Maior Frequência de Neuropatia Periférica Diabética Associada ao Hiperparatireoidismo Secundário.

Higher Prevalence of Diabetic Peripheral Neuropathy Associated with Secondary Hyperparathyroidism.

Juan Miguel Alemán-Iñiguez[1], Pedro José Alemán Iñiguez[2], Verónica Alexandra Alemán Iñiguez[3], Franklin Mora-Bravo[4]

ABSTRACT

Background: Diabetic peripheral neuropathy (DN) is common in diabetic nephropathy (DNP), and there is no information if secondary hyperparathyroidism (SHP) increases its symptoms. The purpose was to determine DN by signs in patients with SHP.
Methods: It is a case-control study. Control patients (CG) with DN and parathyroid hormone (PTH) values<60pg/ml. The Hyperparathyroidism group (HG), patients with DNP and PTH≥60pg/ml and HPS biochemical criteria. The variables were, among others, the presence of DN signs, and were compared with Student's t and chi-square.
Results: There were 60 participants in each group, 35(58.3%) men in CG vs.33(55.0%) in GH (p=0.713). The age of the CG was 67±11.0 years, vs 72±11years HG (p=0.009). The glomerular filtration rate (GFR) in the CG was 53.82±25.13 vs in HG 35.34±18.43ml/min/1.73m2(p<0.001). The PTH in the CG were 38.02±15.32pg/ml and in GH 119.07±84.33pg/ml(p<0.001). The DN due to symptoms in CG was 28.3% and in GH 36.6%(p=0.330). Neuropathy due to signs in the CG was 38.3% and in GH 83.3% (p<0.001). The HG odds ratio to present neuropathy due to signs was 8.044 (95% CI 3.42–18.92).
Conclusion: There was a statistical association between HPS and signs of DN in patients with DNP in our canter.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, hyperparathyroidism, neuropathy.

RESUMO

Introdução: A neuropatia periférica diabética (ND) é comum na nefropatia diabética (NFD) e não há informações se o hiperparatireoidismo secundário (HPS) aumenta seus sintomas. O objetivo foi determinar ND por sinais em pacientes com HPS.
Material e Métodos: É um estudo caso-controle. O Grupo Controle (GC) é composto por doentes com NFD e valores de paratormônio (PTH)<60pg / ml. O Grupo de Hiperparatireoidismo (GH) engloba pacientes com NFD e PTH≥60pg/ml e critérios bioquímicos de HPS. As variáveis foram, entre outras, a presença de sinais de ND e foram comparados com o teste t de Student e o qui-quadrado.
Resultados: Foram 60 participantes em cada grupo, sendo 35 (58,3%) homens no GC vs 33 (55,0%) em GH (p = 0,713). A idade do GC foi de 67±11,0 anos, vs 72±11 anos GH (p=0,009). A taxa de filtração glomerular (TFG) no GC foi 53,82±25,13 vs GH 35,34±18,43ml/min/1,73m2 (p <0,001). O PTH no GC foi de 38,02±15,32 pg/ml, em GH 119,07±84,33 pg/ml (p <0,001). A ND, devido aos sintomas no GC, foi de 28,3% e 36,6% no GH (p=0,330). A neuropatia por sinais no GC foi de 38,3% e no GH 83,3% (p<0,001). O odds ratio de GH para neuropatia presente devido a sinais foi de 8,044 (IC 95% 3,42–18,92).
Conclusão: Constatou-se uma maior presença de sinais de NPD em pacientes com HPS em nosso centro.

Palavras-chave: diabetes mellitus tipo 2, hiperparatireoidismo, neuropatia.

[1]Neurocirurgia, Universidad San Francisco de Quito, Equador;
[2]Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Santa Inés, Cuenca, Equador;
[3]Emergência e Desastres, Hospital General de México, Universidad Nacional Autónoma de México, México DF, México;
[4]Nefrologia, Hospital José Carrasco Arteaga, Universidad de Cuenca, Equador

Autor correspondente: Juan Miguel Alemán-Iñiguez
e-mail: juanmig_18@hotmail.com
tel.: +593995534351
endereço postal: Edifício de Especialidades Médicas, Hospital de los Valles 111 – B,
Código Postal: 010205, Quito, Equador

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica com evolução inevitável para Neuropatia Periférica Diabética (ND) à luz das terapêuticas atuais[1 5]. A Doença Renal Crônica (DRC) por Nefropatia Diabética (NFD), cujas principais manifestações são microalbuminúria e Taxa de Filtração Glomerular (TFG) <30 ml/min/1,73m2 para apresentar Hiperparatireoidismo Secundário (HPS). Independentemente da DM2 e do HPS, a DRC produz neuropatia sensitivo-motora distal com TFG < 12 ml/min/1,73 m2. A neurotoxicidade por paratormônio (PTH) e ND produz alteração da sensibilidade distal[6 9]. Não há evidências que relacionem o aumento dos sinais de ND por HPS[5 9].

O HPS é o resultado da redução da depuração do PTH, que também depende da retenção de fósforo devido à atrofia renal, o qual ativa a síntese do PTH, com a consequente alteração do metabolismo do fósforo-cálcio sistêmico[10,11], com os seguintes critérios: elevação do PTH >60 pg/ml, aumento do fósforo sérico, diminuição do cálcio sérico e do calcitriol (dihidroxi-colecalciferol, vitamina D3)[12 20].

Existem estudos anteriores que relacionam a neuropatia periférica em DM2 e NFD, DM2 e doença vascular periférica, uremia e DRC, HPS e DRC. Porém há pouca literatura sobre a relação fisiopatológica entre NFD e HPS, sobre o papel do PTH como uma neurotoxina que pode aumentar os sinais de ND em NFD, motivação principal do nosso trabalho[6 20].

Avaliando a falta de evidências, levantou-se a hipótese de que pacientes com HPS e NFD apresentam maior frequência de sinais de ND em comparação com pacientes com NFD sem HPS. Por tratar-se de uma hipótese ainda não estudada foi desenhado um estudo caso-controle, levando em consideração que ND é um fenômeno patológico com um período de latência longo e multicausal (DM2 e HPS)[21].

O objetivo principal foi determinar a prevalência de ND por sinais em pacientes com HPS devido à NFD atendidos no serviço de nefrologia do Hospital José Carrasco Arteaga, localizado em Cuenca, Equador, em um período de dez meses.

MATERIAL E MÉTODOS

Este é um estudo caso-controle observacional e analítico cujo universo foram pacientes com diagnóstico de DM2 e NFD do serviço de nefrologia do Hospital José Carrasco Rateada. Foi escolhida uma amostra probabilística, ou seja, todos os pacientes com NFD possuíam igual probabilidade de pertencer ao estudo, com uma estratégia de amostragem sistemática estratificada. A amostra foi determinada de acordo com a fórmula de cálculo da amostra de base ($n= [(t^2p)(1-p)]/m^2$ cuja descrição é: "n" sendo o tamanho da amostra necessária, "t" o nível de confiança de 95% (valor padrão de 1,96), "p" a prevalência estimada e "m" a margem de erro de 5% (valor padrão de 0,05)), onde um número de 60 pacientes foi obtida em cada grupo: Grupo de Controle (GC) e Grupo de Hiperparatireoidismo (GH) (constituindo 120 pacientes com NFD incluídos no estudo), o tamanho da coorte amostral corresponde à prevalência de HPS no DM2. Por não se tratar de um estudo experimental e o fenômeno do hiperparatireoidismo ser intrínseco a cada paciente, a amostra não foi randomizada.

Os seguintes critérios foram utilizados para classificar os participantes:

GC: pacientes com NFD sem hiperparatireoidismo (com valores de PTH sérico <60 pg/ml, intervalo de normalização interna do laboratório da nossa instituição), com idade maior que 18 anos e menor que 95 anos.

GH: pacientes com NFD com hiperparatireoidismo (com valores de PTH sérico≥60 pg/ml), com idade maior que 18 anos e menor que 95 anos.

Os vieses dos estudos caso-controle são devido à escolha dos sujeitos do GC [21]. Portanto, as seguintes condições foram os critérios de inclusão em ambos os grupos (GC e GH):

- Frequentar o mesmo serviço de consulta externa;
- Ser atendidos pela mesma equipe de médicos especialistas;
- Aferir no mesmo laboratório, nos mesmos padrões e nos mesmos horários, para a determinação de HPS;
- Ter história de NFD, com diagnóstico de microalbuminúrica e TFG (<60 ml/min/1,73 m^2);
- Mesmo tratamento da NFD (esquemas da primeira linha de tratamento para DRC);
- Mesmo tratamento para DM2 (esquemas da primeira linha de tratamento para DM2).
- Mesma faixa etária;
- Mesmas ferramentas e instrumentos aplicados a todos os pacientes;
- Preencher aos critérios bioquímicos de hiperparatireoidismo secundário à DRC para pertencer aos casos (os participantes cumpriram com baixos níveis de vitamina D e cálcio sérico, estados inerentes ao hiperparatireoidismo secundário);
- Moradores de Cuenca no Equador, cidade com 12 horas de exposição solar (entre o trópico do Câncer e Capricórnio), sem estações, com a mesma exposição solar ao longo do ano, a análise do PTH foi pela manhã, com exposição solar e níveis vitamina D constantes;
- Pacientes com amputações de membros não foram excluídos, já que esta é a forma mais grave de neuropatia diabética.

Os critérios de exclusão foram:

- Se recusar a participar do estudo;
- Pacientes com diabetes descompensado e mal controlado (hemoglobina glicosilada>7,5%), com complicações agudas ou valores hiperglicêmicos (>200 mg/dl);
- Pacientes que tomam anticonvulsivantes por outras causas além da dor neuropática;
- Pacientes com medicamentos não padronizados para DM;
- Não preencher todos os campos do cadastro;
- Pacientes com neuropatia de origem central ou de causa diferente de DM2;
- Aqueles com um diagnóstico diferente de ND, como: vasculite, amiotrofia diabética (radiculoplexite lombar), radiculopatia torácica, mononeuropatias, neuropatias por aprisionamento (síndrome do túnel do carpo e do túnel do tarso), polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica e suas variáveis;
- Pacientes com hiperparatireoidismo devido a outras causas além da DRC, como: hiperparatireoidismo primário (adenoma da paratireoide, carcinoma e hiperplasia, tumor multiendócrino), outro hiperparatireoidismo secundário (medicamento, deficiência do receptor de PTH, síndromes paraneoplásicas, etc.);
- Pacientes com estado alterado de consciência (senescência, doenças cerebrovasculares, encefalopatia urêmica ou hepática);
- Residentes de outra cidade ou país, que vivem mais de 80% do dia na escuridão;
- Pacientes que não cumprem os critérios de HPS (níveis de vitamina D, cálcio e fósforo).

Os instrumentos utilizados foram: o PTH intacto sérico e Michigan Diabetic Neuropathy Instrument (MNSI), validado em populações latino-americanas[21], utilizado como triagem para ND, com sensibilidade de 79% e especificidade de 94%[22]. Inclui: um questionário, inspeção de membros inferiores, avaliação da sensibilidade vibratória (diapasão de graves 128 Hz e monofilamento de Semmes-Weinstein 10 g) e avaliação dos reflexos distais[22]. O questionário com resposta positiva maior ou igual a 7 é compatível com sintomas de ND. O exame clínico com pontuação superior a dois pontos é indicativo de neuropatia com sinais[22]. O MNSI mede diversos parâmetros de percepção da dor crônica no ND. A resposta positiva às questões 2 e 6 na presença de um exame físico positivo significa ND dolorosa[22 23].

A análise dos dados foi realizada de acordo com o tipo de variável. Em cada grupo foram obtidas prevalências, taxas, diferença de proporções, tabelas de contingência, qui-quadrado de Matel-Haeszel e odds ratio (OR); utilizando intervalo de confiança de 95% e significância estatística Mantel-Haenzel para busca de correlação entre as variáveis. Foi utilizado o software SPSS versão 21.0.

RESULTADOS

Os potenciais participantes do estudo eram 132, porém em 12 deles os dados não estavam disponíveis para a análise e foram excluídos, restando finalmente 120 indivíduos, divididos em dois grupos de 60.

A idade e o tempo de evolução do diabetes foram diferentes entre os grupos, mas não às demais variáveis (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição dos 120 pacientes com NFD atendidos na consulta de nefrologia do HJCA, segundo variáveis descritivas.

Variável	GC* N=60	GH* N=60	Valor p
Idade (anos)	67±11,0	72±11	0,009**
Tamanho (cm)	159±9,8	157±9,7	0,201
Peso (kg)	70,3±11.7	70,6±11,8	0,887
IMC*** (Kg/m^2)	27,7±4,2	28,7±5	0,220
Tempo da HA*** (anos)	9,5±8	10,5±9,5	0,498
Tempo da DM2*** (anos)	14,1±8,7	18,9±11,0	0,010**

* Pacientes sem hiperparatireoidismo (GC); pacientes com hiperparatireoidismo (GH)
** Presença de diferença significativa entre os grupos.
*** DM2: Diabetes Mellitus tipo 2. HA: hipertensão arterial, IMC: índice de massa corporal.

No detalhe dessas variáveis, a faixa etária com mais participantes e com maior diferença foi entre 70 a 79 anos e no tempo desde o diagnóstico de DM2, as faixas extremas fizeram diferença apesar de a intermediária ter apresentado maior número de pacientes (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição dos 120 pacientes com NFD atendidos na consulta de nefrologia do HJCA, segundo idade (anos) e segundo tempo de diagnóstico de DM2 (anos).

Idade (anos)	GC* N=60	GH* N=60	Valor de p
40-49	5 (8,3%)	1 (1,7%)	0,009**
50-59	10 (16,7%)	6 (10%)	
60-69	19 (31,7%)	14 (23,3%)	
70-79	16 (26,7%)	26 (43,3%)	
80-89	10 (47,6%)	11 (18,3%)	
90-99	0	2 (3,3%)	

Tempo de diagnóstico de DM2 *** (anos)	GC* N= 60 (%)	GH* N=60 (%)	Valor de p
0-10	18 (30%)	10 (16,7%)	0.010**
10-20	25 (41,7%)	25 (41,7%)	
20-30	13 (21,7%)	10 (16,7%)	
30-40	4 (6,7%)	11 (18,3%)	
40-50	0	4 (6,7%)	

* Pacientes sem hiperparatireoidismo (GC); Pacientes com hiperparatireoidismo (GH)
** Presença de diferença significativa entre os grupos.
*** DM2: Diabetes Mellitus Tipo 2.

Uma alta taxa de sobrepeso e hipertensão foi observada em ambos os grupos; no gênero, os homens foram os mais estudados (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição dos 120 pacientes com NFD, atendidos na consulta de nefrologia do HJCA, segundo variáveis descritivas.

Variáveis		Grupos		Valor p
		GC* N=60 (%)	GH* N=60 (%)	
Classificação de peso	Abaixo do peso	0	1 (1,7%)	0,081
	Normal	19 (31,7%)	8 (13,3%)	
	Excesso de peso	25 (41,7%)	29 (48,3%)	
	Obesidade	16 (26,7%)	22 (36,7%)	
Presença de Hipertensão arterial		55 (91,7%)	56 (93,3%)	0,729
Sexo Masculino		35 (58,3%)	33 (55,0%)	0,713

** Pacientes sem hiperparatireoidismo (GC); pacientes com hiperparatireoidismo (GH).

Na tabela que resume as características do ND, HPS e DRC, as variáveis que mais diferenciam as populações são os valores de ureia e de TFG (Tabela 4). Os sintomas neuropáticos não mostraram diferença significativa entre os grupos. A evidência de ND foi constatada no exame físico (Tabela 4).

Tabela 4. Distribuição dos 120 pacientes com NFD atendidos na consulta de nefrologia do HJCA, segundo parâmetros de observação de hiperparatireoidismo, nefropatia diabética e DRC.

Variáveis	GC N = 60 ±DS	GH N = 60 ±DS	P
PTH (pg/ml)	38,0±15,3	119,1±84.3	<0,001**
Pontuação do teste de Michigan (pontos 0-13)	5±2,65	6±2,5	0.075
Pontuação do exame físico de Michigan (0 a 10 pontos)	2±1,92	4±1,91	<0,001**
TFG***(ml/min/1,73m^2)	53,8±25,1	35,3±18,4	<0,001**
Ureia (mg/dL)	52,6±20,5	79,2 ±40,4	<0,001**
Creatinina (mg/dl)	1,52±1,04	2,29±1,44	0,001

* Pacientes sem hiperparatireoidismo (GC); pacientes com hiperparatireoidismo (GH)
**Diferença significante
*** TFG: taxa de filtração glomerular.

O consumo de pregabalina (não durante o estudo) foi estatisticamente nove vezes maior em pacientes com hiperparatireoidismo quando comparados aos sem HPS (OR=9,6250, IC de 95%: 3,3795 a 27,4121, escore z: 4,240, valor p<0,0001) (Tabela 5). Na relação entre a presença de sinais de ND e a presença de HPS encontramos um valor OR de 8,04 (IC 95%: 3,41 a 18,92; p=<0,0001). A razão de prevalência para história de uso de pregabalina foi IC 95% 1,3% a 15,3%, enquanto a OR do diagnóstico de neuropatia por sinais foi IC 95% 26,0% a 50,6% (Tabela 5).

Tabela 5. Distribuição dos 120 pacientes com NFD atendidos na consulta de nefrologia do HJCA, segundo parâmetros de nefropatia diabética.

Variáveis	GC* N−60 (%)	GH* N−60 (%)	Valor de P
Presença de neuropatia devido a sintomas	17 (28,3%)	22 (36,6%)	0,330
Presença de neuropatia dolorosa sintomática	13 (21,7)	19 (31,7)	0,215
Consumo de pregabalina	5 (8,3%)	28 (46,7%)	<0,001**
Diagnóstico de neuropatia por sinais	23 (38,3%)	50 (83,3%)	<0,001**

* Pacientes sem hiperparatireoidismo (GC); Pacientes com hiperparatireoidismo (GH)
**Diferença significante

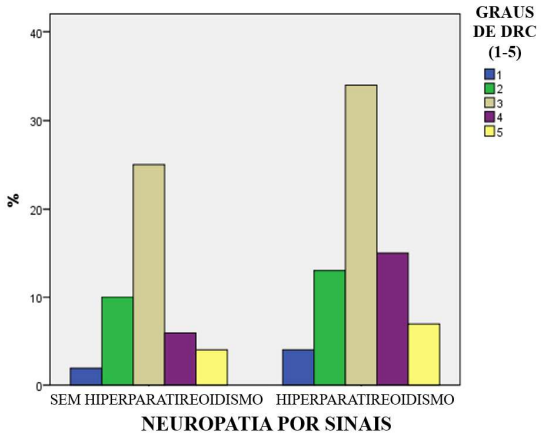
A comparação entre DRC e HPS mostrou os seguintes resultados: DRC 4 (OR = 4, IC 95%: 1,3589 a 11,7742, P = 0,0118), DRC 5 (OR=5, IC 95%: 1,0565 a 24,7894, P = 0,0425) (Tabela 6).

Tabela 6. A. Distribuição dos 120 pacientes com DRC, diabéticos atendidos na consulta de nefrologia do HJCA, segundo os estágios da doença renal crônica. B. Gráfico da mesma distribuição, segundo estágios de doença renal crônica e presença de neuropatia.

Variáveis		GC* N=60 (%)	GH* N=60 (%)	Valor de p
Estágio DRC ** (1-5)	1	6 (10,0%)	0	<0,001***
	2	16 (26,7%)	7 (11,7%)	
	3	31 (51,7%)	28 (46,7%)	
	4	5 (8,3%)	16 (26,7%)	
	5	2 (3,3%)	9 (15,0%)	

A

* Pacientes sem hiperparatireoidismo (GC); Pacientes com hiperparatireoidismo (GH)
** DRC: doença renal crônica
***Diferença significante



B

DISCUSSÃO

Não há estudos que associam HPS com ND[5 9]. Experimentos em animais com uremia mostram que o excesso de PTH aumenta o íon cálcio dos nervos periféricos e desacelera sua condução elétrica, produzindo neurotoxicidade[15]. O PTH é conhecido como "a toxina universal da uremia", que não é filtrada e se acumula na DRC. A uremia e níveis elevados de PTH mostraram maior prevalência de sinais de ND em nosso estudo.

As variáveis que estabelecem diferença significativa entre os grupos (GC e GH) são: idade e tempo de diabetes, sendo a população mais velha a que mais sofre de hiperparatireoidismo, o que se explica pela história natural da DRC que depende da duração da nefropatia, devido ao maior acúmulo de toxina, não sendo o HPT uma exceção. A diferença significativa nos anos de diabetes corresponde ao tempo de evolução da ND e da NFD, aos níveis plasmáticos de PTH - sendo este um marcador de dano e de evolução da DRC. O estudo considerou todos os estágios da DRC tendo em vista que os autores descreveram um fenômeno não documentado[5 9].

A prevalência de ND varia entre 50% e 75%6, de forma a estimar que em cada 100 pacientes com diabetes 25% relatam sintomas de neuropatia, 50% têm achados de neuropatia no exame físico e quase 90% apresentam sinais de envolvimento neuropático em testes neurofisiológicos, em assintomáticos[6]. A especificidade e reprodutibilidade do MNSI aumentam se o exame físico for realizado por pessoas treinadas e pelo mesmo observador[24 28]. O MNSI é considerado um teste de detecção rápido, simples, reprodutível e confiável no primeiro encontro com o paciente. A velocidade de condução nervosa (VCN) e a eletromiografia (EMG) não são padrão ouro, pois são de difícil acesso em nosso meio, não sendo utilizadas rotineiramente, além de não fornecerem o impacto subjetivo dos sintomas[6, 29]. Além de ser uma ferramenta comparável aos testes de neurocondução, o MNSI analisa o impacto emocional entre sintomas e sinais de ND[29], útil para a elaboração de nosso estudo. Por esse motivo, nosso desenho de pesquisa justificou o MNSI sobre o uso da VCN. Na NFD com diferentes graus de DRC estudadas, foi identificada maior prevalência de ND no GH (83%), enquanto no GC a prevalência foi duas vezes menor (38%), sendo inferior à relatada na literatura, provavelmente devido às características de menor tempo de DRC e idade[6 29]. A obesidade e a ND têm componentes de resistência à insulina[30]. A hipoalgesia térmica e a anodinia são condições relacionadas à síndrome metabólica. Em nossos resultados, o excesso de peso esteve presente em ambos os grupos (41,7% GH e 48,3% GC).

O MNSI não avalia a neuropatia distal produzida pelo HPS. Não obstante, na ND, o HPS e a DRC produzem neuropatia periférica sensitivo-motora. Os resultados deste estudo mostram que a HPS pode aumentar os sinais de ND, e apesar de ser devido a diferentes fisiopatologias, podem estar relacionados. A prevalência de ND e neurotoxicidade de PTH em populações exclusivamente com NFD ainda não foi correlacionada na evolução do ND[31 32]. Estudos em pacientes diabéticos com DRC mostram que existe neurotoxicidade que varia de 30 a 70% dependendo do grau de lesão renal, estando presente desde o estágio 3 ou TFG<30 ml/min/1,73m², assim a neurotoxicidade não é atribuível apenas ao DM2, mas sim ao efeito de neurotoxinas urêmicas. É difícil definir o PTH como o único neurotóxico na DRC, quando o PTH é a neurotoxina com maior concentração na DRC, sendo, portanto, um forte indicador que representa o resto. A gluconeurotoxicidade do DM2 é explicada por defeitos em mitocôndrias, em canais de cálcio ativados por baixa tensão tipo T e a proteína quinase dependente de cálcio/calmodulina II (CaMKII) dos nervos sensitivos periféricos[16 18]. O papel do cálcio mitocondrial é comum no hiperparatireoidismo e no DM2[12, 20]. Assim, pode-se argumentar que em nosso centro há uma alta prevalência de ND em pacientes com HPS estatisticamente diferente do GC (p <0,010) associada a uma probabilidade 8 vezes maior de apresentar sinais de ND, do que sem hiperparatireoidismo.

A evolução da DRC e do DM2 são condições *sine qua non* entre elas, explicando nossos achados de que a prevalência de DRC e DM2 avançada aumenta com a idade[6 15 29]. Ressalta-se que esse aspecto não é regra fixa, visto que houve casos de pacientes jovens com DRC e DM2 avançados e idosos com doenças ainda não complicada. A DRC em NFD é diretamente proporcional ao aumento das neurotoxinas, sendo uma delas o PTH, fato também evidenciado neste estudo, que obedece a dois mecanismos: a crescente produção à resposta metabólica da deficiência de vitamina D e do cálcio sérico, que fazem parte da síndrome de HPS (critérios de inclusão ao GH) e a outra, sua acumulação por não ter depuração normal na DRC, fazendo parte da história natural da NFD[12 20 31 32]. A neuropatia por neurotoxinas da DRC e a gliconeurotoxicidade da NFD obedecem a diferentes fisiopatologias e podem ser mascaradas entre elas, não havendo evidências clínicas disso, o que motivou este estudo. Em nossos resultados, não houve diferença sintomática entre os grupos, mas foi possível sustentar clínicamente a hipótese de que a HPS aumentou os sinais de ND.

Os pontos críticos de presente estudo foram: os sintomas não diferem estatisticamente entre os grupos de doentes renais diabéticos, no entanto, a história de uso de pregabalina teve uma prevalência maior de GH, pacientes em estágios avançados de DRC, a diálise aumenta a depuração de neurotoxinas, isso pode ocultar sintomas de ND. O tempo de evolução do DM2 para desenvolver neuropatia varia entre 10 a 25 anos[1 5], esta variável teve uma diferença significativa entre os dois grupos o que poderia ser um fator atribuível a uma maior prevalência de ND no HPS, porém os dois grupos compartilham uma prevalência maior na categoria de 10 a 20 anos de DM2 igualmente. Para estudos futuros, seria relevante considerar cada estágio como um universo diferente.

O Equador é um país localizado na linha equatorial e a cidade onde o estudo foi realizado está localizada a 2.600 metros acima do nível do mar, apresentando a mesma sazonalidade climática e exposição solar em todos os meses do ano. Não há estudos de caracterização do PTH em população equatoriana que vive em altitude elevada, nestas condições o efeito ambiental da vitamina D no PTH de nossos pacientes é estável ao longo do ano, representando menor variabilidade no HPS e ND, o que caracteriza um ponto importante no contexto geográfico.

Os critérios de inclusão e exclusão foram rígidos para evitar vieses relacionados à variabilidade do paciente. No entanto, as limitações do estudo foram: a demonstração biológica e molecular da relação do HPS no NPD, a caracterização eletrofisiológica do ND, a dificuldade de acesso e o alto custo desses estudos em nosso meio impedindo que sejam aprovados pelos comitês de bioética dos hospitais do Equador. Como mencionamos

anteriormente, as alterações nestes estudos podem ser achadas em diabéticos assintomáticos, e por si só não representam o impacto e a percepção da dor, que foi a motivação de nosso estudo. Além disso, o diagnóstico de ND é clínico e não apenas eletrofisiológico[9 24 26 29].

Estudos caso-controle tem muitas limitações, talvez a principal seja que não representam categoricamente um universo, mas correspondem a um desenho ideal para propor novas hipóteses como a nossa e estudar várias etiologias simultaneamente como DM2 e HPS na produção de sinais de ND, em doenças de longa latência como DM2.

Finalmente, a principal motivação de nosso trabalho foi estudar uma hipótese clínica (HPS poderia aumentar os sinais de ND), pois a clínica foi a principal ferramenta para a obtenção de nossos objetivos, este fato não deve ser considerado apenas como fraqueza instrumental, mas força para demonstrar a validade e importância do exame físico na construção de estudos clínicos.

CONCLUSÃO

NPD é mais prevalente em DN com HPS do que em DN sem HPS em nosso centro, da mesma forma esta condição é um fator de risco fortemente associado à presença de sinais de ND detectados com o MNSI em diferentes graus de DRC. A história de uso de pregabalina e diálise foi frequente na NFD com HPS e poderia ocultar quadros de ND dolorosa e sintomática, porém não mascarou sinais de ND. O HPS tem forte associação com os estágios 4 e 5 da DRC, sendo esses os que mais necessitam de estudos futuros. Ao monitorar um paciente com ND e NFD, deve-se procurar a neurotoxicidade do PTH. Finalmente, nossos resultados apoiam o manejo do hiperparatireoidismo como parte do tratamento integral da ND.

REFERÊNCIAS

1. Young BA, Lin E, Von Korff M, Simon G, Ciechanowski P, Ludman EJ, et al. Diabetes complications severity index and risk of mortality, hospitalization, and healthcare utilization. Am Journal Manager Care 2008; 14(1): 15-23.
2. Brock C, Søfteland E, Gunterberg V, Frøkjær JB, Lelic D, Brock B, et al., Diabetic autonomic neuropathy affects symptom generation and brain-gut axis, Diabetes Care 2013; 36(11): 698- 705.
3. Khoharo HK, Halepoto AW, QTc-interval, heart rate variability and postural hypotension as an indicator of cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients, J Pak Med Assoc 2012; 62(4): 31- 36.
4. Periyasamy R, Manivannan M, Narayanamurthy V. Correlation between two-point discrimination with other measures of sensory loss in diabetes mellitus patients. Int Journal Diabetes Dev Ctries 2008; 28(3):71-78.
5. Carmona GA, Hoffmeyer P, Herrmann FR, Vaucher J, Tschopp O, Lacraz A, et al. Major lower limb amputations in the elderly observed over ten years: the role of diabetes and peripheral arterial disease, Diabetes Metab 2005; 31(5): 54-62.
6. American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021 Jan;44(Suppl 1):S151-S167. doi: 10.2337/dc21- S011. Erratum in: Diabetes Care. 2021 Jun 16;: PMID: 33298422.
7. Tzamaloukas AH, Agaba EI. Neurological manifestations of uraemia and chronic dialysis, Niger Journal Medical, 2004; 13(2): 8-105.
8. Gomes CP, Silva MI, Duarte ME, Dorigo D, Lemos CC, Bregman R. Bone disease in patients with chronic kidney disease
under conservative management. Sao Paulo Med J. 2005 Mar 2;123(2):83-7. doi: 10.1590/s1516-31802005000200010. Epub 2005 Jun 8. PMID: 15947836.
9. Dulipsingh L, Zailskas S, Goldsby T, McInnis T, Marotta A, Assessment of pain and treatment satisfaction in patients with painful diabetic peripheral neuropathy, Conn Medical, 2013. 77(9), 5-15.
10. Avram MM, Feinfeld DA, Huatuco AH. Search for the uremic toxin. Decreased motor-nerve conduction velocity and elevated parathyroid hormone in uremia. N Engl J Med 1978; 298:1000-3.
11. Hari K. Aggarwal, Sushma Sood, Deepak Jain, Vipin Kaverappa & Sachin Yadav (2013) Evaluation of spectrum of peripheral neuropathy in predialysis patients with chronic kidney disease, Renal Failure, 35:10, 1323-1329, DOI: 10.3109/0886022X.2013.828261
12. Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in t he Management of Secondary Hyperparathyroidism. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13(6):952-961. doi:10.2215/CJN.10390917
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl (2011). 2017 Jul;7(1):1-59. doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001.
14. Akmal M, Massry SG. Role of parathyroid hormone in the decreased motor nerve conduction velocity of chronic renal failure. Proc Soc Exp Biol Med 1990; 195(2): 2-7.
15. Goldstein DA, Chui LA, Massry SG. Effect of parathyroid hormone and uremia on peripheral nerve calcium and motor nerve conduction velocity. .J Clin Invest 1978; 62(1): 88-93.
16. Edwards JL, Quattrini A, Lentz SI, Figueroa-Romero C, Cerri F, Backus C, et al. Diabetes regulates mitochondrial biogenesis and fission in mouse neurons. Diabetologia 2010; 53(1): 9-160.
17. Sekiguchi F, Kawabata A; T-type calcium channels: functional regulation and implication in pain signaling. J Pharmacol Sci 2013; 122(4): 44-50.
18. Ferhatovic L, Jelicic Kadic A, Boric M, Puljak L. Changes of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II expression in dorsal root ganglia during maturation in long-term diabetes. Histol Histopathol 2013; 50(1): 123-132.

19. El Aklouk I, Basić Kes V, Basić-Jukić N, Brunetta B, Kes P. [Uremic polyneuropathy]. Acta Med Croatica 2004; 58(1): 59-61.
20. Bolton CF. Peripheral neuropathies associated with chronic renal failure. Can J Neurol Sci. 1980; 7(2): 89-96.
21. Barbosa de Oliveira F, Pereira K, Rodrigues A, de Oliveira Azevedo D, Cardoso dos Santos C, Fachin-Martins E. Cross-cultural adaptation to Brazilian Portuguese of the Michigan Neuropathy Screening Instrument: MNSI-Brazil. Arq Neuropsiquiatr 2016;74(8):653-661. DOI: 10.1590/0004-282X2016009422.
22. Moghtaderi A, Bakhshipour A, Rashidi H. Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. Clin. Neurol. Neurosurg. 2006; 108 (5): 81-145.
23. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. Diabetes Care 1994; 17(1): 1281–1289.
24. Perkins BA, Bril V. Diabetic neuropathy: a review emphasizing diagnostic methods. Clin Neurophysiol. 2003;114(7):1167-75.
25. Wu EO. Estimated prevalence of peripheral neuropathy and associated pain in adults with diabetes in France. Curr Med Res Opin 2007; 23(9): 42-67.
26. Ugoya SO. Clinically diagnosed diabetic neuropathy: frequency, types and severity. J Natl Med Assoc 2006; 98(11): 6-43.
27. Telli O, Cavlak U. Measuring the pain threshold and tolerance using electrical stimulation in patients with Type II diabetes mellitus. J Diabetes Complications 2006; 20(5): 16-45.
28. Martin CL. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. Diabetes Care 2006; 29(2): 4-25.
29. Muntean, C., Cătălin, B., Tudorică, V., & Moţa, M. (2016). Efficiency of Michigan Neuropathy Screening Instrument and Nerve Conduction Studies for Diagnosis of Diabetic Distal Symmetric Polyneuropathy, Rom. J. Diabetes Nutr. Metab., 23(1), 55-65. doi: https://doi.org/10.1515/rjdnmd-2016-0007.
30. Torres C. Insuficiencia renal crónica. Revista médica Herediana 2003; 14(1):sn1-sn8. URL disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2003000100001.
31. Camacho-López J. Prevalencia de neuropatía periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, atendidos en la Clínica Hospital del ISSSTE en Mazatlán, Sinaloa. Rev Esp Med Quir 2011; 16 (2): 1-14.
32. Klein R, Klein BE, Moss SE. Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. Ann. Intern. Med. 1996; 124(1): 5-90