



Artigo Original

Maior Prevalência de Neuropatia Periférica Diabética Associada ao Hiperparatireoidismo Secundário



Juan Miguel Alemán-Iñiguez ^{a,*}, Verónica Alexandra Alemán-Iñiguez ^b, Pedro José Alemán-Iñiguez ^c, Franklin Mora-Bravo ^d

^aNeurocirugía / Universidad San Francisco de Quito, Ecuador.

^bEmergencia / Hospital General de México, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F, México.

^cUnidad de Terapia Intensiva. / Hospital Santa Inés, Cuenca, Ecuador.

^dNefrología / Hospital José Carrasco Arteaga, Universidad de Cuenca, Ecuador.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2021-03-12

Accepted/Aceite: 2024-07-25

Publicado / Published: 2024-09-13

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Diabetes Mellitus Tipo 2/complicações;
Hiperparatireoidismo Secundário;
Neuropatias Diabéticas.

Keywords:

Diabetes Mellitus, Type 2/complications;
Diabetic Neuropathies;
Hyperparathyroidism, Secondary.

R E S U M O

Introdução: A neuropatia diabética periférica (NDP) é comum na nefropatia diabética (ND); não há informações se o hiperparatireoidismo secundário (HPS) aumenta os seus sintomas. O objetivo foi determinar NDP por sinais em pacientes com HPS.

Métodos: É um estudo de caso-controle. O grupo controle de doentes (GC) com ND e valores de hormona paratiroideia (PTH) <60 pg/mL. Grupo de hiperparatireoidismo (GH), pacientes com ND e PTH ≥60 pg/mL e critérios bioquímicos de HPS. As variáveis foram; entre outras, a presença de sinais de NDP, foram comparados com o teste T de Student e o qui-quadrado.

Resultados: Houve 60 participantes em cada grupo, 35 (58,3%) homens no GC vs 33 (55,0%) em GH ($p = 0,713$). A idade do GC foi de $67 \pm 11,0$ anos, vs 72 ± 11 anos GH ($p = 0,009$); A taxa de filtração glomerular (TFG) no GC foi $53,82 \pm 25,13$ vs GH $35,34 \pm 18,43$ mL/min/1,73 m² ($p < 0,001$). O PTH no GC foi de $38,02 \pm 15,32$ pg/mL, em GH $119,07 \pm 84,33$ pg/mL ($p < 0,001$). A NDP 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: Houve maiores sinais de NDP em pacientes com HPS no nosso centro.

Higher Prevalence of Diabetic Peripheral Neuropathy Associated with Secondary Hyperparathyroidism

A B S T R A C T

Introduction: Diabetic peripheral neuropathy (DPN) is common in diabetic nephropathy (DN); There is no information if secondary hyperparathyroidism (SHP) increases its symptoms. The purpose was to determine DPN by signs in patients with SHP.

Methods: It is a case-control study. Control patients (CG) with DN and parathyroid hormone (PTH) values <60 pg/mL. The Hyperparathyroidism group (HG), patients with DN and PTH ≥60 pg/mL and HPS biochemical criteria. The variables were, among others, the presence of DPN signs; they were compared with Student's t and Chi2.

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 ± 11 years HG ($p=0.009$); The glomerular

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: juanmig_18@hotmail.com (Juan Miguel Alemán-Iñiguez)

Universidad San Francisco de Quito

Av. Diego de Robles & Vía Interoceánica, P.O.BOX: 170901

<https://doi.org/10.26497/ao210011>

1646-3439/© 2023 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

filtration rate (GFR) in the CG was 53.82 ± 25.13 vs in HG 35.34 ± 18.43 mL/min/1.73 m² ($p < 0.001$). The PTH in the CG was 38.02 ± 15.32 pg/mL, in GH 119.07 ± 84.33 pg/mL ($p < 0.001$). The NPD 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 NPD in patients with DN in our center.

Introdução

A diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é uma doença crônica com evolução inevitável para neuropatia diabética periférica (NDP).¹⁻⁵ A doença renal crônica (DRC) por ND (nefropatia diabética), cujas principais manifestações são microalbuminúria e TFG abaixo de 50 mL/min/1,73 m² apresenta hiperparatireoidismo secundário (HPS). A neurotoxicidade por hormona paratireoideia (PTH) e NDP produz alteração da sensibilidade distal⁶⁻⁹; não há evidências que relacionem o aumento dos sinais de NDP por hormona paratireoideia (PTH).

O HPS é o resultado da redução da depuração do PTH, também depende da retenção de fósforo devido à atrofia renal, que ativa a síntese do PTH, com a consequente alteração do metabolismo do fosfo-cálcio sistêmico,^{10,11} o *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (KDOQI) descreve 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

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

O objetivo principal foi determinar a prevalência de NDP por sinais em pacientes com HPS a ND atendidos no serviço de nefrologia do Hospital José Carrasco Arteaga em Cuenca, Equador; num período de dez meses.

Material e Métodos

É um estudo observacional e analítico de controle de casos, cujo universo eram os pacientes com diagnóstico de DM2 e ND do serviço de nefrologia do Hospital José Carrasco Arteaga, foi escolhida uma amostra probabilística; ou seja, todos os pacientes com nefropatia diabética possuíam igual probabilidade de pertencer ao estudo; a amostra foi calculada de acordo com a fórmula de cálculo da amostra de base ($n = (t^2 \times p(1-p)) / m^2$, cuja descrição é: “n” é o tamanho da amostra necessária, “t” é o nível de confiança de 95% (valor padrão de 1,96), “p” é a prevalência estimada e “m” é a margem de erro de 5% (valor padrão de 0,05)), onde um número de 60 pacientes foi obtida em cada grupo (constituindo 120 pacientes incluídos no estudo), o tamanho da coorte amostral corresponde à prevalência de HPS na 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 foram critérios de inclusão:

Grupo 1 (GC): pacientes com ND sem hiperparatireoidismo (com valores de PTH sérico menores que 60 pg/mL), maiores de 18 anos e menores de 95 anos.

Grupo 2 (GH): pacientes com ND com hiperparatireoidismo (com valores de PTH sérico maiores ou iguais a 60 pg/mL), maiores de 18 anos e menores de 95 anos.

Os vieses dos estudos de controle de casos são devidos à escolha dos sujeitos do grupo controle²¹; portanto, as seguintes condições foram atendidas em ambos os grupos (GC e GH):

- Frequentaram o mesmo serviço de consulta externa.
- Foram atendidos pela mesma equipa de médicos especialistas.
- Medição no mesmo laboratório, mesmos padrões e nas mesmas horas.
- Eles tinham história de ND, com diagnóstico de microalbuminúria e TFG.
- Mesmos esquemas de tratamento da ND.
- Mesmos esquemas de tratamento para DM2.
- Tinham faixas etárias iguais.
- As mesmas ferramentas e instrumentos foram aplicados a todos os pacientes.
- Preencheram aos critérios bioquímicos de hiperparatireoidismo secundário à DRC propostos pelo KDOQI para pertencer aos casos.
- Moradores de Cuenca no Equador, cidade com 12 horas de exposição solar (entre o trópico de 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; pois, esta é a forma mais grave de neuropatia diabética.

Embora os critérios de exclusão fossem:

- Aqueles que se recusaram a entrar no estudo.
- Pacientes com diabetes descompensado e mal controlado (hemoglobina glicosilada maior que 7,5%), 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 diabetes *mellitus*.
- Quem não preencheu todos os campos do cadastro.
- Pacientes com neuropatia de origem central ou de causa diferente à DM2.
- Aqueles com um diagnóstico diferente de NDP; como: vasculite múltipla, amiotrofia diabética (radiculoplexite lombar), radiculopatia torácica, mononeuropatias, neuropatias por aprisionamento (síndrome do túnel do carpo ou tarsal), 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 MEN I e II), outro hiperparatireoidismo secundário (medicamento, hipermanganesemia, deficiência do receptor de PTH, síndromes paraneoplásicas).
- 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 aos critérios KDOQI de HPS.

Os instrumentos utilizados foram: PTH sérico e *Michigan Diabetic Neuropathy Instrument* (MNSI), validado em popula-

ções latino-americanas,²¹ utilizado como triagem para NDP, 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 (Trommer ou martelo reflexo *Queen Square*).²²

O questionário com resposta positiva maior ou igual a 7 é compatível com sintomas de neuropatia diabética. O exame clínico com pontuação superior a dois pontos é indicativo de neuropatia com sinais diabéticos.²²

O MNSI mede diversos parâmetros de percepção da dor crônica no NDP, a resposta positiva às questões 2 e 6 na presença de um exame físico positivo significa NDP dolorosa.^{22,23}

A análise dos dados foi de acordo com o tipo de variáveis, em cada grupo foram obtidas prevalências, taxas, diferença de proporções, tabelas de contingência, qui quadrado de Matel-Haesz 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 foram 132, em 12 deles os dados não estavam disponíveis para a análise e foram excluídos, restando finalmente 120 indivíduos, 60 em cada grupo.

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

Na associação entre idade e HPS, não observamos relação estatística com nenhuma faixa etária (Tabela 2).

O tempo desde o diagnóstico da DM2 até o momento da avaliação (Tabela 2), não houve associação estatisticamente significativa com a HPS.

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

Na tabela que resume as características do NDP, HPS e DRC; Os valores de uréia e TFG são as variáveis que mais diferenciam as populações (Tabela 4).

Os sintomas neuropáticos não tiveram diferença significativa entre os grupos. A evidência de NDP foi no exame físico (Tabela 4).

O consumo de pregabalina (não durante o estudo) foi estatisticamente 9 vezes maior em pacientes com hiperparatireoidismo versus sem HPS (OR = 9,6250, IC de 95%: 3,3795 a 27,4121, *z-score*: 4,240, valor $p < 0,0001$) (Tabela 5).

Na relação entre a presença de sinais de NPD e a presença de HPS encontramos um valor de *odds ratio* de 8,04 (IC 95%: 3,41 a 18,92; $p < 0,0001$).

A razão de prevalência para história de uso de pregabalina foi IC95% 1,3% a 15,3%, enquanto a OR do diagnóstico de neuropatia por sinais foi IC95% 26,0% a 50,6% (Tabela 5).

A comparação entre DRC e HPS obteve 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 1. Distribuição dos 120 pacientes com nefropatia diabética atendidos na consulta de nefrologia do HJCA, segundo variáveis descritivas.

Variável	Grupo 1* N=60	Grupo 2* N=60	Valor de 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 HTA*** (anos)	9,5 ± 8	10,5 ± 9,5	0,498
Tempo da DM2*** (anos)	14,1 ± 8,7	18,9 ± 11,0	0,010**

* Grupo 1: Pacientes sem hiperparatireoidismo (GC); Grupo 2: Pacientes com hiperparatireoidismo (GH).

** Presença de diferença significativa entre os grupos.

*** DM2: diabetes mellitus tipo 2. HTA: hipertensão arterial, IMC: índice de massa corporal.

Tabela 2. Distribuição dos 120 pacientes com nefropatia diabética atendidos na consulta de nefrologia do HJCA, segundo idade (anos) e segundo tempo de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (anos).

Idade (anos)	Grupo 1* N=60	Grupo 2* 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)	Grupo 1* N=60	Grupo 2* 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%)	

* Grupo 1: Pacientes sem hiperparatireoidismo (GC); Grupo 2: Pacientes com hiperparatireoidismo (GH).

** Presença de diferença significativa entre os grupos.

*** DM2: diabetes mellitus tipo 2.

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

Variáveis	Grupo 1 [*] N=60	Grupo 2 [*] N=60	Valor de p
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

* Grupo 1: Pacientes sem hiperparatireoidismo (GC); Grupo 2: Pacientes com hiperparatireoidismo (GH).

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

Variáveis	Grupo 1 [*] N=60	Grupo 2 [*] N=60	Valor de 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/1.73m²)	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

* Grupo 1: Pacientes sem hiperparatireoidismo (GC); Grupo 2: Pacientes com hiperparatireoidismo (GH).

** Diferença significante.

*** TFG: taxa de filtração glomerular.

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

Variáveis	Grupo 1 [*] N=60	Grupo 2 [*] 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**

* Grupo 1: Pacientes sem hiperparatireoidismo (GC); Grupo 2: Pacientes com hiperparatireoidismo (GH).

** Diferença significante.

Tabela 6. Distribuição dos 120 pacientes com DRC, diabéticos atendidos na consulta de nefrologia do HJCA, segundo os estágios da doença renal crônica.

Variáveis	Grupo 1 [*] N=60	Grupo 2 [*] 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%)	

* Grupo 1: Pacientes sem hiperparatireoidismo (GC); Grupo 2: Pacientes com hiperparatireoidismo (GH).

** DRC: doença renal crônica.

*** Diferença significante.

Discussão

Não há estudos que associem HPS com NDP; experimentos em animais com uremia mostram que o excesso de PTH aumenta o íon cálcio dos nervos periféricos e desacelera a condução elétrica do nervo periférico, produzindo neurotoxicidade¹⁵. O PTH é conhecido como “a toxina da uremia universal”, que não é filtrada e se acumula na DRC; a uremia e níveis elevados de PTH mostraram maior prevalência de sinais de neuropatia em nosso estudo.

A gluconeurotoxicidade da DM2 é explicada por defeitos em: mitocôndrias, canais de cálcio ativados por baixa tensão tipo T e proteína quinase dependente de cálcio/ calmodulina II (CaMKII) dos nervos sensoriais periféricos¹⁶⁻¹⁸; sinais de neuropatia estavam

presentes nos dois grupos e faz parte da história natural da DM2.

As variáveis que estabelecem diferença significativa entre os grupos (GC e GH) são: idade e tempo de diabetes; sendo a população mais velha que sofre de hiperparatireoidismo, isso se explica pela história natural da DRC, depender dos anos de nefropatia para o maior acúmulo de toxinas e o hormona paratiroideia não é exceção; enquanto, a diferença significativa nos anos de diabetes corresponde: ao tempo de evolução da NDP e a ND; e aos níveis plasmáticos de PTH, este último é um marcador de dano e de evolução da DRC; o estudo considerou todos os estágios da DRC porque os autores descreveram um fenômeno não documentado; para estudos futuros, seria importante considerar cada estágio como um universo diferente.

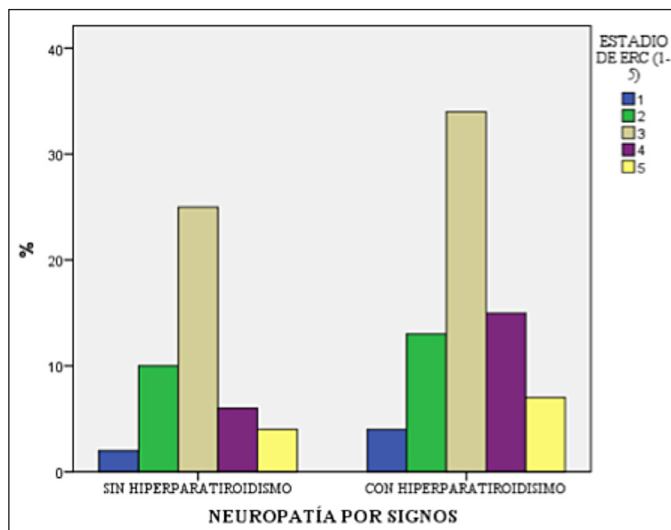


Figura 1. Distribuição dos 120 pacientes com DRC, segundo estágios de doença renal crônica e presença de neuropatia.

A prevalência de NDP varia entre 50% e 75%, de forma que se estima que em cada 100 pacientes com diabetes: 25% relatam sintomas de neuropatia, em 50% têm achados de neuropatia no exame físico e quase 90% apresentam sinais de envolvimento neuropático em testes neurofisiológicos, sendo assintomáticos.⁶ A especificidade e reprodutibilidade do MNSI aumentam se o exame físico for realizado por pessoas treinadas e pelo mesmo observador.²²⁻²⁸ 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 *gold standard*, são de difícil acesso em nosso meio, não são utilizadas rotineiramente; além disso, não fornecem o impacto subjetivo dos sintomas.^{6,29} Além de ser uma ferramenta comparável aos testes de eletrocondução, o MNSI analisa o impacto emocional entre sintomas e sinais de NDP,²⁹ útil para a elaboração de nosso estudo; por esse motivo, nosso desenho de pesquisa justificou o uso do MNSI sobre o VCN.

Nas nefropatias diabéticas com diferentes graus de DRC estudadas, foi identificada maior prevalência de NDP no HPS (83%), enquanto no GC a prevalência é duas vezes menor (38%), a prevalência neste último é inferior do que a relatada na literatura, talvez devido às características de menor tempo de DRC e idade.^{6,29}

A obesidade e a neuropatia diabética têm componentes de resistência à insulina.³⁰

A hipoalgesia térmica e a alodínia 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, a NDP e o HPS produzem neuropatia periférica; os resultados deste estudo mostram que a HPS pode aumentar os sinais de NDP, apesar de ser devido a diferentes fisiopatias, podem estar relacionados. A prevalência de NDP e neurotoxicidade de PTH em populações exclusivamente com ND ainda não foi correlacionada na evolução do NDP.^{31,33} 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 2 ou TFG menor que 50 mg/dL, assim a neurotoxicidade não é atribuível apenas à DM2, mas sim ao efeito de neurotoxinas urêmicas; É difícil situar o PTH como o único neurotóxico na DRC, o PTH é a neurotoxina com maior concentração na DRC, portanto é um forte indicador que representa o resto; o papel do cálcio mitocondrial e a alteração do cálcio-calmodulina são comuns no hiperparatireoidismo e na DM2.¹²⁻²⁰ Assim, pode-se argumentar que em

nosso centro há uma alta prevalência de NDP em pacientes com HPS estatisticamente diferente do GC ($p < 0,010$) e uma força de associação 8 vezes mais probabilidade de apresentar sinais de NDP em pacientes com HPS, do que na ausência de hiperparatireoidismo.

Os pontos críticos de nosso estudo foram: os sintomas não diferiram estatisticamente entre os grupos de nefropatias diabéticas; no entanto, a história de uso de pregabalina teve uma prevalência maior de GH; além de pacientes em estágios avançados de DRC, a diálise aumenta a depuração de neurotoxinas; isso pode ocultar sintomas de NDP; o tempo de evolução da DM2 para desenvolver neuropatia varia entre 10 a 25 anos,¹⁻⁵ esta variável teve uma diferença significativa entre os dois grupos que poderia ser um fator atribuível a uma maior prevalência de NDP no HPS, porém os dois grupos compartilham uma prevalência maior na categoria de 10 a 20 anos de DM2 igualmente.

O Equador, é um país localizado na linha equatorial e a cidade onde o estudo foi realizado está localizada a 2600 m acima do nível do mar, há a mesma sazonalidade climática e exposição solar 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 NDP; um ponto importante, no contexto da geografia.

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 NDP, a caracterização eletrofisiológica do NDP, a dificuldade de acesso e o alto custo desses estudos em nosso meio impedem que sejam aprovados pelos comitês de bioética dos hospitais do Equador. Como mencionamos anteriormente, as alterações nestes podem ser achados 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 NDP é clínico e não apenas eletrofisiológico.

O tipo de estudos de controle de casos tem muitas limitações, talvez a principal seja que eles não representam categoricamente um universo; mas é um desenho ideal para: propor novas hipóteses como a nossa, estudar várias etiologias simultaneamente como DM2 e HPS na produção de sinais de NDP, e em doenças de longa latência como DM2.

Conclusão

NDP 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 NDP detetados com o MNSI em diferentes graus de DRC. A história de uso de pregabalina e diálise era frequente na ND com HPS e poderia ocultar quadros de NDP dolorosa e sintomática, porém não mascarava sinais de NDP. O HPS tem forte associação com os estágios 4 e 5 da DRC, são esses que devem ser estudados no futuro. Ainda não há evidências de uma relação molecular direta entre HPS e NDP.

Ao monitorizar um doente com NDP e ND, deve-se procurar a neurotoxicidade do PTH. Finalmente, nossos resultados apoiam o tratamento do hiperparatireoidismo como parte do tratamento integral da NDP.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

Todos autores contribuíram substancialmente para a concepção ou desenho do trabalho; aquisição, análise e interpretação dos dados,

participaram na redação e revisão crítica do trabalho.

All authors contributed substantially to the conception or design of the work; acquisition, analysis and interpretation of data, participated in the writing and critical review of the work.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pela Comissão de Ética responsável e de acordo com a Declaração de Helsinquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

- 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;14:15-23.
- 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; 36:698-705.
- 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; 62:31-6.
- 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.
- 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: 54-62.
- Pou JM, Mallafre JM, Ortiz de Juana MA, Toll R, Rigla M. Fisiopatología y prevención de la nefropatía diabética. *Diabetologia*. 1994;9:21-4.
- Tzamaloukas AH, Agaba EI. Neurological manifestations of uraemia and chronic dialysis. *Niger J Med*. 2004;13:98-105.
- Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H, Diabetic neuropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42:87-105.
- Dulipsingh L, Zailskas S, Goldsby T, McInnis T, Marotta A, Assessment of pain and treatment satisfaction in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. *Conn Med*. 2013;77: 5-15.
- 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.
- Enfermedad renal crónica. Libros virtuales Intramed. [accedido 29 Dez 2013] Disponible em: http://www.intramed.net/sitios/librovirtual1/pdf/librovirtual1_23.pdf
- Klahr S, Slatopolsky E. Toxicity of parathyroid hormone in uremia. *Annu Rev Med*. 1986; 37:71-8.
- 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;195:2-7.
- Slatopolsky E, Martin K, Hruska K. Parathyroid hormone metabolism and its potential as a uremic toxin. *Am J Physiol - Renal Physiol*. 1980;239: 1-12.
- 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: 88-93.
- 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: 9-160.
- Sekiguchi F, Kawabata A; T-type calcium channels: functional regulation and implication in pain signaling. *J Pharmacol Sci*. 2013; 122:44-50.
- Ferhatovic L, Jelacic 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; 50:123-32.
- El Aklouk I, Basic Kes V, Basic-Jukic N, Brunetta B, Kes P. [Uremic polyneuropathy]. *Acta Med Croatica*. 2004; 58: 59-61.
- Bolton CF. Peripheral neuropathies associated with chronic renal failure. *Can J Neurol Sci*. 1980; 7: 89-96.
- 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;74:653-61. doi: 10.1590/0004-282X2016009422.
- Moghtaderi A, Bakhshpour A, Rashidi H. Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006; 108:81-145.
- 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;17:1281-9.
- Perkins BA, Bril V. Diabetic neuropathy: a review emphasizing diagnostic methods. *Clin Neurophysiol*. 2003;114:1167-75.
- Wu EO. Estimated prevalence of peripheral neuropathy and associated pain in adults with diabetes in France. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:42-67.
- Ugoya SO. Clinically diagnosed diabetic neuropathy: frequency, types and severity. *J Natl Med Assoc*. 2006;98: 6-43.
- 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: 16-45.
- Martin CL. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care*. 2006;29:4-25.
- Muntean C, Catalin B, Tudorica V, Mota M. Efficiency of Michigan Neuropathy Screening Instrument and Nerve Conduction Studies for Diagnosis of Diabetic Distal Symmetric Polyneuropathy Romanian J Diabetes Nutrition Metab Dis. 2016;23:55-65. doi: 10.1515/rjndmd-2016-0007.
- Torres C. Insuficiencia renal crónica. *Rev Méd Herediana*. 2003;14:sn1-sn8.
- 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: 1-14.
- Klein R, Klein BE, Moss SE. Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1996;124:5-90.