I.O.S.U.D. - Universitatea de Vest ”Vasile Goldiș” din Arad

ȘCOALA DOCTORALĂ MULTIDISCIPLINARĂ

Arad, 2024

REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

MARKERI PREDICTIVI ÎN EVOLUȚIA PICIORULUI DIABETIC

Doctorand: Ardelean Andrei

Coordonator științific: **Prof. Univ. Dr. Totolici Bogdan**

Departamentul: **Chirurgie Generală, Facultatea de Medicină, Universitatea de Vest „Vasile Goldiș" din Arad**

UNIVERSITATEA DE VEST
"VASILE GOLDIȘ"
din ARAD

PhD THESIS SUMMARY

PREDICTIVE MARKERS IN DIABETIC FOOT EVOLUTION

Doctoral Student: Ardelean Andrei

Scientific Coordinator: Prof. Univ. Dr. Totolici Bogdan

Department: General Surgery, Faculty of Medicine, "Vasile Goldiș" Western University of Arad

Cuprins

Capitol 1. Introducere……1

Capitol 2. Stadiul actual al cunoaşterii.....3

2.1. Piciorul diabetic – definiţie şi clasificări.....3

2.2. Epidemiologia ulcerului piciorului diabetic.....4

2.3. Strategii de prevenire şi gestionare.....5

2.4. Supravieţuirea pe termen lung.....5

Capitolul 3. Tratamentul piciorului diabetic.....6

PARTE SPECIALĂ

CAPITOLUL 4. INTRODUCERE PARTE SPECIALĂ.....7

CAPITOLUL 5. MARKERI INFLAMATORI AI PICIORUUI DIABETIC – CONTRIBUŢIE PERSONALĂ.....9

5.1. Introducere.....9

5.2. Metode.....9

5.3. Rezultate.....11

5.4. Discuţii.....16

CAPITOLUL 6. CONTRIBUŢIE PERSONALĂ - PROFILUL LIPIDIC PARADOXAL: INVESTIGAREA NIVELURILOR RIDICATE DE LIPIDE LA PACIENŢII CU DIABET ZAHARAT ŞI INFECŢII ALE ULCERELOR DE PICIOR.....18

6.1. Introducere.....18

6.2. Metode.....18

6.3. Rezultate.....19

6.4. Discuţii.....23

CAPITOLUL 7. CONTRIBUŢIE PERSONALĂ - STRATEGII PERSONALIZATE ŞI PREDICTIVE ÎN MANAGEMENTUL PREVENTIV ŞI TERAPEUTIC AL ULCERULUI PICIORULUI DIABETIC: POTENŢIALE ÎMBUNĂTĂŢIRI PRIN INTRODUCEREA INTELIGENŢEI ARTIFICIALE ŞI A TEHNOLOGIILOR PORTABILE 24

7.1. Introducere.....24

7.2. Metode.....25

7.3. Situaţia actuală.....25

7.4. Medicina participativă.....26

7.5. Factori de risc și aplicații de urmărire 26

7.6. Senzori pentru determinarea markerilor de predicție a apariției ulcerului piciorului diabetic 27

7.7. Inteligența artificială, medicina augmentată și învățarea automată (machine learning) 27

CAPITOLUL 8. CONTRIBUȚII PERSONALE: MARKERI INFLAMATORI CARE INFLUENȚEAZĂ RATELE DE MORTALITATE ÎN ULCERELE PICIORULUI DIABETIC - UN STUDIU PROSPECTIV.....28

8.1. Introducere.....28

8.2. Metode.....28

8.3. Rezultate.....29

8.4. Discuții.....31

CAPITOLUL 9. PROPUNERE PLAN DE URMĂRIRE ȘI INTEGRARE A DATELOR OBȚINUTE DIN STUDII.....32

CAPITOLUL 10. DISCUȚII GENERALE.....37

CAPITOLUL 11. CONCLUZII 38

Bibliografie.....40

Lista articole publicate in extenso.....42

Abrevieri utilizate în teză

Iată lista cu abrevierile găsite în documentul oferit:

AI - Inteligența Artificială

AM - Medicina Augmentată

apoE - apolipoproteina E

CI - Confidence Interval (Interval de Încredere)

DFU - Diabetic Foot Ulcers (Ulcere ale Piciorului Diabetic)

HbA1c - Hemoglobina Glicozilată

HDLc - HDL colesterol

IMC - Indicele de Masă Corporală

LDL - Low-Density Lipoprotein (Lipoproteine cu Densitate Mică)

OMS - Organizația Mondială a Sănătății

PCR - Proteina C Reactivă

RDW - Red Cell Distribution Width (Lățimea de Distribuție a Eritrocitelor)

SD - Standard Deviation (Deviație Standard)

VSH - Viteza de Sedimentare a Hematiilor

CAPITOLUL 1. INTRODUCERE

Complicațiile piciorului diabetic reprezintă o problemă semnificativă în cadrul diabetului zaharat, având consecințe grave asupra sănătății și calității vieții pacienților. Diabetul zaharat este o boală metabolică cronică caracterizată prin hiperglicemie prelungită, cauzată de un deficit de secreție a insulinei, rezistență la acțiunea acesteia sau o combinație a ambelor. Printre complicațiile pe termen lung ale diabetului zaharat, piciorul diabetic se remarcă prin gravitatea și frecvența sa, având un impact semnificativ asupra calității vieții pacienților și fiind asociat cu o morbiditate și mortalitate crescute.

Piciorul diabetic este definit de Organizația Mondială a Sănătății ca "infecția, ulcerația și/sau destrucția țesutului adânc asociată cu anomalii neurologice și diferite grade de boală vasculară periferică la nivelul extremităților inferioare". Ulcerele piciorului diabetic reprezintă o complicație severă a diabetului, care afectează o proporție semnificativă a populației diabetice la nivel global. Aceste ulcerații sunt cauzate de o combinație de factori, incluzând neuropatia diabetică periferică, arteriopatia periferică și traumele locale [1].

Incidența ulcerelor piciorului diabetic variază în funcție de regiune, fiind mai mare în țările cu venituri mici și medii, unde accesul la îngrijire medicală și gestionarea diabetului este adesea limitat. De exemplu, în Europa de Est și România, prevalența diabetului și a complicațiilor sale, inclusiv ulcerele de picior, reflectă tendința globală, cu o creștere a complicațiilor legate de diabet din cauza factorilor precum urbanizarea crescută, stilul de viață sedentar și schimbările alimentare.

Diagnosticarea și tratarea piciorului diabetic prezintă provocări semnificative. Examenul clinic riguros și utilizarea scorurilor de risc permit identificarea timpurie a pacienților cu risc crescut și implementarea măsurilor preventive necesare. Factorii de risc pentru dezvoltarea piciorului diabetic sunt multipli și includ neuropatia periferică, boala arterială periferică, deformările piciorului, istoricul de ulcerații sau amputații, controlul glicemiei, durata diabetului, fumatul precum și alții. Neuropatia periferică, care determină pierderea senzației protectoare, și boala arterială periferică, care afectează capacitatea de vindecare a rănilor, sunt cei mai importanți factori de risc pentru ulcerele de picior.

Tratamentul ulcerelor piciorului diabetic necesită o abordare multidisciplinară, care include examinări regulate ale picioarelor, educarea pacienţilor despre îngrijirea adecvată a picioarelor şi intervenţia promptă pentru condiţiile preulcerative. Inovaţiile în îngrijirea rănilor, cum ar fi utilizarea pansamentelor avansate, dispozitivele de descărcare a presiunii din teritoriul ulcerului şi terapiile noi, precum aplicarea factorilor de creştere, au demonstrat că îmbunătăţesc ratele de vindecare şi reduc complicaţiile. Dar ale lucruri se pot îmbunătăţi considerabil, cum ar fi prevenţia activă, identificarea precoce a factorilor de risc, analiza populaţională a pacienţilor cu diabet zaharat pentru a identifica aceste variabile.

Rezultatele pe termen lung și importanța căutării de factori de risc.

Rezultatele pe termen lung ale ulcerelor piciorului diabetic sunt deseori proaste, cu rate de mortalitate alarmant de ridicate. De exemplu, rata de mortalitate la cinci ani pentru pacienții cu ulcere de picior diabetic este între 30% și 50%, depășind chiar și rata de mortalitate a multor tipuri de cancer [2].

Identificarea factorilor de risc uşor detectabili, precum pentraxina 3, apolipoproteinele și markerii de inflamație, este esențială pentru posibila prevenire sau pentru îmbunătățirea și precocitatea diagnosticului și tratamentului piciorului diabetic infectat. Markerii inflamatori sistemici, cum ar fi raportul neutrofilelor cu limfocitele, leucocitele în număr absolut, viteza de sedimentare a hematiilor, proteina C reactivă și procalcitonina, sunt esențiali pentru evaluarea severității acestei afecțiuni și a prognosticului pacienților, atât prognosticul funcțional, cât și cel vital.

Importanța Inteligenței Artificiale și a senzorilor portabili.

Tehnologiile avansate, cum ar fi Inteligența Artificială și senzorii, au potențialul de a transforma prevenirea și gestionarea piciorului diabetic. Analizele predictive bazate pe Inteligența Artificială sunt folosite pentru a analiza seturi mari de date din dosarele medicale electronice și dispozitivele portabile, identificând tipare care pot prezice dezvoltarea ulcerelor piciorului diabetic. Algoritmii de învățare automată pot detecta semne subtile ale deteriorării țesuturilor și pot genera avertismente timpurii, permițând intervenții prompte și prevenind astfel ulcerațiile severe. Cu aceste tehnologii se pot identifica markeri precoce sau se pot studia noi tipuri de markeri predictivi pentru apariția ulcerului piciorului diabetic.

Dispozitivele portabile, cum ar fi monitoarele continue ale glicemiei, tălpile inteligente și senzorii de temperatură, joacă un rol esențial în monitorizarea în timp real a sănătății piciorului diabetic. Aceste dispozitive colectează date despre nivelurile de glucoză din sânge, presiunea aplicată pe diferite zone ale piciorului și variațiile de temperatură, care pot indica inflamații sau infecții. Datele sunt transmise în timp real către pacienți și furnizorii de servicii medicale, permițând ajustări imediate ale tratamentului și intervenții preventive.

Importanța bazelor de date în identificarea pacienților la risc

Bazele de date mari, colectate din dosarele medicale electronice și dispozitivele portabile, permit analiza detaliată a factorilor de risc și identificarea pacienților cu risc ridicat de ulcere piciorului diabetic. Aceste date pot fi folosite pentru a dezvolta evaluări de risc mai precise și pentru a adapta intervențiile la nevoile individuale ale fiecărui pacient. De exemplu, pacienții își pot introduce datele de sănătate într-o aplicație, pot primi feedback și instrucțiuni și apoi pot vedea îmbunătățiri în datele lor după implementarea recomandărilor. Acest ciclu de feedback pozitiv poate motiva pacienții să continue să utilizeze aplicația și să adere la instrucțiuni, îmbunătățind astfel implicarea și rezultatele lor de sănătate.

CAPITOLUL 2: STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

2.1. Piciorul diabetic – definiție și clasificări.

Diabetul zaharat este o afecțiune metabolică cronică caracterizată prin prezența constantă a unor niveluri ridicate de glucoză în sânge, determinate de un deficit de secreție a insulinei, de rezistența organismului la acțiunea insulinei sau de o combinație a ambelor mecanisme. Printre complicațiile pe termen lung ale acestei afecțiuni, piciorul diabetic se remarcă drept una dintre cele mai severe și frecvente, având un impact profund asupra calității vieții pacienților și fiind asociat cu rate crescute de morbiditate și mortalitate [3].

Definiție - Piciorul diabetic este un termen general care descrie diverse afecțiuni ale piciorului la pacienții cu diabet zaharat. Aceste afecțiuni includ ulcerații, infecții și gangrene, toate fiind legate de neuropatia diabetică periferică, arteriopatia periferică și traumele locale. Potrivit Organizației Mondiale a Sănătății [OMS], piciorul diabetic este definit ca "infecția,

ulceraţia şi/sau distrucţia ţesutului adânc asociată cu anomalii neurologice şi diferite grade de boală vasculară periferică la nivelul extremităţilor inferioare" [1].

2.2. Epidemiologia ulcerului piciorului diabetic

Ulcerul de picior diabetic reprezintă o complicaţie semnificativă a diabetului zaharat, afectând o proporţie considerabilă din populaţia globală diabetică. Ulcerele de picior diabetic sunt definite ca leziuni care penetrează epidermul şi cel puţin o parte din derm la persoanele cu diabet, conducând la rate ridicate de morbiditate şi mortalitate.

Prevalenţa Globală şi Regională

Prevalenţa globală a diabetului este în creştere alarmantă, Federaţia Internaţională de Diabet estimând că aproximativ 537 de milioane de adulţi din întreaga lume trăiau cu diabet în 2021. Dintre aceştia, între 19% şi 34% sunt aşteptaţi să dezvolte ulcere de picior diabetic în timpul vieţii. Incidenţa ulcerelor de picior diabetic variază în funcţie de regiune, cu rate mai mari de prevalenţă observate în ţările cu venituri mici şi medii, unde accesul la îngrijire medicală şi gestionarea diabetului este adesea limitat [4].

În Europa de Est şi România, prevalenţa diabetului şi a complicaţiilor sale, inclusiv ulcerele de picior diabetic, reflectă tendinţa globală. Europa de Est a înregistrat o creştere a complicaţiilor legate de diabet din cauza unor factori precum urbanizarea crescută, stilul de viaţă sedentar şi schimbările alimentare. România, în special, a raportat o incidenţă semnificativă a ulcerelor de picior diabetic în rândul populaţiei diabetice, ceea ce subliniază necesitatea urgentă de strategii eficiente de gestionare şi prevenire în această regiune [5].

Etiologie şi Factori de Risc.

Ulcerele de picior diabetic rezultă, de obicei, dintr-o combinaţie de neuropatie periferică şi boală arterială periferică. Neuropatia periferică, care afectează până la 50% dintre persoanele cu diabet, duce la pierderea senzaţiei protectoare de durere, crescând astfel riscul de răni neobservate care pot progresa către ulcere. Boala arterială periferică, care afectează fluxul sanguin, complică şi mai mult vindecarea ulcerului şi creşte riscul de infecţie şi amputaţie. Interacţiunea acestor condiţii rezultă în trei tipuri principale de ulcere de picior diabetic: ulcere neuropatice, ischemice şi neuroischemice, fiecare având caracteristici clinice şi provocări distincte [16].

Trauma minoră repetitivă, adesea exacerbată de încălțămintea nepotrivită și anomalii de mers, este un factor precipitant comun pentru ulcerele de picior diabetic. Diformitățile structurale, cum ar fi artropatia Charcot, cresc semnificativ riscul [6]. În România și regiuni similare, factorii socio-economici, accesul limitat la îngrijire specializată și lipsa de conștientizare contribuie la o incidență mai mare a ulcerelor de picior diabetic și la rezultate mai slabe în prevenția și tratamentul lor [7].

2.3. Strategii de prevenire și gestionare

Gestionarea eficientă a ulcerelor de picior diabetic necesită o abordare multidisciplinară care implică examinări regulate ale picioarelor, educarea pacienților în ceea ce privește îngrijirea corectă a picioarelor și intervenții prompte pentru condițiile preulcerative. Prevenția activă rămâne cea mai eficientă metodă de apărare. Prevenția ulcerelor diabetice ale piciorului este o măsură multifețetată care nu a fost exploatată încă îndeajuns.

În România și regiuni similare, îmbunătățirea accesului la servicii de îngrijire a piciorului diabetic, îmbunătățirea infrastructurii de sănătate și creșterea conștientizării publicului sunt pași esențiali pentru reducerea incidenței și impactului ulcerelor de picior diabetic. Eforturile comune de colaborare care implică profesioniștii din domeniul sănătății, factorii de decizie politică și grupurile de suport pentru pacienți pot conduce la îmbunătățiri semnificative în prevenirea și gestionarea acestei condiții debilitante [8].

2.4. Supraviețuirea pe termen lung

Mortalitatea în rândul pacienților cu ulcere de picior diabetic este alarmant de ridicată. Conform studiilor lui Armstrong și colegilor săi, rata de mortalitate la cinci ani pentru pacienții cu ulcere de picior diabetic este între 30% și 50%, depășind chiar și rata de mortalitate a multor tipuri de cancer. Aceste cifre sunt confirmate de alte cercetări care arată că pacienții cu ulcere de picior diabetic au o supraviețuire redusă din cauza complicațiilor asociate, cum ar fi infecțiile severe, sepsisul și comorbiditățile cardiovasculare și renale [2].

Costurile Umane și Sociale

Impactul uman și social al ulcerelor de picior diabetic este profund și de lungă durată. Pacienții cu ulcere de picior diabetic suferă adesea de dureri cronice, mobilitate redusă și infecții frecvente, care necesită intervenții medicale repetate. Amputațiile sunt o consecință comună a

ulcerelor de picior diabetic, afectând aproximativ 20% dintre pacienţi. Amputaţiile duc la pierderea capacităţii de muncă, dependenţă de îngrijirea medicală şi socială, şi reducerea drastică a calităţii vieţii [6].

Date Statistice şi Perspective Globale

Societatea Internaţională de Diabet subliniază necesitatea urgentă de a aborda problema piciorului diabetic prin politici şi intervenţii eficiente. Studiile arată că piciorul diabetic este responsabil pentru până la 85% din toate amputările non-traumatice efectuate anual în întreaga lume. În fiecare an, aproximativ 1 milion de amputări sunt realizate la pacienţii diabetici, ceea ce echivalează cu una la fiecare 30 de secunde. Într-un context global, aceste cifre subliniază necesitatea unor strategii integrate pentru prevenirea şi gestionarea piciorului diabetic. Implementarea programelor de educaţie pentru pacienţi, screening-ul periodic şi îngrijirea specializată sunt esenţiale pentru reducerea incidenţei şi gravităţii ulcerelor de picior diabetic [9].

Problema piciorului diabetic reprezintă o provocare majoră la nivel global, cu consecinţe severe asupra pacienţilor, sistemelor de sănătate şi societăţii în general. Prevalenţa ridicată a diabetului şi a complicaţiilor sale, împreună cu costurile economice, umane şi sociale semnificative, subliniază necesitatea unor strategii eficiente de prevenire, educaţie şi tratament [10].

CAPITOLUL 3. TRATAMENTUL PICIORULUI DIABETIC

Tratamentul adecvat joacă un rol crucial în reducerea semnificativă a morbidităţii şi mortalităţii asociate acestei afecţiuni. Intervenţiile terapeutice pentru piciorul diabetic includ o combinaţie de măsuri, cum ar fi controlul riguros al glicemiei, antibioterapia pentru combaterea infecţiilor, debridarea chirurgicală pentru îndepărtarea ţesutului necrotic şi utilizarea tehnologiilor avansate pentru vindecarea plăgilor. Controlul glicemiei este esenţial pentru a preveni complicaţiile diabetului care pot duce la ulceraţii ale piciorului. Menţinerea unui nivel optim al zahărului din sânge ajută la prevenirea deteriorării nervilor şi vaselor de sânge, care stau la baza dezvoltării neuropatiei şi a bolii arteriale periferice, condiţii ce contribuie la formarea ulcerelor. Antibioterapia este esenţială în cazul infecţiilor moderate şi severe ale piciorului diabetic. Aceasta vizează eliminarea bacteriilor patogene, inclusiv a celor rezistente,

și prevenirea răspândirii infecției. Antibioticele sunt selectate în funcție de rezultatele culturilor bacteriene și de sensibilitatea microorganismelor, asigurând astfel un tratament eficient și reducând riscul de dezvoltare a rezistenței la antibiotice [10].

Debridarea chirurgicală reprezintă o intervenție esențială pentru îndepărtarea țesutului mort și pentru prevenirea progresiei infecțiilor. Aceasta facilitează drenajul și vindecarea rănilor, reducând riscul de gangrenă și amputare. În cazurile mai avansate, se poate recurge la amputație parțială sau totală pentru a salva viața pacientului și a preveni complicații sistemice grave, cum ar fi sepsisul.

Prin combinarea acestor intervenții și adoptarea unei abordări multidisciplinare, tratamentul precoce al piciorului diabetic poate preveni complicațiile grave și poate îmbunătăți semnificativ prognosticul și calitatea vieții pacienților.

PARTEA SPECIALĂ

CAPITOLUL 4. IPOTEZA DE LUCRU

Identificarea unor noi factori de risc pentru ulcerele piciorului diabetic este esențială pentru dezvoltarea unor strategii mai eficiente de prevenire și tratament [11]. Acestea includ cercetări asupra rolului apolipoproteinelor și a markerilor inflamatori în dezvoltarea neuropatiei periferice diabetice și a ulcerelor piciorului. De exemplu, apolipoproteina E [apoE] este implicată în transportul colesterolului și al altor lipide către neuroni, având un rol important în menținerea integrității membranelor celulare și în repararea leziunilor nervoase. Studiile au arătat că pacienții cu alela ε4 a apoE prezintă un risc crescut de a dezvolta neuropatie periferică diabetică, ceea ce subliniază importanța monitorizării și gestionării dislipidemiei la pacienții diabetici.

Obiectivele Studiului

Obiectivele acestui studiu se concentrează pe îmbunătățirea managementului și prevenției ulcerelor piciorului diabetic prin integrarea tehnologiilor avansate și identificarea unor noi factorilor de risc care să fie mai ușor detectabili. Studiul a urmărit să atingă următoarele obiective principale:

1. Identificarea și monitorizarea factorilor de risc inflamatori și lipidici în piciorul diabetic.

- Un obiectiv principal al studiului a fost investigarea rolului markerilor inflamatori, precum pentraxina 3, apolipoproteinele și alți markeri de inflamație în dezvoltarea și progresia ulcerelor piciorului diabetic. Studiul și-a propus să determine modul în care acești markeri pot fi utilizați pentru a identifica pacienții cu risc crescut și pentru a dezvolta strategii de prevenție personalizate, subliniind importanța monitorizării acestor parametri pentru a îmbunătăți prognosticul pacienților cu picior diabetic.

2. Integrarea Inteligenței Artificiale în predicția și prevenția ulcerelor piciorului diabetic

- Un alt obiectiv esențial a fost evaluarea aplicabilității Inteligenței Artificiale în predicția dezvoltării ulcerelor piciorului diabetic. Algoritmii de învățare automată pot fi utilizați pentru a analiza seturi mari de date din dosarele medicale electronice și dispozitivele portabile, cu scopul de a identifica tipare predictive, evidențiind potențialul Inteligenței Artificiale de a oferi avertismente timpurii și de a preveni astfel ulcerațiile severe.

3. Dezvoltarea și utilizarea tehnologiilor portabile pentru monitorizarea sănătății piciorului diabetic

- Un alt obiectiv al studiului a fost evaluarea eficienței tehnologiilor portabile, cum ar fi monitoarele continue ale glicemiei, tălpile inteligente și senzorii de temperatură, în monitorizarea și prevenirea ulcerelor piciorului diabetic. Aceste dispozitive oferă date în timp real despre nivelurile de glucoză din sânge, presiunea aplicată pe diferite zone ale piciorului și variațiile de temperatură, permițând intervenții prompte și ajustări ale tratamentului. Studiul meu și-a propus să demonstreze cum tehnologiile portabile pot reduce incidența ulcerelor piciorului diabetic și pot îmbunătăți rezultatele pacienților.

4. Transformarea pacientului diabetic într-un "android" cu gadgeturi și aplicații smart

- Un obiectiv mai larg al studiului a fost investigarea modului în care integrarea aplicațiilor mobile și a platformelor de telemedicină poate transforma gestionarea diabetului. Studiul a urmărit să demonstreze cum utilizarea acestor tehnologii poate oferi educație, suport și ghidare în timp real pentru pacienți, facilitând monitorizarea continuă și ajustarea tratamentului.

5. Îmbunătățirea calității vieții pacienților cu diabet prin management proactiv și personalizat

- Un obiectiv fundamental a fost îmbunătățirea calității vieții pacienților cu diabet prin adoptarea unei abordări proactive și personalizată în gestionarea piciorului diabetic. Studiul a evaluat modul în care tehnologiile avansate pot contribui la dezvoltarea unor planuri de îngrijire personalizate, reducând astfel incidența și severitatea ulcerelor piciorului diabetic. Prin utilizarea Inteligenței Artificiale, tehnologiilor portabile și aplicațiilor mobile, studiul a demonstrat că pacienții pot naviga mai eficient în lumea complicațiilor diabetului, îmbunătățindu-și în același timp implicarea și aderența la planul de tratament.

Aceste obiective, realizate prin integrarea tehnologiilor avansate și a unor noi metode de monitorizare și predicție, contribuie la o mai bună înțelegere și gestionare a piciorului diabetic, având potențialul de a revoluționa modul în care această complicație a diabetului este abordată în practica medicală.

CAPITOLUL 5. MARKERI INFLAMATORI AI PICIORUUI DIABETIC – CONTRIBUȚIE PERSONALĂ - PENTRAXIN-3 ȘI ALȚI MARKERI INFLAMATORI PENTRU DIAGNOSTICUL ULCERULUI DE PICIOR DIABETIC INFECTAT. UN STUDIU PROSPECTIV

5.1. OBIECTIVE

Obiectivul principal al acestui studiu a fost evaluarea pentraxinei-3 ca biomarker al infecției ulcerului de picior diabetic, al prognosticului nivelului de amputație a membrelor și al supraviețuirii pacienților. Obiectivele secundare au fost evaluarea și compararea altor markeri: leucocitele, proteina C reactivă, viteza de sedimentare a eritrocitelor, procalcitonina, hemoglobina glicozilată, hemoglobina și durata diabetului în prognosticul ulcerului de picior diabetic.

5.2. Metode

Acesta a fost un studiu prospectiv unicentric la Spitalul de Urgență Județean Arad între martie 2020 și martie 2022. Pacienții au fost recrutați, informați despre natura studiului nostru și au semnat un consimțământ informat înainte de includerea în studiu. Au fost formate trei grupuri de pacienți: grupul A – 90 de pacienți cu infecție a ulcerului de picior diabetic, grupul B

– 30 de pacienţi cu ulcer de picior diabetic, dar fără infecţie, şi grupul C – 25 de subiecţi de control sănătoşi, fără boală inflamatorie acută sau cronică, potriviţi ca vârstă şi sex cu celelalte două grupuri. Pacienţii cu infecţie a ulcerului de picior diabetic au fost internaţi în unitatea noastră pe baza practicii generale a sistemului nostru de sănătate. A fost utilizat sistemul de clasificare pentru definirea prezenţei şi severităţii unei infecţii a piciorului la o persoană cu diabet propus de Grupul Internaţional de Lucru pentru Piciorul Diabetic în 2019 [7]. Grupul A a fost analizat ulterior pe subgrupuri cu pacienţi vindecaţi, pacienţi care au necesitat alte proceduri şi pacienţi decedaţi.

Procedurile chirurgicale utilizate au fost clasificate astfel: 1 – debridare chirurgicală a ţesutului moale fără amputaţia osului; 2 – amputaţia degetelor; 3 – amputaţia transmetatarsiană; 4 – amputaţia mediotarsiană; 5 – amputaţia transtibială [sub genunchi]; 6 – amputaţia transfemurală [deasupra genunchiului] [11]. Criterii de includere:

1. Vârstă peste 18 ani

2. Capacitatea de a înţelege şi semna un consimţământ informat

3. Consimţământ informat semnat

4. Infecţie primară a ulcerului de picior diabetic cu prezentare iniţială la spitalul nostru fără terapie chirurgicală sau antibiotică anterioară

5. Infecţie a ulcerului de picior diabetic uşoară sau moderată conform clasificării Grupului Internaţional de Lucru pentru Piciorul Diabetic

6. Cultură microbiologică pozitivă a plăgii.

Criterii de excludere

1. Alte infecţii

2. Deces din cauza Covid-19 în perioada studiului sau în timpul urmăririi

3. Alte boli inflamatorii sau infecţioase concomitente pentru grupul de control

4. Malignitate descoperită înainte sau în timpul perioadei de studiu

5. Pierdere de la vizita de urmărirea de la şase luni

6. Indicație pentru proceduri reconstructive vasculare majore.

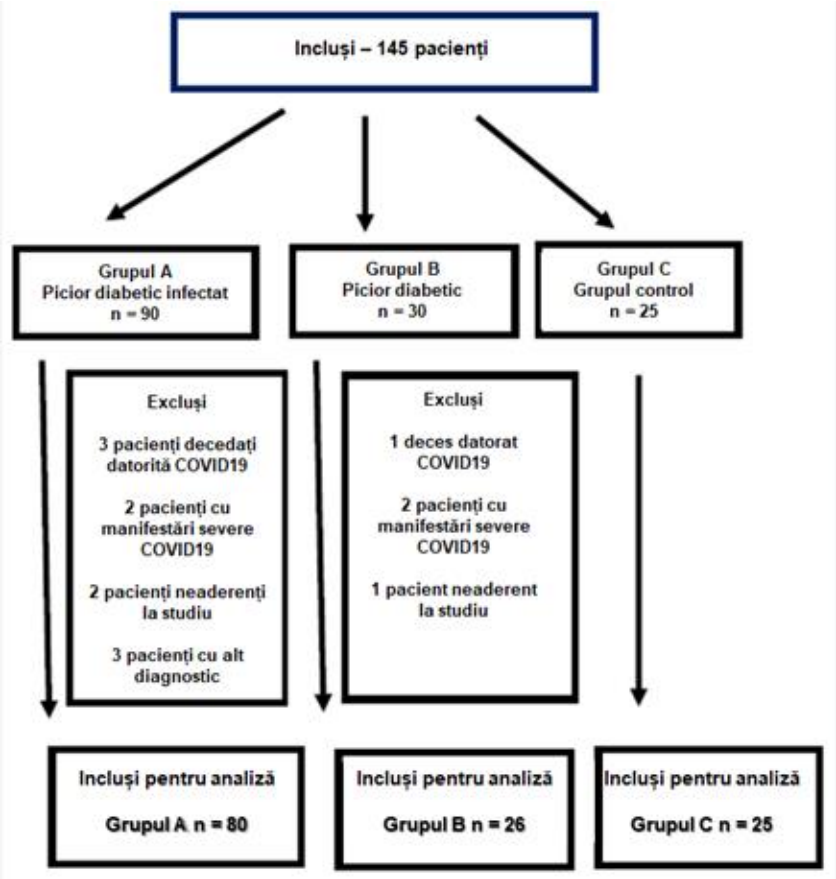
Urmărirea pacienților din studiu

Ultima vizită de follow-up a fost la șase luni după internarea inițială și a constat într-o vizită la clinica noastră ambulatorie. Dacă pacienții s-au prezentat la spitalul nostru în această perioadă, aceste vizite sau re-internări au fost înregistrate de asemenea. Decesele au fost înregistrate folosind registrul local al deceselor. Dacă au fost și alte intervenții chirurgicale sau proceduri acestea au fost înregistrate de asemenea la vizita de la șase luni.

5.3. Rezultate

Au fost incluși în studiu 145 de pacienți, 90 cu infecție a ulcerului de picior diabetic, 30 cu ulcer de picior diabetic și 25 de pacienți sănătoși ca și grup de control. Figura 1 prezintă diagrama de flux a includerii și excluderii pacienților în studiu.

Figura 1. Flow-chart al includerii și excluderii pacienților din studiu



Comparând, am găsit diferenţe între cele trei grupuri în ceea ce priveşte mai mulţi markeri inflamatori.

Tabel I. Compararea datelor demografice şi a markerilor inflamatori între cele trei grupuri.

Variabile/Grup	**A (*n = 80*)**	**B (*n = 26*)**	**C (*n = 25*)**	**Valoarea *p***
Vârsta (ani)	64,35 ± 10,38	60 ± 12,16	58 ± 14,11	0,785
Sex masculin (%)	67,50	53,84	60	0,508
Mediul urban (%)	38,80	44,00	34,80	0,734
Leucocite (nr x 10^9/L)	15,66 ± 6,01	10,69 ± 6,47	7,54 ± 3,31	0,05
VSH (mm/h)	61,80 ± 21,36	26,96 ± 19,48	16 ± 16,37	0,001
Fibrinogen (mg/dL)	652,69 ± 190,05	442,39 ± 152,16	336,28 ± 120,46	0,086
PCR (mg/dL)	114,25 ± 100,34	33,34 ± 81,77	3,25 ± 7,47	0,001
Procalcitonina (ng/mL)	0,71 ± 0,59	0,19 ± 0,53	0,04 ± 0,02	0,006
Pentraxin-3 (pg/mL)	3262,26 ± 1624,89	1975,22 ± 853,98	1149,61 ± 481,73	0,003
HbA1c (%)	8,64 ± 2,89	9,25 ± 2,51	5,36 ± 0,26	0,001
Hemoglobina (g/dL)	11,22 ± 2,15	13,5 ± 2,21	14,13 ± 1,66	0,001
Trombocite (nr x 10^9/L)	356,04 ± 143,32	251,30 ± 84,74	240,16 ± 51,36	0,840

Analizând două subgrupuri ale grupului A cu infecţie a ulcerului de picior diabetic bazate pe nivelul intervenţiei chirurgicale – grupul A distal [n=63] la gleznă, inclusiv debridarea degetelor sau amputaţia piciorului, sau grupul A amputaţie proximală [n=17] la gleznă, am găsit următoarele date (Tabel III).

Tabel II. Diferențierea între grupul A (picior diabetic infectat) și grupul B (picior diabetic) conform markerilor inflamatori.

Variabile	**Valoare cutoff**	**AUROC**	**Valoare *p***	**Se**	**Sp**	**VPP**	**VPN**	**RP+**	**RP-**
Fibrinogen (mg/dL)	>529	0.87 (0.78–0.92)	<0,0001	85	87	95,8	63,6	6,8	0,10
HbA1c (%)	<8,7	0.5(0.4–0.6)	0,8	55	54,2	79	26,5	1,2	0,30
Hemoglobina (g/dL)	<13,2	0.73 (0.6–0.8)	0,0002	80	62,5	87,7	48,4	2,13	0,30
Leucocite (nr x 10^9/L)	>9,64	0.79 (0.7–0.8)	<0,0001	87,5	62,5	88,6	60	2,33	0,20
PCR (mg/dL)	>22,6	0.89 (0.8–0.9)	<0,0001	95,5	83,3	95,1	89,6	5,85	0,03
Pentraxin-3 (pg/mL)	>2372	0.62 (0.54–0.65)	0,47	82,4	45,8	84,0	81,2	1,85	0,50
Procalcitonina (ng/mL)	>0,28	0.91 (0.5–0.7)	<0,0001	93,7	83,3	94,9	80	5,63	0,07
VSH (mm/h)	>46	0.85 (0.7–0.9)	<0,0001	83,7	83,3	94,4	60,6	5,03	0,20

Tabel III. Comparaţie între amputaţia distală versus proximală la pacienţii din grupul A.

Variabile/Grupuri	**A – Distal (*n* = 63)**	**B – Proximal (*n* = 17)**	**Valoarea *p***
Vârsta (ani)	63,76 ± 10,40	66,53 ± 10,30	0,332
Sex masculin (%)	68,30	64,70	0,785
Mediul urban (%)	38,10	41,20	0,820
Durata spitalizării (zile)	8 (3-32)	10 (3-26)	0,001
Leucocite (nr x 10^9/L)	14,78 ± 5,57	18,92 ± 6,63	0,011
PCR (mg/dL)	105,77 ± 105,80	145,64 ± 70,73	0,147
Procalcitonina (ng/mL)	0,69 ± 0,37	0,98 ± 0,54	0,339
Pentraxin-3 (pg/mL)	4372,02 ± 1650,29	2855,51 ± 1503,25	0,247
HbA1c (%)	9,00 ± 2,78	7,28 ± 2,96	0,028
Istoric de diabet (%) <5 ani 5-10 ani >10 ani	 23,80 38,10 38,10	 23,50 17,60 58,80	0,338
Control la 6 luni Vindecat Alte amputaţii Deces	 55,60 31,70 12,70	 76,50 11,80 11,80	0,090

Compararea altor trei subgrupuri ale grupului A: supravieţuitori fără alte amputaţii până la urmărirea finală, supravieţuitori cu alte amputaţii la şase luni şi pacienţi decedaţi.

Tabel IV. Comparație între cele 3 subgrupuri ale grupului A: supraviețuitorii vindecați, supraviețuitorii care au necesitat altă amputație la 6 luni și pacienții decedați.

Variabile/Grupe	**Supraviețuitori vindecați (*n* = 48)**	**Supraviețuitori cu o nouă amputație (*n* = 22)**	**Decese (*n* = 10)**	**Valoare a *p***
Vârsta (ani)	64,79 ± 11,41	63,59 ± 7,74	63,90 ± 11,10	0,820
Sex masculin (%)	66,70	77,30	50,00	0,327
Mediul urban (%)	39,60	40,90	30,00	0,578
Intervenții chirurgicale (%) 1 2 3 4 5 6	 10,40 52,10 8,3 2,10 12,50 12,50 2,10	 18,20 54,50 13,60 4,50 9,10 0 0	 20,00 10,00 10,00 40,00 0 10,00 10,00	0,332
Durata spitalizării (zile)	8 (3-26)	7 (3-23)	8 (3-32)	0,003
Leucocite (nr x 10^9/L)	15,34 ± 5,78	16,08 ± 6,03	16,26 ± 7,50	0,664
VSH (mm/h)	62,33 ± 19,98	56,45 ± 24,90	71,00 ± 17,59	0,209
Fibrinogen (mg/dL)	640,04 ± 233,31	678,05 ± 136,31	657,60 ± 133,14	0,819
PCR (ng/mL)	111,20 ± 109,58	100,32 ± 85,79	159,52 ± 75,44	0,190
Procalcitonina (ng/mL)	0,40 ± 0,68	0,23 ± 0,26	1,02 ± 0,89	0,015
Pentraxin-3 (pg/mL)	2283,30 ± 1647,39	3029,43 ± 1981,56	4113,60 ± 1812,38	0,047

HbA1c (%)	8,12 ± 2,95	8,92 ± 2,38	10,48 ± 3,04	0,026
Istoric de diabet (%) <5 ani 5-10 ani >10 ani	29,20 29,20 41,70	22,70 36,40 40,90	0 50,00 50,00	0,182

5.4. Discuţii

Acest studiu s-a concentrat pe rolul diferiţilor markeri inflamatori în predicţia rezultatelor pentru pacienţii cu ulcere de picior diabetic (DFU), în special în cazurile de infecţie. Pentraxina-3 a fost identificată ca un predictor semnificativ al mortalităţii şi al necesităţii de reoperaţie la pacienţii cu DFU infectate. Deşi nivelurile de Pentraxin-3 au fost mai ridicate la pacienţii cu DFU infectate comparativ cu cei cu DFU neinfectate şi subiecţii sănătoşi, specificitatea sa a fost mai scăzută, probabil din cauza asocierii sale cu bolile vasculare şi sindromul metabolic, frecvente la pacienţii diabetici.

Viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH) s-a dovedit a fi un marker util în diferenţierea între DFU infectate şi neinfectate, având o sensibilitate şi specificitate bune. Fibrinogenul a demonstrat, de asemenea, o sensibilitate şi specificitate ridicate în diferenţierea DFU infectate, nivelurile sale fiind deosebit de indicative pentru necesitatea amputaţiei. Proteina C reactivă (PCR) a fost confirmată ca un marker inflamator de încredere, consistent cu rezultatele din alte studii, fiind deosebit de utilă în identificarea severităţii infecţiei.

Procalcitonina a ieşit în evidenţă ca cel mai precis marker pentru diferenţierea între DFU infectate şi neinfectate, având o sensibilitate şi specificitate ridicate, ceea ce o face valoroasă pentru ghidarea deciziilor de tratament. Studiul a subliniat, de asemenea, că prezenţa unui ulcer diabetic la picior este un factor de risc independent pentru mortalitate, cu un procent semnificativ de decese legate de infecţii.

Studiul a recunoscut posibile surse de eroare, cum ar fi impactul pandemiei de COVID-19 asupra markerilor inflamatori şi momentul recoltării probelor în raport cu debutul bolii. Cu

toate acestea, s-a subliniat importanţa Pentraxinei-3 în predicţia rezultatelor pe termen lung, cum ar fi mortalitatea.

Acest studiu s-a concentrat pe rolul diferiţilor markeri inflamatori în predicţia rezultatelor pentru pacienţii cu ulcere de picior diabetic (DFU), în special în cazurile de infecţie. Pentraxina-3 a fost identificată ca un predictor semnificativ al mortalităţii şi al necesităţii de reoperaţie la pacienţii cu DFU infectate. Deşi nivelurile de Pentraxin-3 au fost mai ridicate la pacienţii cu DFU infectate comparativ cu cei cu DFU neinfectate şi subiecţii sănătoşi, specificitatea sa a fost mai scăzută, probabil din cauza asocierii sale cu bolile vasculare şi sindromul metabolic, frecvente la pacienţii diabetici.

Viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH) s-a dovedit a fi un marker util în diferenţierea între DFU infectate şi neinfectate, având o sensibilitate şi specificitate bune. Fibrinogenul a demonstrat, de asemenea, o sensibilitate şi specificitate ridicate în diferenţierea DFU infectate, nivelurile sale fiind deosebit de indicative pentru necesitatea amputaţiei. Proteina C reactivă (PCR) a fost confirmată ca un marker inflamator de încredere, consistent cu rezultatele din alte studii, fiind deosebit de utilă în identificarea severităţii infecţiei.

Procalcitonina a ieșit în evidenţă ca cel mai precis marker pentru diferenţierea între DFU infectate şi neinfectate, având o sensibilitate şi specificitate ridicate, ceea ce o face valoroasă pentru ghidarea deciziilor de tratament. Studiul a subliniat, de asemenea, că prezenţa unui ulcer diabetic la picior este un factor de risc independent pentru mortalitate, cu un procent semnificativ de decese legate de infecţii.

Studiul a recunoscut posibile surse de eroare, cum ar fi impactul pandemiei de COVID-19 asupra markerilor inflamatori şi momentul recoltării probelor în raport cu debutul bolii. Cu toate acestea, s-a subliniat importanţa Pentraxinei-3 în predicţia rezultatelor pe termen lung, cum ar fi mortalitatea.

CAPITOLUL 6. CONTRIBUȚIE PERSONALĂ - PROFILUL LIPIDIC PARADOXAL: INVESTIGAREA NIVELURILOR RIDICATE DE LIPIDE LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT ȘI INFECȚII ALE ULCERELOR DE PICIOR.

6.1. Introducere

Obiectivul acestui studiu a fost caracterizarea profilurilor lipidice ale pacienților cu diabet zaharat și ulcere de picior diabetic infectate, comparându-i cu pacienți cu diabet zaharat fără ulcere de picior și cu un grup de subiecți sănătoși. Obiectivele secundare au fost evaluarea nivelurilor de ApoE în aceste grupuri și compararea profilurilor lipidice în cadrul subgrupurilor de ulcere de picior diabetic infectate.

6.2. Metode

O investigație prospectivă unicentrică a fost realizată la Spitalul Județean de Urgență Arad între martie 2020 și martie 2022. Participanții au fost informați despre intenția studiului și și-au dat consimțământul informat înainte de a se alătura. Au fost stabilite trei grupuri distincte de pacienți: Grupul A a cuprins 90 de indivizi cu ulcere de picior diabetic infectate; Grupul B a avut 40 de indivizi cu diabet zaharat, dar fără ulcere de picior; iar Grupul C a fost un grup de referință format din 30 de indivizi sănătoși fără afecțiuni inflamatorii, potriviți ca vârstă și sex cu grupurile anterioare, selectați din rândul celor care au venit la spital pentru diverse vizite regulate necesare profesiilor lor. Ghidurile Grupului Internațional de Lucru pentru Piciorul Diabetic din 2019 au fost utilizate pentru a clasifica pacienții cu ulcere de picior diabetic infectate [59]. Grupul A a fost ulterior divizat pe baza nivelului de intervenție chirurgicală: distală sau proximală și rezultatele la vizita de follow-up: supraviețuitori sau non-supraviețuitori la șase luni de urmărire.

Procedurile chirurgicale au fost grupate astfel: 1] debridare chirurgicală fără amputația osului; 2] amputația degetelor; 3] amputația transmetatarsiană; 4] amputația mediotarsiană; 5] amputația sub-genunchi; și 6] amputația deasupra genunchiului. Pacienții cu tipurile de proceduri 1, 2 și 3 au fost alocați grupului cu nivel de intervenție distal - sub gleznă, respectiv 5 și 6 la nivel proximal - deasupra gleznei.

Participanții au trebuit să îndeplinească următoarele criterii: 1] să aibă peste 18 ani; 2] să înțeleagă și să ofere consimțământ informat; 3] să aibă un ulcer de picior diabetic infectat

fără tratament medical sau chirurgical anterior; 4] să se încadreze în categoria de severitate ușoară până la moderată a ulcerului de picior diabetic infectat conform ghidurilor Grupului Internațional de Lucru pentru Piciorul Diabetic; 5] să aibă un test pozitiv pentru microbiologia plăgii.

6.3. Rezultate

Au fost incluși în studiu 160 de pacienți, 90 de pacienți în grupul A cu ulcere de picior diabetic infectate, 40 de pacienți în grupul B cu diabet zaharat și 30 de controale sănătoase. După aplicarea diferitelor criterii de excludere, au fost analizați 140 de pacienți.Comparând grupurile A și B, am găsit diferențe surprinzătoare în favoarea grupului A în termeni de profil lipidic.

Tabel V. Datele demografice și profilurile lipidice ale pacienților cu picior diabetic infectat și ale pacienților diabetici [82].

Parametrii	**Grupul pacienților cu picior diabetic infectat (n = 80)**	**Grupul pacienților diabetici (n = 32)**	**Valoarea *p***	**Puterea statistică Post-Hoc (α = 0,05, β = 0,2)**
Sex masculin	67,5% (54/80)	62,5% (20/32)	0,68	-
Vărsta (ani)	64,3 ± 10,3	62,6 ± 11,0	0,54	-
Mediul rural	62,5% (50/80)	68,75% (22/32)	0,61	-
IMC kg/m^2	26,4 ± 4,8	26,9 ± 5,1	0,82	-
Hemoglobina (g/dL)	26,4 ± 4,8	26,9 ± 5,1	0,0002	98,7%
Hematocrit (%)	33,9 ± 5,8	39,5 ± 5,8	0,0001	99,6%

HbA1c (%)	8,55 (4,7–16,9)	8,9 (5,6–14,6)	0,8	-
Creatinina (mg/dL)	0,98 (0,45–3,23)	0,91 (0,36–2,84)	0,45	-
Urea (mg/dL)	54,8 ± 37,0	43,9 ± 24,8	0,17	-
HDL colesterol (mg/dL)	30,9 ± 12,6	40,8 ± 16,6	0,002	86,0%
LDL colesterol (mg/dL)	84,2 ± 32,3	92,3 ± 39,3	0,1	-
Colesterol total (mg/dL)	133,6 ± 43,0	164,6 ± 44,4	0,002	92,0%
Trigliceride (mg/dL)	126,9 ± 56,2	165,8 ± 79,0	0,004	71,9%
Nivelul ApoE (mg/dL)	16,1 ± 6,8	19,7 ± 6,9	0,01	70,7%
Istoric de diabet 5 ani 5-10 ani 10 ani	 26,25 35,00 38,75	 34,38 40,62 25,00	0,27	-

Tabel VI. Comparaţia dintre profilurile lipidice ale pacienţilor cu picior diabetic infectat şi ale pacienţilor din grupul control [82].

Parametrii	**Grupul pacienților cu picior diabetic infectat**	**Grupul pacienților ne-diabetici**	**Valoare a *p***	**Puterea statistică Post-Hoc**

	(n = 80)			**(α = 0,05, β = 0,2)**
IMC kg/m^2	26,4 ± 4,8	27,2 ± 5,2	0,64	-
HDL colesterol (mg/dL)	30,9 ± 12,6	51,0 ± 13,7	<0,0001	100%
LDL colesterol (mg/dL)	84,2 ± 32,3	122,8 ± 29,2	<0,0001	100%
Colesterol total (mg/dL)	133,6 ± 43,0	195,7 ± 32,7	<0,0001	100%
Trigliceride (mg/dL)	126,9 ± 56,2	115,6 ± 57,0	0,39	-
Nivelul ApoE (mg/dL)	16,1 ± 6,8	5,5 ± 1,3	<0,0001	100%

Tabel VII. Compararea profilurilor lipidice a subgrupurilor pacienților cu picior diabetic infectat: cei cu amputație sub sau deasupra gleznei [82].

Parametrii	**Grupul pacienților cu amputație sub nivelul gleznei (n = 63)**	**Grupul pacienților cu amputație peste nivelul gleznei (n = 17)**	**Valoa-rea *p***	**Puterea statistică Post-Hoc (α = 0,05, β = 0,2)**
Sex masculin	68,2% (43/63)	64,7% (11/17)	0,90	-
Vărsta (ani)	64,7 ± 10,6	67,5 ± 10,8	0,33	-
Hemoglobina (g/dL)	11,5 ± 2,1	10,1 ± 1,8	0,02	78,3%
Hematocrit (%)	34,8 ± 5,8	30,7 ± 4,7	0,01	85,7%
HbA1c (%)	11,6 (6,0–15,8)	7 (4,7–13,3)	<0,0001	N/A

Creatinina (mg/dL)	1,1 (0,52–3,23)	0,83 (0,45–3,04)	0,09	-
Urea (mg/dL)	55,5 ± 36,0	52,1 ± 43,7	0,74	-
HDL colesterol (mg/dL)	31,4 ± 12,6	29 ± 10,0	0,47	-
LDL colesterol (mg/dL)	85,6 ± 31,8	79,1 ± 34,3	0,46	-
Colesterol total (mg/dL)	137,9 ± 40	129,2 ± 46,9	0,44	-
Trigliceride (mg/dL)	133,6 ± 59,3	102,0 ± 33,7	0,04	81,4%
Nivelul ApoE (mg/dL)	16,1 ± 6,9	15,86 ± 6,6	0,87	-

Tabel VIII. Profilurile lipidice ale pacienților supraviețuitori și decedați [82].

Parametrii	**Supraviețuitori (n = 70)**	**Decedați (n = 10)**	**Valoarea *p***	**Puterea statistică Post-Hoc (α = 0,05, β = 0,2)**
Sex masculin	70,0% (49/70)	50,0% (5/1)	0,36	-
Vărsta (ani)	64,4 ± 10,3	63,9 ± 11,1	0,88	-
Mediul rural	61,4% (43/70)	70% (7/10)	0,84	-
Hemoglobina (g/dL)	11,4 ± 2,0	9,4 ± 2,3	0,005	74,3%
Hematocrit (%)	34,6 ± 5,5	29,3 ± 6,5	0,007	69,0%
HbA1c (%)	8,3 (4,7–14,0)	10 (6,4–16,9)	0,06	-

Creatinina (mg/dL)	0,9 (0,45–3,08)	1,57 (0,90–3,23)	0,0009	N/A
Urea (mg/dL)	48,3 ± 28,2	100,0 ± 62,0	<0,0001	73,9%
HDL colesterol (mg/dL)	31,7 ± 12,8	25,5 ± 10,1	0,14	-
LDL colesterol (mg/dL)	84,2 ± 31,9	84,2 ± 36,2	0,99	-
Colesterol total (mg/dL)	137,1 ± 41,3	129,1 ± 44,4	0,57	-
Trigliceride (mg/dL)	123,9 ± 53,8	148,0 ± 70,5	0,02	17,8%
Nivelul ApoE (mg/dL)	15,7 ± 6,8	18,9 ± 6,6	0,17	-
Istoric de diabet (%) 5 ani 5-10 ani 10 ani	 27,14 35,72 37,14	 20,00 30,00 50,00	0,34	-

Pacienţii de sex feminin cu ulcere de picior diabetic infectate au avut o rată de mortalitate de 19% comparativ cu rata de 10.2% a bărbaţilor până la urmărirea de şase luni [82].

6.4. Discuţii

Studiul a evidenţiat faptul că pacienţii cu ulcere de picior diabetic infectate au avut niveluri mai scăzute de colesterol HDL comparativ cu pacienţii cu diabet zaharat, dar fără ulcere de picior. Aceşti pacienţi au prezentat un profil lipidic aparent mai bun în termeni de colesterol total, LDL şi trigliceride, care au fost semnificativ mai scăzute. Nivelurile reduse de colesterol HDL sunt frecvent asociate cu inflamaţia sistemică şi sunt prezente în diverse afecţiuni cronice, cum ar fi bolile renale şi sindromul metabolic. Aceste niveluri scăzute de HDL, un important

biomarker al inflamației și citoprotecției, indică necesitatea investigațiilor suplimentare și pot sugera o progresie gravă a bolii.

Trigliceridele au fost, de asemenea, semnificativ mai scăzute la pacienții cu ulcere de picior diabetic infectate, iar acest fenomen poate fi atribuit naturii consumptive a bolii. Colesterolul LDL și total nu au prezentat diferențe semnificative între grupurile studiate, dar scăderea colesterolului HDL rămâne un factor de risc critic pentru complicațiile ulterioare, incluzând vindecarea deficitară a rănilor și riscul crescut de amputație.

Anemia, funcția renală afectată și nivelurile ridicate de trigliceride au fost identificate ca biomarkeri semnificativi ai mortalității în rândul pacienților cu ulcere de picior diabetic infectate. Studiul a evidențiat, de asemenea, că femeile au prezentat un risc dublu de mortalitate comparativ cu bărbații, deși acest lucru ar putea fi influențat de perioada scurtă de urmărire și de variațiile geografice.

Apolipoproteina E a fost mai mare la pacienții cu diabet zaharat comparativ cu cei cu ulcere de picior diabetic infectate, dar mai mică la controale. Aceasta subliniază rolul complex al profilului lipidic în evoluția ulcerațiilor diabetice. Studiul sugerează că ulcerele de picior diabetic infectate ar putea fi un indicator al unei boli sistemice avansate, cu implicații majore pentru prognosticul pacienților. Aceste constatări subliniază importanța unei monitorizări atente și a unei intervenții prompte pentru a reduce riscul de complicații severe și mortalitate.

CAPITOLUL 7. CONTRIBUȚIE PERSONALĂ - STRATEGII PERSONALIZATE ȘI PREDICTIVE ÎN MANAGEMENTUL PREVENTIV ȘI TERAPEUTIC AL ULCERULUI PICIORULUI DIABETIC: POTENȚIALE ÎMBUNĂTĂȚIRI PRIN INTRODUCEREA INTELIGENȚEI ARTIFICIALE ȘI A TEHNOLOGIILOR PORTABILE.

7.1. Obiective

Integrarea medicinei augmentate și a inteligenței artificiale în sistemele de sănătate promite transformări profunde în practica medicală. Această lucrare își propune să exploreze progresele în tehnologiile medicinei augmentate, AI și al tehnologiilor portabile cu sau fără senzori, evaluând potențialele implicații viitoare ale acestora pentru furnizarea de asistență medicală, formarea personalului medical, îmbunătățirea rezultatelor pacienților și eficiența sistemului de sănătate în contextul prevenirii și gestionării ulcerului piciorului diabetic .

7.2. Metode

Această lucrare investighează avansurile în medicina augmentată (AM), inteligența artificială (AI) și tehnologiile portabile, evidențiind potențialul lor în prevenirea și gestionarea ulcerelor de picior diabetic. Printr-o analiză sistematică a literaturii, studiul sintetizează informațiile relevante din studii și rapoarte, concentrându-se pe integrarea acestor tehnologii în îngrijirea personalizată și predictivă.

Principalele strategii preventive discutate includ utilizarea AI pentru analiza predictivă a riscului de ulcerații și monitorizarea continuă prin dispozitive portabile, cum ar fi brațurile inteligente și senzorii de temperatură, care oferă avertismente timpurii privind posibilele complicații. De asemenea, sunt analizate aplicațiile mobile de sănătate care facilitează implicarea activă a pacienților în gestionarea sănătății piciorului, alături de platformele de telemedicină care permit monitorizarea la distanță.

Lucrarea subliniază și provocările etice, cum ar fi confidențialitatea datelor și potențialele prejudecăți ale algoritmilor AI, subliniind necesitatea unor cadre etice solide. În concluzie, studiul oferă o imagine de ansamblu detaliată asupra modului în care aceste tehnologii revoluționează îngrijirea ulcerelor de picior diabetic, evidențiind oportunitățile și provocările viitoare.

7.3. Situația actuală

Subliniem importanța tranziției de la abordările generalizate la strategii personalizate în prevenirea și gestionarea ulcerului piciorului diabetic. Considerăm că metodele tradiționale, care clasifică pacienții în grupuri de risc largi, sunt insuficiente pentru a preveni eficient ulcerațiile. Argumentăm că este necesară implementarea medicinei personalizate, care ne-ar permite să adaptăm intervențiile la nevoile individuale ale fiecărui pacient. Această abordare este susținută de utilizarea inteligenței artificiale (AI) și a tehnologiilor medicale inteligente, care pot analiza seturi mari de date pentru a identifica modele și a prezice riscuri specifice. De asemenea, subliniem rolul AI în îmbunătățirea diagnosticului și tratamentului, precum și în implementarea unui model de medicină 4P – predictiv, preventiv, personalizat și participativ. Aceste tehnologii ne promit să sporească eficiența asistenței medicale și să reducă costurile,

oferind o abordare mai proactivă și personalizată pentru gestionarea complicațiilor diabetului, cum ar fi ulcerul piciorului diabetic.

7.4. Medicina participativă

În cadrul lucrării noastre, am discutat despre necesitatea critică de a trece de la abordările generalizate la strategiile personalizate în prevenirea și gestionarea ulcerului piciorului diabetic. Considerăm că metodele tradiționale de stratificare a riscului, care clasifică pacienții în grupuri largi, sunt insuficiente pentru prevenirea eficientă a acestei complicații. În schimb, pledează pentru o tranziție către medicina personalizată, care ar permite adaptarea intervențiilor preventive și terapeutice la caracteristicile unice ale fiecărui pacient. În plus, tehnologiile medicale inteligente, inclusiv AI și dispozitivele portabile, joacă un rol esențial în această tranziție, permițând monitorizarea în timp real și predicția riscurilor specifice. Aceste tehnologii oferă o abordare mai proactivă și personalizată, îmbunătățind atât implicarea pacientului, cât și rezultatele în materie de sănătate. Cu toate acestea, rămân provocări legate de educația pacienților și de accesul la resurse adecvate, subliniind importanța unei strategii cuprinzătoare care să includă și aceste aspecte.

7.5. Factori de risc și aplicații de urmărire

Pe măsură ce educația pacientului rămâne un pilon esențial în prevenirea ulcerului piciorului diabetic, ne-am dat seama că ea nu este suficientă pentru a preveni în mod eficient această complicație la pacienții cu diabet zaharat. Este necesară o tranziție către intervenții mai individualizate și de susținere, susținute de aplicații inteligente și monitorizarea bazată pe inteligența artificială.

Numeroase cercetări au identificat factorii de risc pentru ulcerul piciorului diabetic, dar majoritatea variabilelor implicate sunt fie dificil de modificat, fie necesită evaluări multiple și costisitoare. Ghidurile actuale oferă o structură de stratificare a riscului, dar se bazează pe evaluări generale care nu pot capta în întregime complexitatea fiecărui pacient.

Credem că o soluție mai eficientă ar fi utilizarea aplicațiilor mobile conectate la senzori inteligenți pentru a înregistra și monitoriza variabilele de sănătate ale pacienților în timp real. Aceste tehnologii ar putea transforma vizitele la medic în evenimente declanșate de schimbări

detectate prin inteligența artificială, oferind astfel o îngrijire mai proactivă și personalizată, reducând în același timp costurile și crescând aderența pacienților la tratament.

7.6. Senzori pentru determinarea markerilor de predicție a apariției ulcerului piciorului diabetic.

Monitorizarea temperaturii piciorului a devenit un indicator esențial pentru detectarea precoce a potențialelor ulcerații la pacienții diabetici. Dispozitivele portabile, precum tălpile sau șosetele inteligente, măsoară temperatura diferitelor zone ale piciorului, semnalând anomalii care pot sugera inflamație sau infecție, prevenind astfel formarea ulcerelor. Printre acestea, Podimetrics SmartMat și Siren Diabetic Socks au demonstrat eficacitate în monitorizarea continuă a temperaturii și alertarea utilizatorilor pentru a interveni la timp.

De asemenea, senzorii de presiune integrați în branțuri portabile au devenit instrumente cruciale în prevenirea ulcerelor piciorului diabetic. Aceste dispozitive monitorizează presiunea plantară și pot preveni leziunile prin redistribuirea presiunii în zonele de risc. Studiile au arătat că aceste tehnologii reduc semnificativ recurența ulcerelor, în special atunci când sunt integrate cu platforme de telesănătate.

În plus, sistemele de monitorizare continuă a glucozei, precum Dexcom G6 și FreeStyle Libre, oferă date în timp real despre nivelurile de glucoză, contribuind la un control mai bun al diabetului și prevenind complicații precum neuropatia periferică, un factor de risc major pentru ulcerații. Tehnologia portabilă avansată, inclusiv monitorizarea ritmului cardiac și a tensiunii arteriale, îmbunătățește și mai mult gestionarea sănătății generale a pacienților diabetici, oferind o abordare integrată și proactivă în prevenirea ulcerului piciorului diabetic.

7.7. Inteligența artificială, medicina augmentată și învățarea automată (machine learning).

Inteligența artificială (IA), medicina augmentată (AM) și învățarea automată au revoluționat gestionarea ulcerului piciorului diabetic, oferind noi modalități de diagnosticare, monitorizare și prevenire. Aceste tehnologii permit o abordare mai precisă și eficientă, integrând date clinice, istorice și imagistice pentru a prezice riscul de ulcerare și a personaliza intervențiile terapeutice.

IA utilizează algoritmi avansaţi pentru a analiza seturi de date extinse, identificând modele subtile care pot scăpa metodelor tradiţionale. În acest context, învăţarea automată antrenează algoritmi pe baza datelor anterioare ale pacienţilor pentru a anticipa riscurile şi a sugera măsuri preventive. Medicina augmentată îmbunătăţeşte interacţiunea cu datele şi procesul decizional, oferind clinicienilor vizualizări digitale avansate pentru a evidenţia zonele critice ale piciorului diabetic.

Tehnologiile portabile, cum ar fi senzori de temperatură şi presiune integraţi în branţuri şi şosete inteligente, oferă monitorizare continuă, alertând pacienţii şi medicii la primele semne de complicaţii. De exemplu, dispozitive precum Podimetrics SmartMat sau şosetele inteligente Siren permit intervenţii rapide înainte de apariţia ulcerelor.

În ciuda promisiunii acestor tehnologii, implementarea lor necesită depăşirea unor provocări, cum ar fi asigurarea conformităţii pacienţilor, integrarea în fluxurile clinice existente şi protejarea confidenţialităţii datelor. Cu toate acestea, dacă sunt aplicate corect, IA, AM şi dispozitivele portabile pot transforma îngrijirea piciorului diabetic, îmbunătăţind semnificativ rezultatele pentru pacienţi şi reducând costurile asociate asistenţei medicale.

Capitolul 8. Contribuţii personale: Markeri inflamatori care influenţează ratele de mortalitate în ulcerele piciorului diabetic - un studiu prospectiv.

8.1. Obiective

Prin examinarea unei game largi de markeri inflamatori, studiul nostru îşi propune să identifice posibili biomarkeri care ar putea servi ca semnale de avertizare timpurie pentru agravarea stării de sănătate, permiţând astfel intervenţii mai prompte şi îmbunătăţirea rezultatelor pacienţilor. Studiul nostru se concentrează pe identificarea factorilor predictivi ai mortalităţii pe o perioadă de trei ani, cu un accent deosebit pe valoarea predictivă a markerilor inflamatori. Această abordare ar putea conduce la îmbunătăţirea supravegherii şi tratamentului pacienţilor, reducând astfel mortalitatea asociată cu ulcerul de picior diabetic.

8.2.Material şi metode

8.2.1. Designul studiului şi participanţii

Această cercetare a fost realizată ca un studiu prospectiv, monocentric, la Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Arad, România, în perioada martie 2020 - martie 2021. Obiectivul studiului a fost de a explora relaţia dintre markerii inflamatori şi mortalitate la pacienţii cu ulcere ale piciorului diabetic (UPD). Înainte de participare, toţi subiecţii au fost informaţi complet cu privire la scopul studiului şi au oferit consimţământ scris.

Populaţia studiului a fost alcătuită dintr-un grup de 90 de pacienţi diagnosticaţi cu ulcere infectate ale piciorului diabetic (UIPD). Participanţii au fost clasificaţi în continuare pe baza rezultatelor lor la 90 de zile după internarea iniţială pentru UPD şi la un follow-up de trei ani (supravieţuitori versus non-supravieţuitori, decese timpurii versus decese tardive).

8.3. Rezultate

În timpul perioadei de studiu, am înrolat 90 de pacienţi, pentru analiza finală fiind disponibili 74 de pacienţi, conform criteriilor de includere şi excludere.

Numărul total de decese înregistrat în studiu a fost de 21 din 74, reprezentând 28% din numărul total de pacienţi analizaţi. Comparând supravieţuitorii cu grupul celor decedaţi, am găsit mai multe diferenţe semnificative în markerii inflamatori şi în anumite teste de laborator (tabelul IX).

Tabel IX. Supravieţuitori versus non-supravieţuitori la urmărirea pe trei ani.

Variabile	Supravieţuitori (n=53)	Decedaţi (n=21)	p
Vârsta mediană în ani (95% CI)	63 (60-68)	68 (63-71)	0.1
Bărbaţi % (bărbaţi/n)	75% (40/53)	52% (11/21)	0.05
Rural % (rural/n)	66% (35/53)	52% (11/21)	0.2
Tipul intervenţiei chirurgicale Proximală % (proximală/n) Distală % (distală/n)	 90% (48/53) 10% (5/53)	 80% (17/21) 20% (4/21)	 0.2 0.2
Numărul de zile de spitalizare (medie ± SD)	10 ± 5	14 ± 8	0.03
Leucocite (medie ± SD) (număr × 10^9/L)	14.9 ± 5	17 ± 7	0.1
RDW (medie ± SD) (%)	61± 21	60.9±23	0.9
Fibrinogen (medie ± SD) (mg/dL)	689 ± 147	642±169	0.2

PCR (medie ± SD) (mg/dL)	123 ± 104	142±71	0.4
Procalcitonină (medie ± SD) (ng/mL)	0.4±0.6	0.5±0.7	0.3
Apo E (medie ± SD) [mg/dL]	6.2± 1	18.9± 6.7	< 0.0001
Pentraxin 3 (medie ± SD) (pg/mL)	1955±1580	3096±1525	0.006
HbA1c (medie ± SD) (%)	9.7± 7.2	9 ±2.7	0.6
Ani de boală de diabet <5 ani 5-10 ani >10 ani	 30% (16/53) 30% (16/53) 39% (21/53)	 4.7% (1/21) 42.8% (9/21) 52.3% (11/21)	 0.02 0.2 0.3
HDLc (medie ± SD) [mg/dL]	30 ±10	30 ±14	0.9
Creatinină (medie ± SD) [mg/dL]	1.1 ±0.5	1.4 ± 1.4	0.05
Uree (medie ± SD) [mg/dL]	50 ±30.8	67.3± 53.5	0.06
Hemoglobină (medie ± SD) (g/dL)	11.6±1.7	10± 2.3	0.004

Sexul feminin a fost un factor de risc pentru deces. Comparând pacienţii care au decedat înainte de 90 de zile după intervenţia chirurgicală cu cei care au decedat ulterior, am găsit diferenţe mai semnificative în valorile markerilor inflamatori (tabelul X).

Tabel X. Decese până la 90 de zile după intervenţia chirurgicală comparativ cu decesele înainte de urmărirea de trei ani.

Variabile	Deces înainte de 90 de zile după operație (n=10)	Deces după 90 de zile (n=11)	p
Vârsta mediană în ani (95% Cl)	66 (60-70)	70 (63-80)	0.1
Bărbați % (bărbați/n)	50% (5/10)	54% (6/11)	0.8
Rural % (rural/n)	30 % (3/10)	36% (4/11)	0.7
Tipul intervenției chirurgicale Proximală % (proximală/n) Distală % (distală/n)	 20% (2/10) 80% (8/10)	 18% (2/11) 82% (9/11)	 0.9 0.9
Numărul de zile de spitalizare (medie ± SD)	17.2±10.2	12.4±5.4	0.1
Leucocite (medie ± SD) (număr × 109/L)	16.26±7.50	17.84±7.64	0.6
RDW (medie ± SD) (%)	71±17.59	51.81±25.08	0.05
Fibrinogen (medie ± SD) (mg/dL)	657.60±133.14	629.09±203.30	0.7
PCR (medie ± SD) (mg/dL)	179.52±75.44	112.66±76.28	0.05

Procalcitonină (medie ± SD) (ng/mL)	1.02±0.89	0.18±0.15	0.006
Apo E (medie ± SD) [mg/dL]	18.9±6.6	19.72±7.28	0.8
Pentraxin3 (medie ± SD) (pg/mL)	4013.60±1832.38	3171.09±1496.93	0.26
HbA1c (medie ± SD) (%)	10.48±3.04	7.79±1.87	0.02
Ani de la diagnosticul de diabet <5 ani 5-10 ani >10 ani	 0 50% (5/10) 50% (5/10)	 9% (1/11) 36% (4/11) 54% (6/11)	 0.3 0.5 0.8
HDLc (medie ± SD) [mg/dL]	25.5±10.1	38.60±16.48	0.1
Creatinină (medie ± SD) [mg/dL]	1.90±0.88	1.12±0.44	0.01
Urea (medie ± SD) [mg/dL]	100.0±62.0	37.46±14.41	0.04
Hemoglobină (medie ± SD) (g/dL)	9.4±2.3	10.82±2.13	0.1

8.4. Discuţii

Ulcerul de picior diabetic reprezintă o complicaţie severă şi frecventă la pacienţii cu diabet, asociată cu o rată ridicată a mortalităţii. Studiile arată că această afecţiune are o rată de mortalitate comparabilă cu unele dintre cele mai agresive forme de cancer, cu rate de deces între 30% şi 68% în cinci ani, în funcţie de severitatea afecţiunii şi comorbidităţile prezente. În cohorta noastră, am constatat că rata mortalităţii pentru pacienţii cu ulcere de picior diabetic infectate a fost de 28% la trei ani, subliniind gravitatea acestei complicaţii.

Factori precum durata diabetului, funcţia renală compromisă şi prezenţa comorbidităţilor majore, cum ar fi boala arterială periferică şi neuropatia, contribuie semnificativ la mortalitatea crescută. În special, femeile par să fie mai vulnerabile, în studiul nostru, rata mortalităţii în rândul femeilor depăşind 50%. De asemenea, am observat o corelaţie semnificativă între nivelurile ridicate de apolipoproteină E, pentraxina 3 şi procalcitonină, toţi aceşti markeri inflamatori fiind asociaţi cu un risc crescut de deces.

Funcţia renală deteriorată a fost un alt factor de risc major identificat, contribuind la mortalitatea atât în stadiile timpurii, cât şi în cele tardive ale bolii. Aceşti factori evidenţiază necesitatea unor intervenţii timpurii şi a unui management agresiv al diabetului şi

complicaţiilor asociate pentru a reduce mortalitatea la pacienţii cu ulcere de picior diabetic. În ciuda progreselor în tratamentele disponibile, prognosticul pentru aceşti pacienţi rămâne rezervat, subliniind importanţa cercetării continue şi a dezvoltării unor strategii de îngrijire mai eficiente şi personalizate.

CAPITOLUL 9. PROPUNERE PLAN DE URMĂRIRE ŞI INTEGRARE A DATELOR OBŢINUTE DIN STUDII

Am dezvoltat acest algoritm de identificare şi gestionare a pacienţilor cu ulcer diabetic pornind de la concluziile esenţiale evidenţiate în teza noastră, care subliniază necesitatea unei abordări personalizate şi proactive în managementul acestei complicaţii grave a diabetului zaharat. În analiza noastră, am identificat mai mulţi factori de risc şi markeri biologici care joacă un rol crucial în evoluţia ulcerului diabetic şi în riscul de complicaţii severe, cum ar fi infecţiile grave, amputările majore şi mortalitatea.

Pe baza acestor constatări, am conceput un model de scor care combină aceşti factori de risc într-o evaluare cuantificabilă, permiţând stratificarea pacienţilor în funcţie de gradul lor de vulnerabilitate. Acest model nu doar că integrează date clinice esenţiale, cum ar fi durata diabetului, markerii inflamatori (inclusiv Pentraxin-3), profilul lipidic şi prezenţa anemiei, dar ia în considerare şi aspecte demografice precum sexul şi vârsta, care s-au dovedit a influenţa semnificativ prognosticul pacienţilor cu ulcer diabetic.

Am optat pentru utilizarea Inteligenţei Artificiale (AI) în acest algoritm pentru a suplimenta şi îmbunătăţi acurateţea stratificării riscului. AI are capacitatea de a analiza date complexe şi de a identifica pattern-uri subtile care ar putea fi omise prin metodele convenţionale. Astfel, AI nu doar completează modelul de scor, dar îl şi actualizează continuu, adaptându-se la evoluţia stării de sănătate a pacientului şi permiţând intervenţii mai rapide şi mai precise.

Prin integrarea AI şi a tehnologiilor portabile, algoritmul nostru este capabil să monitorizeze pacienţii în timp real, să anticipeze complicaţiile şi să ofere suport decizional personalizat, ceea ce duce la o reducere a riscului de complicaţii majore şi la îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor. Această abordare inovatoare reflectă concluziile tezei noastre şi se

aliniază cu necesitatea unui management integrat și orientat spre prevenție în tratarea ulcerului diabetic.

Algoritm pentru identificarea și gestionarea pacienților cu risc de ulcer diabetic utilizând AI și tehnologie portabilă:

1. Identificarea pacienților la risc:

- Colectare date clinice:

- Istoric medical: Durata diabetului, prezența neuropatiei, boala arterială periferică, sex feminin, vârstă avansată, comorbidități asociate (de exemplu, boala renală cronică).

- Markerii inflamatori: Niveluri ridicate de Pentraxin-3, leucocite, proteina C reactivă, VSH.

- Profilul lipidic: HDL scăzut, trigliceride scăzute, apolipoproteina E anormală.

- Anemie: Hemoglobină scăzută.

2. Stratificarea riscului:

Stratificarea riscului este un proces esențial în identificarea pacienților cu ulcer diabetic care au un risc crescut de complicații severe, cum ar fi infecțiile grave, amputările majore și mortalitatea. Propunerea unui model de scor combinat cu utilizarea Inteligenței Artificiale (AI) poate asigura o evaluare precisă și personalizată a riscului.

2.1. Model de Scor pentru Stratificarea Riscului

Factori	Punctaj
Durata diabetului:	
< 5 ani	1 punct
5-10 ani	2 puncte
10 ani	3 puncte
Markerii inflamatori:	
Nivel ridicat de Pentraxin-3	3 puncte
Leucocite > 10.000/mm^3	2 puncte
Proteina C reactivă (PCR) > 10 mg/L	2 puncte

VSH > 20 mm/h	1 punct
Profilul lipidic:	
HDL colesterol < 30 mg/dL (bărbați) / < 40 mg/dL (femei)	2 puncte
Trigliceride < 150 mg/dL	1 punct
Apolipoproteina E anormală	2 puncte
Anemie:	
Hemoglobină < 11 g/dL (bărbați) / < 10 g/dL (femei)	2 puncte
Sex și vârstă:	
Femei	2 puncte
Vârstă > 65 ani	2 puncte
Comorbidități:	
Boală renală cronică	3 puncte
Boală arterială periferică	3 puncte
Neuropatie periferică	3 puncte
Interpretarea Scorului:	
Scor scăzut (0-7 puncte)	Risc redus de complicații majore. Se recomandă monitorizare standard.
Scor mediu (8-14 puncte)	Risc moderat. Necesită monitorizare mai frecventă și intervenții mai agresive pentru prevenirea complicațiilor.
Scor ridicat (>15 puncte)	Risc înalt de complicații severe. Se recomandă intervenții urgente și monitorizare intensivă.

2.2. Utilizarea AI pentru Stratificarea și Managementul Riscului

1. Integrarea Scorului cu AI:

- Date dinamice: AI poate integra scorul static cu date dinamice colectate în timp real de la tehnologiile portabile. Acestea includ senzori pentru monitorizarea continuă a glucozei, care

oferă informații esențiale despre fluctuațiile glicemice ale pacientului. De asemenea, pot fi utilizate dispozitive pentru monitorizarea presiunii plantare, care ajută la identificarea zonelor cu risc crescut de ulcerații, și a temperaturii plantare, un indicator precoce al inflamației sau infecției. În plus, biomarkerii inflamatori, cum ar fi Pentraxin-3, pot fi monitorizați în timp real pentru a detecta modificări semnificative ale stării pacientului.

- Actualizare continuă: Modelul AI poate ajusta scorul de risc pe măsură ce noi date sunt colectate, adaptându-se la schimbările stării pacientului. De exemplu, o creștere a temperaturii plantare ar putea sugera debutul unei inflamații locale, ceea ce ar duce la o creștere a scorului de risc și la alertarea echipei medicale pentru o intervenție promptă.

2. Predicții AI:

- Identificarea pattern-urilor: AI poate analiza date istorice și în timp real, cum ar fi variațiile continue ale glicemiei sau modificările presiunii plantare, pentru a identifica pattern-uri subtile care ar putea prezice exacerbarea stării de sănătate. De exemplu, o combinație de presiune plantară crescută și temperatură locală ar putea indica un risc iminent de ulcerație.

- Predicția complicațiilor: Algoritmii AI pot anticipa riscul de complicații severe (de exemplu, infecții grave, necesitatea amputării) pe baza evoluției scorului și a factorilor demografici și clinici ai pacientului. Aceasta permite medicilor să intervină preventiv, înainte ca starea pacientului să se deterioreze.

3. Suport decizional personalizat:

- Recomandări de tratament: Pe baza predicțiilor AI și a monitorizării continue, sistemul poate oferi recomandări personalizate pentru ajustarea tratamentului. De exemplu, în cazul unei creșteri rapide a glucozei sau a detectării unui risc de ulcerație prin presiune plantară, AI poate sugera ajustări ale medicației sau intervenții preventive, cum ar fi modificări ale încălțămintei ortopedice.

- Alertare timpurie: AI poate genera alerte timpurii pentru pacienți și medici atunci când există riscul de complicații iminente, cum ar fi infecții sau ulcerații, permițând intervenții prompte și reducând riscul de complicații severe.

4. Monitorizare și feedback continuu:

- Monitorizare în timp real: Datele colectate de la tehnologiile portabile, inclusiv nivelurile de glucoză, presiunea și temperatura plantară, sunt analizate continuu de algoritmi AI. Aceștia pot detecta deviații de la valorile normale și pot adapta scorul de risc și planul de tratament în timp real, asigurând un management proactiv al stării pacientului.

- Optimizare constantă: AI învață din fiecare caz gestionat, îmbunătățind constant acurateța predicțiilor și eficiența tratamentelor recomandate. Pe măsură ce se acumulează mai multe date, AI devine din ce în ce mai capabil să prevadă complicațiile și să optimizeze intervențiile pentru a îmbunătăți rezultatele pacientului.

5. Revizuire și optimizare continuă:

- Auto-învățare și adaptare: unul dintre principalele avantaje ale utilizării Inteligenței Artificiale (AI) și a învățării automate (machine learning) în acest algoritm este capacitatea sa de a se auto-îmbunătăți continuu. Pe măsură ce AI procesează mai multe date de la pacienți în timp real, aceasta învață din fiecare nouă situație clinică, identificând pattern-uri și corelații subtile care ar putea scăpa observației umane. Prin acest proces de auto-învățare, AI îmbunătățește constant acurateța predicțiilor sale, precum și capacitatea de a personaliza recomandările de tratament pentru fiecare pacient în parte.

- Evaluare periodică: algoritmul nu funcționează izolat, ci este supus unei evaluări periodice pentru a se asigura că rămâne relevant și eficient. Datele clinice colectate și feedback-ul primit de la pacienți sunt analizate în mod continuu, iar performanța algoritmului este evaluată pe baza rezultatelor clinice observate. Dacă se identifică discrepanțe între predicțiile algoritmului și rezultatele reale, AI utilizează aceste informații pentru a ajusta și rafina modelul.

- Integrarea noilor date și tehnologii: AI și machine learning-ul sunt proiectate să fie flexibile și scalabile, ceea ce înseamnă că pot integra noi seturi de date și tehnologii pe măsură ce acestea devin disponibile. De exemplu, dacă sunt introduse noi senzori sau tehnici de monitorizare, algoritmul poate incorpora rapid aceste surse de informații, îmbunătățind astfel precizia și relevanța predicțiilor. Acest proces de integrare și adaptare continuă face ca algoritmul să fie mereu actualizat cu cele mai recente descoperiri tehnologice și medicale.

- Auto-optimizare continuă: algoritmul devine din ce în ce mai sofisticat pe măsură ce învață din fiecare caz gestionat. Această capacitate de auto-optimizare este esențială pentru

menţinerea unui management eficient al pacienţilor cu ulcer diabetic, deoarece permite AI să evolueze în timp real, asigurând că tratamentele şi intervenţiile sunt mereu optimizate pentru cele mai bune rezultate posibile. În esenţă, AI devine un partener activ în îngrijirea pacienţilor, adaptându-se la nevoile lor în timp real şi îmbunătăţindu-se pe măsură ce acumulează mai multe cunoştinţe din practică.

CAPITOLUL 10. DISCUŢII GENERALE

Pentraxin-3s-a dovedit a fi un indicator valoros în predicţia mortalităţii şi necesităţii de reintervenţie chirurgicală la pacienţii cu picior diabetic infectat. Studiul nostru a arătat că acest biomarker are valori mai ridicate la pacienţii cu infecţii, sugerând o legătură între inflamaţia sistemică şi complicaţiile diabetice. Cu toate acestea, specificitatea sa este limitată, ceea ce indică necesitatea utilizării sale împreună cu alţi parametri pentru o evaluare mai precisă.

VSH(viteza de sedimentare a hematiilor) este un alt marker inflamator util în diferenţierea piciorului diabetic infectat de cel neinfectat. Valorile sale ridicate indică prezenţa inflamaţiei şi necesitatea unui tratament medical adecvat, cu o sensibilitate şi specificitate ridicate în contextul infecţiilor diabetice.

Fibrinogenul şi Proteina C reactivă (PCR), ambele reactanţi de fază acută, s-au dovedit a fi markeri importanţi în identificarea severităţii infecţiei şi necesitatea intervenţiilor chirurgicale. Fibrinogenul, în special, este asociat cu necesitatea amputaţiei, în timp ce PCR rămâne un instrument de încredere pentru evaluarea severităţii infecţiilor.

Procalcitonina, un biomarker polipeptidic, joacă un rol crucial în diagnosticul infecţiilor bacteriene şi inflamatorii, având o sensibilitate şi specificitate ridicate în diferenţierea piciorului diabetic infectat. Valorile ridicate ale procalcitoninei sunt asociate cu necesitatea intervenţiilor chirurgicale şi cu un prognostic negativ.

Studiul nostru subliniază importanţa markerilor inflamatori în gestionarea piciorului diabetic infectat. Aceşti markeri nu doar ajută la diagnosticare, ci şi la stabilirea prognosticului şi planificarea intervenţiilor terapeutice adecvate. În plus, utilizarea IA şi a tehnologiilor portabile promite îmbunătăţiri semnificative în prevenirea şi gestionarea ulcerelor piciorului diabetic, oferind o abordare mai proactivă şi personalizată a îngrijirii diabetice.

CAPITOLUL 11. CONCLUZII

1. Studiul nostru a evidenţiat că markerii inflamatori, inclusiv Pentraxin-3, leucocitele, viteza de sedimentare a hematiilor şi proteina C reactivă, arată diferenţe semnificative între pacienţii cu ulcer diabetic infectat şi cei neinfectaţi. Pentraxin-3, în special, s-a dovedit a fi un indicator puternic al infecţiei şi riscului de deces, subliniind utilitatea sa în monitorizarea evoluţiei bolii. Aceşti markeri pot ghida tratamentul şi intervenţiile rapide, contribuind la îmbunătăţirea prognosticului pacienţilor. Anemia, frecventă la pacienţii cu ulcer diabetic infectat, a fost asociată cu o rată mai mare de amputări majore şi mortalitate, subliniind necesitatea unui management integrat. Diferenţele de sex în prognostic au arătat că femeile cu ulcer diabetic infectat au o rată de mortalitate dublă faţă de bărbaţi, sugerând strategii de tratament diferenţiate pe sexe.
2. În ceea ce priveşte profilul lipidic, pacienţii cu ulcer diabetic infectat au avut HDL colesterol scăzut, ceea ce indică un risc crescut de complicaţii cardiovasculare. Nivelurile scăzute de trigliceride sugerează un efect consumptiv al bolii, subliniind importanţa monitorizării lipidice. Legătura dintre apolipoproteina E şi severitatea ulcerului a fost confirmată, indicând riscul cardiovascular şi metabolic. Controlul glicemic strict s-a dovedit crucial în prevenirea complicaţiilor severe şi salvarea membrelor, iar monitorizarea lipidică a fost asociată cu rata amputărilor majore.
3. Inteligenţa Artificială (IA) şi tehnologiile portabile au potenţialul de a preveni şi gestiona ulcerul diabetic. IA poate identifica riscuri şi dezvolta planuri de intervenţie personalizate. Monitorizarea continuă prin IA poate detecta problemele devreme, ajustând tratamentele în timp real. Confidenţialitatea datelor este esenţială în utilizarea acestor tehnologii.

În concluzie, teza noastră a evidenţiat multiple aspecte esenţiale pentru managementul complex al ulcerului diabetic. De la importanţa markerilor inflamatori şi lipidici la utilizarea tehnologiilor avansate, toate aceste elemente contribuie la o mai bună înţelegere şi tratare a acestei complicaţii severe a diabetului zaharat. Abordarea integrată, personalizată şi bazată pe date precise este cheia pentru îmbunătăţirea prognosticului şi reducerea mortalităţii în rândul pacienţilor cu ulcer diabetic.

Continuarea cercetării în aceste domenii și implementarea largă a noilor tehnologii sunt pași esenţiali pentru avansarea îngrijirii acestor pacienţi vulnerabili. Viitoare posibile direcţii de cercetare:

1. Studii longitudinale: Realizarea de studii longitudinale pentru a evalua impactul pe termen lung al utilizării tehnologiilor portabile și IA în prevenirea și gestionarea ulcerului diabetic.

2. Optimizarea algoritmilor IA: Dezvoltarea și optimizarea algoritmilor IA pentru a îmbunătăţi precizia predicţiilor și a personalizării tratamentului.

3. Integrarea tehnologiilor noi: Explorarea integrării altor tehnologii emergente, cum ar fi realitatea augmentată și dispozitivele de monitorizare avansate, în managementul ulcerului diabetic.

4. Studii comparative: Compararea eficacităţii diferitelor tehnologii portabile și aplicaţii IA în prevenirea și tratarea ulcerului diabetic pentru a determina cele mai eficiente soluţii.

5. Analiza cost-beneficiu: Evaluarea cost-beneficiu a implementării tehnologiilor portabile și IA în practica clinică pentru a justifica investiţiile și a demonstra impactul asupra costurilor asistenţei medicale.

BIBLIOGRAFIE

1. Wang X, Yuan CX, Xu B, Yu Z. Diabetic foot ulcers: Classification, risk factors and management. World J Diabetes. 2022 Dec 15;13(12):1049-1065. doi: 10.4239/wjd.v13.i12.1049. PMID: 36578871; PMCID: PMC9791567.
2. Armstrong DG, Swerdlow MA, Armstrong AA, Conte MS, Padula WV, Bus SA. Five year mortality and direct costs of care for people with diabetic foot complications are comparable to cancer. J Foot Ankle Res. 2020 Mar 24;13(1):16. doi: 10.1186/s13047-020-00383-2. PMID: 32209136; PMCID: PMC7092527.
3. Goyal R, Singhal M, Jialal I. Type 2 Diabetes. [Updated 2023 Jun 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/ - accesat în februarie 2024.
4. Magliano DJ, Boyko EJ; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee . IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Chapter 3, Global picture. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581940/ - accesata februarie 2023.
5. Coman H, Stancu B, Gâvan NA, Bowling FL, Podariu L, Bondor CI, Radulian G. Diabetes-Related Lower Extremity Amputations in Romania: Patterns and Changes between 2015 and 2019. Int J Environ Res Public Health. 2022 Dec 29;20(1):557. doi: 10.3390/ijerph20010557. PMID: 36612876; PMCID: PMC9819762.
6. Akkus G, Sert M. Diabetic foot ulcers: A devastating complication of diabetes mellitus continues non-stop in spite of new medical treatment modalities. World J Diabetes. 2022 Dec 15;13(12):1106-1121. doi: 10.4239/wjd.v13.i12.1106. PMID: 36578865; PMCID: PMC9791571.
7. Bondor CI, Veresiu IA, Florea B, Vinik EJ, Vinik AI, Gavan NA. Epidemiology of Diabetic Foot Ulcers and Amputations in Romania: Results of a Cross-Sectional Quality of Life Questionnaire Based Survey. J Diabetes Res. 2016;2016:5439521. doi: 10.1155/2016/5439521. Epub 2016 Feb 25. PMID: 27019852; PMCID: PMC4785267.
8. Veresiu IA, Iancu SS, Bondor C. Trends in diabetes-related lower extremities amputations in Romania-A five year nationwide evaluation. Diabetes Res Clin Pract. 2015

Aug;109(2):293-8. doi: 10.1016/j.diabres.2015.05.020. Epub 2015 May 21. PMID: 26044611.

9. Moxey PW, Gogalniceanu P, Hinchliffe RJ, Loftus IM, Jones KJ, Thompson MM, Holt PJ. Lower extremity amputations--a review of global variability in incidence. Diabet Med. 2011 Oct;28(10):1144-53. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03279.x. PMID: 21388445.
10. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Fitridge R, Game F, Monteiro-Soares M, Senneville E; IWGDF Editorial Board. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update). Diabetes Metab Res Rev. 2024 Mar;40(3):e3657. doi: 10.1002/dmrr.3657. Epub 2023 May 27. PMID: 37243927.
11. Beulens JWJ, Yauw JS, Elders PJM, Feenstra T, Herings R, Slieker RC, Moons KGM, Nijpels G, van der Heijden AA. Prognostic models for predicting the risk of foot ulcer or amputation in people with type 2 diabetes: a systematic review and external validation study. Diabetologia. 2021 Jul;64(7):1550-1562. doi: 10.1007/s00125-021-05448-w. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33904946; PMCID: PMC8075833.

LISTA DE PUBLICAȚII

1. Ardelean A, Balta DF, Neamtu C, Neamtu AA, Rosu M, Pilat L, Moldovan S, Tarta C, Totolici B. Pentraxin-3 and Other Inflammatory Markers for an Infected Diabetic Foot Ulcer Diagnosis: A Prospective Study. Diagnostics (Basel) **2023**, Jul 13;13(14):2366. doi: 10.3390/diagnostics13142366. PMID: 37510110; PMCID: PMC10377911. **IF 3.0**

2. Ardelean A, Neamtu AA, Balta DF, Neamtu C, Goldis D, Rosu M, Nesiu A, Moldovan S, Tarta C, Totolici BD. Lipid Profile Paradox: Investigating Improved Lipid Levels in Diabetic Mellitus Patients with Foot Ulcer Infections-A Prospective Descriptive Study. Diagnostics (Basel) **2023**, Nov 25;13(23):3531. doi: 10.3390/diagnostics13233531. PMID: 38066772; PMCID: PMC10706774. **IF 3.0**

3. Ardelean A, Balta DF, Neamtu C, Neamtu AA, Rosu M, Totolici BD. Inflammatory Markers Influencing Mortality Rates in Diabetic Foot Ulcer – a prospective study.. Timisoara Med **2024**, 2024(2), 2. DOI:10.35995/tmj20240202. **BDI** Indexat în https://doaj.org/.