici specifice de kinetoterapie, precum și diferite combinații, fiind de dorit ca acestea să fie propuse și accesate de către pacient înainte de orice intervenție chirurgicală.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Studiu 1. Evaluarea clinică, ultrasonografică și electroneurografică a sindromului de tunel carpian în diabetul zaharat tip 2

Introducere: STC este cea mai frecventă mononeuropatie periferică focală, fiind cauzată de compresia nervului median la nivelul încheieturii mâinii. Incidența STC crește odată cu înaintarea în vârstă, afectând în mod particular persoanele obeze și femeile. În plus, DZ de tip 2 este un factor de risc pentru STC.

Material și metodă: În am inclus 53 de pacienți consecutivi cunoscuți cu DZ tip 2. Screening-ul pacienților a fost realizat de către medicul diabetolog, iar toți pacienții admiși în studiu au fost evaluați clinic și au fost testați ultrasonografic (US) și electroneurografic (ENG). Testul de referință standard a constatat în diagnosticul clinic combinat cu testarea electrodiagnostică (EDX). Înregistrările neurofiziologice au fost realizate de către un medic cu experiență, utilizând un aparat Natus Nicolet-Viking, iar testul index reprezentat de evaluarea US a fost realizat de către un medic cu experiență în US musculoscheletală, folosind un aparat Siemens Acuson S 2000. Toate analizele statistice aferente acestui studiu au fost efectuate cu ajutorul programului R pentru grafice și statistică, versiunea 3.6.0.

Rezultate: Pentru diagnosticul clinic de STC, dar și pentru diagnosticul paraclinic - US și EDX - au fost evaluate 106 articulații radio - carpiene. Astfel, consecutiv evaluării clinice a pacienților, din cele 106 încheieturi evaluate, la 71 dintre acestea subiecții au prezentat criteriile de diagnostic clinic pozitiv pentru STC posibil sau probabil. Din acest total, un număr de 36 de cazuri au fost confirmate ENG cu STC. Totodată, în cadrul studiului, pentru a verifica dacă greutatea corporală prezintă o legătură directă cu prezența STC, am evaluat coeficientul de corelație parțială Spearman între IMC și US și măsurătorile EDX, însă nu am găsit nicio corelație între aceste variabile.

La nivelul încheieturii mâinii, pentru cea mai ridicată sensibilitate și specificitate US prezintă o arie de sub curbă (AUC) de 0,854, 95% CI (0,776-0,92), pentru o valoare limită a ariei de secțiune transversală (AST) a nervului median de 10,5 mm². Cu o valoare limită la 8,25 mm² sensibilitatea US crește până la 94,4%, dar este însoțită, așa cum era de așteptat, de diminuarea specificității. Pentru diferența pumn - antebraț (DPA), valoarea AUC este de 0,833, cu un interval de încredere 95% de 0,749-0,906, pentru cea mai bună sensibilitate și specificitate.

Concluzii: US nervului median – în mod special AST la nivelul încheieturii și DPA– are o bună acuratețe diagnostică în evaluarea STC la pacienții cu DZ tip 2, iar această metodă rapidă, ar putea fi folosită ca o metodă de screening a STC la pacienții diabetici.

Studiu 2. Sindromul de tunel carpian în neuropatia diabetică

Introducere: ND este una dintre cele mai comune complicații pe termen lung a DZ, având o prevalență crescută între aproximativ 23-54%, care variază însă în funcție de studii. La pacienții cu DZ, prevalența STC variază între 14% la subiecții fără ND și crește până la 30% la pacienții cu ND.

Material și metodă: În acest studiu prospectiv-transvers am inclus o serie de pacienți diabetici care prezentau semne și simptome clinice, sugestive pentru o ND. Neuropatia a fost diagnosticată prin criterii clinice, confirmată ulterior prin studii de conducere nervoasă (SCN). Pentru diagnosticul neuropatiei periferice am studiat vitezele de conducere nervoasă (VCN) a ambilor nervi surali, a nervului peronier superficial stâng, respectiv a nervilor motori: fibular și tibial pe partea stângă. Diagnosticul STC a fost stabilit prin tehnici standard de conducere nervoasă pentru nervii ulnar și median bilateral. Evaluarea US a fost efectuată după examinarea ENG, astfel membrul superior a fost menținut relaxat, într-o poziție neutră, iar transductorul a fost ținut perpendicular pe traiectul nervului. Nervul median a fost reperat în planul axial, iar AST a fost calculată în două locuri diferite: (a) la încheietura mâinii, deasupra retinaculului flexorilor și (b) la mijlocul antebrăului, la 5 cm proximal de acest nivel. În urma analizei statistice, datele care au urmat o distribuție normală au fost descrise ca medie și derivație standard, iar datele continue care nu au urmat distribuției normale au fost descrise ca mediană și intervalul interquartilic.

Rezultate: Între cele două grupuri nu există diferențe semnificative privind sexul pacienților, vârsta, înălțimea, greutatea, circumferința taliei, hemoglobina glicată, durata DZ și durata neuropatiei, însă se constată o diferență semnificativă între parametrii US dintre celor două loturi. În același timp, toți parametrii EDX sunt semnificativ diferiți între cele două grupuri. Valoarea neuropatiei este similară între lotul "Martori" și "Cazuri" și nu există nici o diferență semnificativă între suma amplitudinilor răspunsurilor senzitive ale nervilor sural și peronier superficial. Am calculat AUC pentru parametrii US și ENG având ca standard de referință diagnosticul clinic de STC și în plus, am folosit testul DeLong pentru corelarea a două curbe AUC. În grupul "Cazuri" am calculat corelația parțială dintre parametrii US și EDX ajustați în funcție de vârsta și durata diabetului și am obținut o corelație directă între valorile comparate.

Concluzii: Ambele examinări s-au dovedit utile în diagnosticul STC, dar examinarea EDX pare mai acurată. Totodată, ecografia este complementară examinării EDX și

poate fi utilizată cu încredere în diagnosticarea STC suprapus ND, iar AST a nervului median la nivelul încheieturii mâinii la pacienții cu ND este mai mare decât în grupul martor și este corelată cu VCN.

Studiu 3. Aplicabilitatea scalelor clinice la pacienții diabetici

Introducere: Prevalența DZ este în continuă creștere la nivel mondial și reprezintă o adevărată problemă de sănătate publică care afectează aproximativ 20% din persoanele de peste 65 de ani. O serie de investigații, cum ar fi US și ENG, au fost studiate intens în ultimul deceniu, acestea demonstrând o bună acuratețe în diagnosticul STC în populația generală, dar și la pacienții diabetici. Totodată, pe lângă examinările paraclinice amintite, o serie de scale clinice sunt frecvent utilizate în populația generală în diagnosticul STC. Chestionarul BCTQ și scorul simptomelor STC cu 6 itemi sunt două instrumente des utilizate în practica clinică, dezvoltate pentru evaluarea funcției și a gravității simptomelor în STC. Cu toate acestea, scalele menționate au fost evaluate în populația generală și nu avem referințe pentru pacienții diabetici astfel, întrebarea la care încercăm să răspundă studiul de față este dacă aceste scale pot fi aplicate cu succes în diagnosticul STC la pacienții diabetici, fără a mai fi necesare efectuarea SCN.

Material si metodă: În studiu am inclus pacienți diagnosticați cu DZ tip II care prezentau semne și simptome sugestive pentru o afectare a sistemului nervos periferic. Criteriile de includere în studiu au fost: a) parestezii și dureri la nivelul membrelor inferioare; b) areflexie ahiliană și/sau rotuliană și/sau c) alterarea sensului pe poziție al halucelui. Pentru a cuantifica afectarea nervoasă periferică, am calculat suma răspunsurilor senzitive ale nervului sural drept și stâng și astfel, am împărțit pacienții în două grupuri în funcție de această valoare.

Fiecărui subiect înrolat în studiu i-am aplicat o serie de chestionare: Scorul Toronto și Scorul simptomelor de neuropatie (NSS). Totodată, pacienții incluși în studiu au beneficiat de SCN la nivelul membrului superior bilateral și astfel, prin tehnici de comparare a latențelor motorii și senzitive ale nervilor median – ulnar, am evaluat o posibilă neuropatie de compresie a nervului median. În plus, tuturor pacienților incluși în studiu le-am aplicat chestionarul BCTQ – scorul de severitate al simptomelor și am calculat scorul STC – 6. Ambele chestionare au fost completate pentru simptomele descrise de subiecți în ultimele două săptămâni, pe o perioadă de 24 de ore. Analiza statistică a fost realizată în mediul de statistică și grafică R (Viena), versiunea 4.0.2. Datele calitative au fost descrise prin frecvențe absolute și relative. Pentru toate testele s-a folosit ca prag de semnificație statistică 0,05 și s-au calculate valorile p.

Rezultate: Lotul de studiu a fost împărțit în două grupe, în funcție de prezența sau absența ND, iar pentru fiecare grupă am descris prin SCN prezența sau absența STC. Am testat asocierea între neuropatie și pacientul cu insulină și am obținut o valoare $p=0.026$, statistic semnificativă. De asemenea, atât pentru pacienții cu ND, cât și pentru pacienții fără ND, am calculat AUC a scorului BCTS în funcție de valorile ENG diagnostice pentru un STC.

În continuare, am evaluat chestionarul BTCQ, scorul CTS – 6, scala Toronto și NSS, dar și parametrii ENG, pentru pacienții cu ND, iar toate valorile studiate prezintă diferențe semnificative între cele două grupuri. Totodată, în comparație cu examinarea de referință reprezentată de ENG, valorile AUC pentru chestionarului BTCQ aferente subiecților cu și fără neuropatie sunt relativ scăzute. În același timp, între cele două loturi nu există diferență semnificativă statistic între scorurile Toronto și NSS. În schimb, ambele chestionare care evaluează STC, cât și ambii parametrii ENG studiați, sunt diferiți statistic în cele două loturi.

Totodată am folosit o regresie logistică multiplă, prin care am încercat să prezic STC confirmat ENG, în funcție de două variabile independente: scorul BTCQ și prezența ND evaluată clinic și confirmată ENG și am observat că prezența neuropatiei crește șansele de a detecta STC utilizând scorul BTCQ. De asemenea, am evaluat relația dintre ND confirmată ENG și valoarea glicemie à jeun (mg/dL), iar diferența nu a fost statistic semnificativă. În continuare, am evaluat asocierea dintre prezența polineuropatiei vs durata diabetului și durata simptomelor de neuropatie, iar diferența nu a fost semnificativă statistic. În același timp, am evaluat asocierea dintre neuropatie și durata simptomelor de STC cuantificată în luni, diferența fiind semnificativă statistic.

Concluzii: Chestionarul BTSQ și scorul CTS – 6 pot fi utilizate la pacienții diabetici în diagnosticul STC, însă din cauza creșterii în dimensiune a nervilor periferici, este necesară prudență la această categorie de subiecți.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Această colaborare pluridisciplinară a fost concentrată în studiul de față, prin care încercăm să subliniem importanța completării examenului paraclinic la pacientului diabetic cu evaluare morfologică și funcțională a nervului median. Menționez că această cercetare este singura din țara noastră și printre puținele din Europa de Est, care abordează într-o manieră exhaustivă studiile de conducere nervoase și tehnicile US în diagnosticul neuropatiilor periferice. Totodată, teza de față reprezintă o abordare multidisciplinară a ND și a STC, analizată din perspectiva medicului neurolog și a diabetologului, la care se adaugă experiența colegilor reumatologi în aplicarea tehnicilor de US musculoscheletală. Astfel, lucrarea prezintă o importanță deosebită, deoarece oferă o serie de informații practice de interes general și propune totodată noi perspective în diagnosticul neuropatiilor de compresie.

PHD THESIS SUMMARY

Analysis of Morphological and Electroneurographic Parameters in Carpal Tunnel Syndrome Associated with Diabetic Neuropathy

PhD Student **Nicu Cătălin-Drăghici**

PhD Coordinator **Fior-Dafin Mureșanu, MD, PhD**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	15
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. General Considerations on Diabetes	19
1.1. Type 2 Diabetes Mellitus	20
2. Diabetic neuropathy	23
2.1. Introduction	23
2.2. Peripheral Nerve Anatomy	23
2.3. Prevalence of Diabetic Neuropathy	24
2.4. Risk Factors	24
2.4.1. Patient Age and Duration of Diabetes	24
2.4.2. Prediabetes, Metabolic Syndrome and Hemoglobin A1c levels	24
2.4.3. Hypertension and Dyslipidemia	25
2.4.4. Body Mass Index and Abdominal Obesity	25
2.5. Etiopathogenesis	25
2.5.1. Axonal Degeneration	25
2.5.2. Nerve Regeneration	26
2.5.3. Neuroplasticity in Diabetic Neuropathy	27
2.6. Signs and Symptoms in Diabetic Neuropathy	28
2.7. Classification of Diabetic Neuropathy	29
2.8. Positive and Differential Diagnosis	31
2.9. Treatment	32
3. Compression Neuropathies	35
3.1. Introduction	35
3.2. Carpal Tunnel Syndrome	36
3.2.1. Epidemiology	36
3.2.2. Anatomy of the Median Nerve	36
3.2.3. Risk Factors	36
3.2.4. Etiopathogenesis	37
3.2.5. Diagnostic Methods	37
3.2.6. Treatment	38
4. Electroneurodiagnostic Aspects in Diabetic Neuropathy	41
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Working Hypothesis/Objectives	45
2. General Methodology (possibly)	47

3. Study 1 - Clinical, Ultrasonographic and Electroneurographic Evaluation of Carpal Tunnel Syndrome in Type 2 Diabetes	55
3.1. Introduction	55
3.2. Working Hypothesis	56
3.3. Material and Method	56
3.3.1. Participants	56
3.3.2. Evaluation Methods	56
3.3.3. Statistical Analyses	57
3.4. Results	58
3.5. Discussions	61
3.6. Conclusions	63
4. Study 2 - Carpal Tunnel Syndrome in Diabetic Neuropathy	65
4.1. Introduction	65
4.2. Working Hypothesis	65
4.3. Material and Method	66
4.3.1. Patients	66
4.3.2. Neurophysiological Tests	67
4.3.3. Ultrasound	68
4.3.4. Statistical Analyses	69
4.4. Results	70
4.5. Discussions	74
4.6. Conclusions	76
5. Study 3 - Applicability of Clinical Scales to Diabetic Patients	77
5.1. Introduction	77
5.2. Working Hypothesis	79
5.3. Material and Method	79
5.3.1. Study Population	79
5.3.2. Evaluation of Diabetic Neuropathy	79
5.3.3. Evaluation of Carpal Tunnel Syndrome	80
5.3.4. Statistical Analyses	81
5.4. Results	82
5.5. Discussions	91
5.6. Conclusions	94
6. General Conclusions	95
7. Original and Innovative Contributions of the Thesis	99
REFERENCES	101
APPENDIX	111

Keywords: carpal tunnel syndrome, median nerve, diabetic neuropathy, ultrasound, electroneurography.

INTRODUCTION

Diabetic neuropathy (DN) is one of the most frequent chronic complications of diabetes mellitus, with a prevalence of around 50%. Dysfunction of the peripheral nervous system usually occurs after about 10 years of disease and generates, through specific symptoms, a series of cascading changes with a profound negative impact on the quality of life, which influences the patient's mortality and morbidity factors as well.

Carpal tunnel syndrome (CTS) represents the chronic compression of the median nerve, exerted by the flexor retinaculum at the radiocarpal joint. The causes are varied and, due to the changes they induce in the adjacent structures, they lead to nerve injury which, in the absence of treatment, produces irreversible changes in the myelin sheath and axons. CTS and DN are two relatively common entities in the general population. However, despite the research undertaken so far, the pathophysiology of these diseases is not fully elucidated.

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

Diabetes mellitus (DM) represents today a group of heterogeneous diseases, characterized by insulin resistance, hyperglycemia and glucose intolerance. It is currently a real public health problem. The latest diagnostic rules proposed by the American Diabetes Association in 2010 define the following criteria: a) plasma glucose level of 126 mg/dL (7.0 mmol/L) or higher, b) plasma glucose level of 200 mg/dL (11.1 mmol/L) or higher, determined at 2 hours after a tolerance test with 75 g of glucose, c) plasma glucose level of 200 mg/dL (11.1 mmol/L) or higher, randomly detected in a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, or d) a level of A1c (HbA1c) hemoglobin of 6.5% (48 mmol/mol) or greater.

The prevalence of peripheral neuropathies in the world is about 2% of the general population and can go up to 15% in some studies. Of all the conditions that cause damage to the peripheral nervous system (PNS), diabetic neuropathy (DN) is the most common cause. In the literature, most studies report a DN prevalence of around 50% among patients with DM, but this may vary depending on the type of diabetes, ethnicity and location. In Europe and the United States, DM prevalence differs depending on population and study. Most research shows prevalence within the range

of 6-51%. D. Ziegler proposes a series of major risk factors involved in the etiopathogenesis of DN. These will be further detailed in order of importance and are as follows: duration of diabetes, hyperglycemia, patient age, prediabetes, hypertension, dyslipidemia and obesity.

ND is a neurodegenerative disorder of the PNS, which mainly attacks sensory axons and autonomic axons and, later, to a lesser extent, motor axons. At present, the pathophysiological mechanism of nerve degeneration in DN is still under debate and not fully understood. In fact, a number of other factors are described in the literature and refer to: 1) increased oxidative stress; 2) accumulation of sorbitol, fructose and advanced glycosylation end products due to the pathological activity of the polymerase; 3) activation of the enzyme reductase; 4) disruption of hexosamine and protein kinase C pathways and 5) nonenzymatic glycation of cellular proteins and alterations in lipid metabolism. It should be mentioned that, in the process of axonal degradation and Wallerian degeneration, we can encounter regeneration processes, described already two decades ago and which refer to: a) the activity of intrinsic neuronal regeneration; b) growth factors; c) the extracellular matrix; d) cell adhesion molecules; e) cellular signal messengers; f) early genes and g) the endoneurial microenvironment. Moreover, we would like to remind of the notion of neuroplasticity that was introduced in 1982 and is an essential component of the neural function, characterized by its ability to adapt to previous experiences or trauma, but also to a constantly changing internal or external environment. Today it is known that plasticity disorders play an important role in the adaptive and regenerative capacity of the nervous system.

Described as being the most common mononeuropathy, CTS has an estimated incidence of approximately 1/1,000 people/year in the general population and a prevalence that varies depending on the studies cited. The literature currently describes a multitude of risk factors that predispose to the occurrence of CTS. They differ depending on the study cited and are divided into three categories: constitutional, hormonal and musculoskeletal factors. Compression of the median nerve at the radio-carpal joint can be described by patients as tingling or paresthesia in the first three fingers or $\frac{1}{2}$ of the fourth finger, the symptoms being aggravated by physical activity or exacerbated during the night. Conservative treatment is able to relieve symptoms and improve the functional capacity of patients with mild to moderate forms of CTS. This includes oral treatments with nonsteroidal anti-inflammatory drugs or corticosteroid injections, electrotherapy, specific kinesiotherapy techniques, and various combinations thereof. It is desirable that they be proposed and accessed by the patient before any surgery.

PERSONAL CONTRIBUTION

Study 1. Clinical, Ultrasonographic and Electroneurographic Evaluation of Carpal Tunnel Syndrome in Type 2 Diabetes

Introduction: CTS is the most common focal peripheral mononeuropathy and is caused by compression of the median nerve at the level of the wrist. The incidence of CTS increases with age, affecting obese people and women in particular. In addition, type 2 DM is a risk factor for CTS.

Material and Method: We included 53 consecutive patients with type 2 DM. Patient screening was performed by a diabetologist, and all patients admitted to the study were clinically evaluated and tested by ultrasound (US) and electroneurography (ENG). The standard reference test consisted of clinical diagnosis combined with electrodiagnostic testing (EDX). Neurophysiological measurements were taken by an experienced physician using a Natus Nicolet-Viking system. The index test represented by the US examination was performed by a physician experienced in musculoskeletal US using a Siemens Acuson S 2000 machine. All statistical analyses related to this study were performed using the R programming tool for graphs and statistics, version 3.6.0.

Results: For the clinical CTS diagnosis, as well as for the paraclinical diagnosis - US and EDX - 106 radiocarpal joints were evaluated. Thus, following the clinical evaluation of the patients, out of the 106 joints evaluated, in 71 of them the subjects presented criteria for positive clinical diagnosis for possible or probable CTS. Of this total, 36 cases were confirmed with CTS via ENG. Moreover, in our study, to verify whether body weight is directly related to the presence of CTS, we assessed the partial Spearman correlation coefficient between BMI and US and EDX measurements, but we did not find any correlation between these variables.

At the level of the wrist, for the highest sensitivity and specificity, the US shows an area under the curve (AUC) of 0.854, 95% CI (0.776-0.92) for a limit value of the cross-sectional area (CSA) of the median nerve of 10.5 mm². With a limit value of 8.25 mm², US sensitivity increases to 94.4% but is accompanied, as expected, by a decrease in specificity. For the wrist-forearm difference (WFD), the AUC value is 0.833, with a confidence interval of 95% of 0.749-0.906 for the best sensitivity and specificity.

Conclusions: median nerve US – in particular CSA at the level of the wrist and WFD – has good diagnostic accuracy in the evaluation of CTS in patients with type 2 DM, and this fast method could be used as a screening method for CTS in diabetic patients.

Study 2. Carpal Tunnel Syndrome in Diabetic Neuropathy

Introduction: DN is one of the most common long-term complications of DM, with an increased prevalence of about 23-54%, which varies depending on the study. In patients with DM, the prevalence of CTS varies between 14% in subjects without DN and increases to 30% in patients with DN.

Material and Method: In this prospective cross-sectional study we included a number of diabetic patients who showed clinical signs and symptoms suggestive of a DN. The neuropathy was diagnosed using clinical criteria and later confirmed by nerve conduction studies (NCS). For the diagnosis of peripheral neuropathy, we studied the nerve conduction velocities (NCV) of both sural nerves, the left superficial peroneal nerve and the motor nerves, respectively: fibular and tibial on the left side. The CTS diagnosis was established using standard nerve conduction techniques for the bilateral ulnar and median nerves. US evaluation was performed after ENG examination, thus the upper limb was kept relaxed, in a neutral position, and the transducer was held perpendicular to the nerve path. The median nerve was spotted in the transverse plane, and CSA was calculated in two different locations: (a) at the wrist, above the flexor retinaculum and (b) in the middle of the forearm, 5 cm proximal to this level. Following statistical analyses, the data that exhibited a normal distribution were described as mean and standard derivation, and continuous data that did not follow normal distribution were described as median and interquartile range.

Results: There are no significant differences between the two groups regarding the patients' sex, age, height, weight, waist circumference, glycated hemoglobin, duration of DM and duration of neuropathy, but there is a significant difference between US parameters between the two groups. At the same time, all EDX parameters are significantly different between the two groups. Neuropathy value is similar between the *Controls* and *Cases* groups and there is no significant difference between the sum of the amplitudes of the sensory responses of the sural and superficial peroneal nerves. We calculated AUC for the US and ENG parameters using the CTS clinical diagnosis as a reference standard and, in addition, we used the DeLong test to correlate two AUC curves. In the *Cases* group we calculated the partial correlation between the US and EDX parameters adjusted according to the age and duration of diabetes and we obtained a direct correlation between the compared values.

Conclusions: Both examinations proved useful in the diagnosis of CTS, but the EDX examination seems more accurate. At the same time, ultrasound is complementary to the EDX examination and can be used with confidence in the diagnosis of CTS overlapping with DN, and CSA of the median nerve at the wrist in patients with DN is higher than in the *Control* group and is correlated with NCV.

Study 3. Applicability of Clinical Scales to Diabetic Patients

Introduction: DM prevalence is constantly increasing worldwide and is a real public health problem that affects about 20% of people over 65. A number of investigations, such as US and ENG, have been intensively studied in the last decade, demonstrating a good accuracy in the diagnosis of CTS in the general population, as well as in diabetic patients. At the same time, in addition to the aforementioned paraclinical examinations, a series of clinical scales are frequently used in the general population in the diagnosis of CTS. The BCTQ questionnaire and the 6-item CTS symptom scale are two tools often used in clinical practice, developed to assess the function and severity of symptoms in CTS. However, these scales have been evaluated in the general population and we have no references for diabetic patients. Therefore, the question that this study tries to answer is whether these scales can be successfully applied in the diagnosis of CTS in diabetic patients, without the necessity of performing NCS.

Material and Method: This study included patients diagnosed with type 2 DM who showed signs and symptoms suggestive of damage to the peripheral nervous system. The criteria for inclusion in the study were: a) paresthesias and lower limb pain; b) Achilles and/or patellar areflexia and/or c) alteration of the position sense of the hallux. To quantify peripheral nerve damage, we calculated the sum of the right and left sural nerve sensory responses and thus, we divided the patients into two groups according to this value.

We applied a series of questionnaires to each subject enrolled in the study: the Toronto Clinical Neuropathy Score and the Neuropathy Symptom Score (NSS). Moreover, the patients included in the study benefited from NCS at the level of the bilateral upper limb and thus, through techniques for comparing the motor and sensory latencies of the median-ulnar nerves, we evaluated a possible compression neuropathy of the median nerve. In addition, we applied the BCTQ questionnaire, a symptom severity scale, to all patients included in the study and calculated the 6-item CTS score. Both questionnaires were filled in for the symptoms described by the subjects in the last two weeks, over a period of 24 hours. The statistical analyses were performed in the R statistics and graphics environment (Vienna), version 4.0.2. Qualitative data were described as absolute and relative frequencies. We used a statistical significance threshold of 0.05 for all tests and calculated p values.

Results: The study group was divided into two groups, depending on the presence or absence of DN, and for each group we described the presence or absence of CTS through NCS. We tested the association between neuropathy and the insulin patient and we obtained a value of $p = 0.026$, statistically significant. Moreover, for both patients with DN and patients without DN, we calculated the AUC of the BCTQ score based on the diagnostic ENG values for a CTS.

Next, we evaluated the BTCQ questionnaire, the 6-item CTS score, the Toronto scale and NSS, as well as the ENG parameters for patients with DN, and all the studied values show significant differences between the two groups. At the same time, compared to the reference examination represented by ENG, the AUC values for the BTCQ questionnaire related to subjects with and without neuropathy are relatively low. Simultaneously, there is no statistically significant difference between the Toronto and NSS scores. In contrast, both questionnaires evaluating CTS, as well as both ENG parameters studied are statistically different in the two groups.

Moreover, we used a multiple logistic regression, through which we tried to predict ENG confirmed CTS, based on two independent variables: BTCQ score and the presence of clinically evaluated and ENG confirmed ENG DN. We noticed that the presence of neuropathy increases the chances of detecting CTS using the BTCQ score. We also evaluated the relationship between ENG confirmed DN and fasting blood glucose (mg/dL), and the difference was not statistically significant. Next, we evaluated the association between the presence of polyneuropathy vs. the duration of diabetes and the duration of neuropathy symptoms, and the difference was not statistically significant. At the same time, we evaluated the association between neuropathy and the duration of CTS symptoms quantified in months, the difference being statistically significant.

Conclusions: The BTSQ questionnaire and the 6-item CTS score can be used in diabetic patients in the diagnosis of CTS, but due to the size increase of peripheral nerves, caution is required in this category of subjects.

Original and Innovative Contributions of the Thesis

This multidisciplinary collaboration was focused on the present study, through which we try to emphasize the importance of completing the paraclinical examination of the diabetic patient with a morphological and functional evaluation of the median nerve. We would like to mention that this research is one of the few in Eastern Europe and the only one in our country that addresses in a comprehensive way nerve conduction studies and ultrasound techniques in the diagnosis of peripheral neuropathies. At the same time, this thesis represents a multidisciplinary approach of DN and CTS, analyzed from the perspective of the neurologist and diabetologist, to which the experience of fellow rheumatologists in applying ultrasound musculoskeletal techniques is added. Thus, this paper is of particular importance, because it offers practical information of general interest and also proposes new perspectives in the diagnosis of compression neuropathies.