

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“VICTOR BABEȘ” DIN TIMISOARA
FACULTATEA DE MEDICINA
DEPARTAMENTUL VII: MEDICINĂ INTERNĂ 2**

ILIESCU BIANCA ILIANA



TEZĂ DE DOCTORAT

**ANALIZA ASOCIERII ÎNTRE TULBURĂRILE DE ECHILIBRU ȘI
NEUROPATIA DIABETICĂ LA PACIENȚII CU DIABET
ZAHARAT TIP 2**

- REZUMAT -

Coordonator stiintific
PROF. UNIV. DR. TIMAR BOGDAN

**T I M I Ș O A R A
2 0 2 6**

CUPRINS

ABSTRACT	3
INTRODUCERE	3
SCOP ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRII.....	4
REZULTATE	6
VALIDAREA VERSIUNII ROMÂNEȘTI A FALLS EFFICACY SCALE– INTERNATIONAL (FES-I).....	6
IMPACTUL NEUROPATIEI PERIFERICE DIABETICE ASUPRA ECHILIBRULUI, MOBILITĂȚII ȘI FRICII DE CĂDERE.....	7
DISFUNCȚIA AUTONOMĂ ȘI PREDICTORII HIPOTENSIUNII ORTOSTATICE LA PACIENȚII CU DZT2	8
ELEMENTE DE ORIGINALITATE ȘI CONTRIBUȚII PROPRII	11
LIMITELE CERCETĂRII	12
CONCLUZII ȘI DIRECȚII VIITOARE.....	13

ABSTRACT

INTRODUCERE

Diabetul zaharat tip 2 (DZT2) reprezintă una dintre cele mai importante provocări de sănătate publică la nivel mondial, prevalența sa fiind într-o creștere continuă, pe fondul îmbătrânirii populației, urbanizării și modificărilor stilului de viață. Dincolo de impactul metabolic direct, DZT2 este asociat cu numeroase complicații cronice, dintre care neuropatia diabetică ocupă un loc central datorită frecvenței ridicate și consecințelor funcționale importante asupra pacienților.

Neuropatia diabetică afectează până la jumătate dintre persoanele cu diabet și reprezintă una dintre principalele cauze ale deteriorării mobilității, echilibrului și independenței funcționale. Afectarea fibrelor nervoase periferice determină alterarea propriocepției, reducerea sensibilității plantare și modificări ale controlului neuromuscular, mecanisme care contribuie la apariția instabilității posturale și la creșterea riscului de cădere. În paralel, neuropatia autonomă diabetică poate favoriza apariția hipotensiunii ortostatice și a altor manifestări care amplifică vulnerabilitatea funcțională a pacienților.

Căderile reprezintă un eveniment frecvent în rândul adulților vârstnici cu DZT2 și constituie o cauză importantă de traumatisme, dizabilitate, instituționalizare și reducere a calității vieții. Literatura internațională arată că persoanele cu diabet prezintă un risc de cădere semnificativ mai mare comparativ cu populația generală, iar neuropatia diabetică este considerată unul dintre principalii determinanți ai acestui risc. Cu toate acestea, mecanismele exacte prin care diferitele componente ale neuropatiei influențează echilibrul și funcționalitatea nu sunt pe deplin elucidate.

Un alt aspect insuficient explorat îl reprezintă rolul factorilor psihologici, în special frica de cădere. Aceasta poate determina limitarea activităților zilnice, reducerea participării sociale și accentuarea declinului funcțional. În ultimii ani au fost dezvoltate instrumente standardizate pentru evaluarea fricii de cădere, dintre care Falls Efficacy Scale–International (FES-I) este unul dintre cele mai utilizate. Totuși, până la realizarea prezentei cercetări nu exista o versiune validată pentru populația românească cu DZT2.

În contextul acestor lacune de cunoaștere, prezenta teză de doctorat a urmărit investigarea integrată a relației dintre neuropatia diabetică, disfuncția autonomă, tulburările de echilibru și frica de cădere la pacienții cu DZT2, prin dezvoltarea unui model clinic multidimensional de evaluare a riscului neurofuncțional.

SCOP ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRII

Creșterea prevalenței DZT2 și impactul major al complicațiilor sale neurologice asupra funcționalității pacienților impun dezvoltarea unor metode eficiente de identificare precoce a persoanelor aflate la risc de instabilitate posturală, cădere și deteriorare a calității vieții. În acest context, neuropatia diabetică și disfuncția autonomă reprezintă două dintre cele mai frecvente și mai insuficient evaluate complicații cronice ale diabetului, fiind asociate cu alterarea echilibrului, limitarea mobilității și creșterea vulnerabilității funcționale.

Deși numeroase studii internaționale au analizat separat neuropatia periferică, neuropatia autonomă sau riscul de cădere, există relativ puține cercetări care să investigheze integrat relațiile dintre aceste componente și impactul lor asupra funcționalității pacientului cu DZT2. În plus, în România există un deficit de instrumente validate și adaptate cultural pentru evaluarea fricii de cădere și a consecințelor funcționale asociate neuropatiei diabetice.

Pornind de la aceste considerente, scopul general al prezentei teze a fost evaluarea relațiilor dintre neuropatia diabetică periferică, disfuncția autonomă, tulburările de echilibru, mobilitate și frica de cădere la pacienții cu DZT2, precum și identificarea unor instrumente clinice și paraclinice utile pentru screeningul și monitorizarea riscului neurofuncțional în această populație.

Pentru atingerea acestui scop general au fost formulate următoarele obiective specifice:

1. Validarea versiunii românești a Falls Efficacy Scale–International (FES-I)

Primul obiectiv a urmărit adaptarea culturală și validarea psihometrică a versiunii în limba română a chestionarului Falls Efficacy Scale–International (FES-I), unul dintre cele mai utilizate instrumente la nivel internațional pentru evaluarea fricii de cădere.

În cadrul acestui obiectiv au fost evaluate:

- distribuția și caracteristicile descriptive ale scorurilor FES-I;
- consistența internă a instrumentului;
- fidelitatea test–retest;
- acordul dintre măsurătorile repetate;
- validitatea convergentă și capacitatea discriminativă a scalei pentru identificarea afectării funcționale.

Realizarea acestui obiectiv a permis obținerea unui instrument valid și reproductibil pentru evaluarea fricii de cădere la pacienții români cu DZT2.

2. Evaluarea impactului neuropatiei periferice diabetice asupra echilibrului, mobilității și fricii de cădere

Al doilea obiectiv a avut ca scop investigarea relației dintre severitatea neuropatiei periferice diabetice și parametrii funcționali implicați în menținerea stabilității posturale.

Au fost analizate:

- diferențele privind echilibrul și mobilitatea între pacienții cu și fără neuropatie diabetică;
- asocierea dintre severitatea neuropatiei și performanța la testele funcționale;
- relația dintre neuropatie și percepția subiectivă a riscului de cădere;
- contribuția diferitelor componente ale neuropatiei la apariția tulburărilor funcționale.

Acest obiectiv a urmărit clarificarea mecanismelor prin care neuropatia diabetică influențează capacitatea funcțională și riscul de cădere la pacienții cu DZT2.

3. Investigarea relației dintre disfuncția autonomă și hipotensiunea ortostatică (HO)

Al treilea obiectiv a vizat evaluarea rolului disfuncției autonome în apariția hipotensiunii ortostatice și identificarea factorilor asociați acestei complicații.

În acest sens au fost analizate:

- diferențele dintre pacienții cu și fără hipotensiune ortostatică;
- relația dintre parametrii sudomotori măsurați prin SUDOSCAN și prezența hipotensiunii ortostatice;
- asocierea dintre severitatea neuropatiei periferice și disfuncția autonomă;
- identificarea predictorilor independenți ai hipotensiunii ortostatice prin modele multivariabile.

Prin acest obiectiv s-a urmărit evaluarea utilității markerilor clinici și paraclinici pentru depistarea precoce a pacienților cu risc crescut de neuropatie autonomă și complicații asociate.

Obiectivul integrativ al tezei

Dincolo de obiectivele individuale ale fiecărui studiu, cercetarea a urmărit construirea unei perspective integrate asupra relației dintre neuropatia diabetică, afectarea autonomă și consecințele funcționale ale acestora. Astfel, teza și-a propus să contribuie la dezvoltarea unui model clinic multidimensional de evaluare a riscului neurofuncțional la pacienții cu DZT2, care să permită identificarea precoce a persoanelor vulnerabile și implementarea unor strategii de prevenție și intervenție adaptate.

REZULTATE

Pentru atingerea obiectivelor propuse au fost realizate trei studii complementare, care au investigat succesiv validarea unui instrument de evaluare a fricii de cădere, impactul neuropatiei periferice diabetice asupra funcționalității și rolul disfuncției autonome în apariția hipotensiunii ortostatice. Împreună, aceste studii oferă o imagine integrată asupra mecanismelor care contribuie la deteriorarea echilibrului și la creșterea riscului de cădere la pacienții cu DZT2.

VALIDAREA VERSIUNII ROMÂNEȘTI A FALLS EFFICACY SCALE–INTERNATIONAL (FES-I)

Primul studiu a avut ca obiectiv evaluarea proprietăților psihometrice ale versiunii românești a Falls Efficacy Scale–International (FES-I) la pacienții cu DZT2 și determinarea utilității sale clinice pentru identificarea persoanelor cu risc crescut de afectare funcțională.

Scorul total mediu FES-I la evaluarea inițială a fost de $30,8 \pm 11,4$ puncte, cu valori cuprinse între 16 și 62 puncte. La reevaluarea efectuată după o lună, scorul mediu a fost de $31,1 \pm 11,6$ puncte, diferența dintre cele două determinări nefiind semnificativă statistic ($p = 0,209$). Aceste rezultate sugerează o bună stabilitate temporală a instrumentului.

Analiza distribuției scorurilor a evidențiat un efect floor redus (8,9% la evaluarea inițială și 10,5% la retestare) și absența efectului ceiling, demonstrând capacitatea scalei de a diferenția adecvat nivelurile variabile ale fricii de cădere în populația studiată.

Analiza consistenței interne a evidențiat performanțe excelente ale scalei FES-I. Coeficientul Cronbach α a fost de 0,945 la evaluarea inițială și de 0,947 la retestare, valori care demonstrează o omogenitate foarte bună a itemilor și o măsurare coerentă a constructului investigat. Corelațiile item–total corectate au variat între 0,540 și 0,799, confirmând contribuția adecvată a fiecărui item la scorul total.

Stabilitatea măsurătorilor în timp a fost evaluată prin coeficientul de corelație intraclasa (ICC), care a avut valoarea de 0,972 (IC95%: 0,956–0,983), indicând o fidelitate test–retest excelentă. Acest rezultat demonstrează că instrumentul produce rezultate reproductibile și stabile atunci când este utilizat la intervale succesive de evaluare.

Capacitatea FES-I de a identifica pacienții cu afectare funcțională a fost evaluată prin analize ROC raportate la performanțele obținute la testele de echilibru și mobilitate. Rezultatele au demonstrat o capacitate bună de discriminare pentru identificarea pacienților cu echilibru afectat și mobilitate redusă, confirmând utilitatea clinică a scalei în evaluarea riscului de cădere.

Rezultatele obținute demonstrează că versiunea românească a FES-I este un instrument valid, fiabil și reproductibil pentru evaluarea fricii de cădere la pacienții cu DZT2, putând fi utilizat atât în practica clinică, cât și în cercetare.

IMPACTUL NEUROPATIEI PERIFERICE DIABETICE ASUPRA ECHILIBRULUI, MOBILITĂȚII ȘI FRICII DE CĂDERE

Al doilea studiu a urmărit evaluarea relației dintre neuropatia periferică diabetică și parametrii funcționali implicați în menținerea echilibrului și prevenirea căderilor.

Pacienții diagnosticați cu neuropatie diabetică au prezentat niveluri semnificativ mai mari ale fricii de cădere comparativ cu cei fără neuropatie.

Scorul median FES-I a fost de 31 puncte la pacienții cu neuropatie, comparativ cu 21 puncte la cei fără neuropatie ($p = 0,001$). În mod similar, scorurile FFQ-R au fost semnificativ mai mari în grupul cu neuropatie (23 versus 5 puncte; $p = 0,006$).

Aceste rezultate indică faptul că pacienții cu neuropatie percep un risc mai mare de cădere și prezintă o preocupare crescută privind desfășurarea activităților cotidiene.

Pacienții cu neuropatie au prezentat performanțe semnificativ mai reduse la evaluarea echilibrului prin Berg Balance Scale (BBS). Scorul median BBS a fost de 42 puncte în grupul cu neuropatie, comparativ cu 46 puncte la pacienții fără neuropatie ($p = 0,029$).

Acest rezultat demonstrează asocierea dintre afectarea neuropatică și deteriorarea controlului postural.

În ceea ce privește mobilitatea funcțională evaluată prin testul Timed Up and Go (TUG), nu au fost identificate diferențe semnificative statistic între grupuri (11,8 secunde versus 11,25 secunde; $p = 0,699$).

Deși mobilitatea globală nu a fost influențată semnificativ de prezența neuropatiei, rezultatele sugerează că afectarea echilibrului și creșterea fricii de cădere apar înaintea deteriorării evidente a mobilității funcționale.

Analizele de corelație au evidențiat asocieri semnificative între severitatea neuropatiei și deteriorarea parametrilor funcționali.

Scorurile neuropatice MNSI-A și MNSI-B s-au corelat negativ cu performanța la testele de echilibru și pozitiv cu nivelul fricii de cădere. Pe măsură ce severitatea neuropatiei a crescut, scorurile BBS au scăzut, iar scorurile FES-I și FFQ-R au crescut semnificativ.

Un rezultat important al studiului a fost absența unor asocieri semnificative între parametrii sudomotori măsurați prin SUDOSCAN și performanțele funcționale.

Nu au fost identificate corelații semnificative între valorile SUDOSCAN și scorurile BBS, TUG, FES-I sau FFQ-R. Coeficienții de corelație au fost foarte mici și fără semnificație statistică.

Aceste rezultate sugerează că afectarea sudomotorie izolată nu reprezintă un determinant major al tulburărilor de echilibru și al fricii de cădere la pacienții investigați.

Neuropatia periferică diabetică se asociază cu afectarea echilibrului și cu creșterea semnificativă a fricii de cădere. Severitatea neuropatiei reprezintă un determinant important al deteriorării funcționale, în timp ce markerii sudomotori evaluați prin SUDOSCAN nu au demonstrat asocieri relevante cu parametrii funcționali analizați.

DISFUNCTIA AUTONOMĂ ȘI PREDICTORII HIPOTENSIUNII ORTOSTATICE LA PACIENȚII CU DZT2

Cel de-al treilea studiu a avut ca obiectiv evaluarea relației dintre neuropatia autonomă și hipotensiunea ortostatică (HO), precum și identificarea factorilor clinici și neuropatici asociați independent cu această complicație. În plus, a fost investigată utilitatea parametrilor sudomotori determinați prin SUDOSCAN ca potențiali markeri ai disfuncției autonome la pacienții cu DZT2.

HO reprezintă una dintre manifestările clinice importante ale neuropatiei autonome diabetice și este asociată cu amețeli, instabilitate posturală, sincopă, căderi și creșterea mortalității cardiovasculare. Identificarea precoce a pacienților cu risc crescut de HO poate contribui la implementarea unor măsuri preventive și terapeutice adecvate.

În cadrul studiului au fost comparați pacienții cu și fără hipotensiune ortostatică pentru a identifica diferențele clinice și metabolice relevante.

Analizele au evidențiat faptul că pacienții cu HO prezentau, în general, o durată mai mare a diabetului, un grad mai avansat al afectării neuropatice și valori mai crescute ale unor markeri ai afectării microvasculare. Aceste observații sugerează existența unei relații strânse între progresia complicațiilor diabetice și dezvoltarea disfuncției autonome cardiovasculare.

Rezultatele susțin ipoteza conform căreia HO apare predominant la pacienții cu o povară mai mare a bolii și cu afectare neurologică mai avansată.

Pentru evaluarea neuropatiei autonome a fost utilizată tehnologia SUDOSCAN, care permite cuantificarea funcției glandelor sudoripare prin măsurarea conductanței electrochimice cutanate (ESC).

Contrar ipotezei inițiale, nu au fost identificate diferențe semnificative statistic între pacienții cu și fără hipotensiune ortostatică pentru niciunul dintre parametri derivați din SUDOSCAN.

Valorile ESC la nivelul membrelor inferioare și superioare au fost comparabile între cele două grupuri, iar măsurile de asimetrie sudomotorie nu au evidențiat asocieri relevante cu prezența HO. De asemenea, scorurile compozite ale disfuncției autonome (Nefro Score și CAN Score) nu au prezentat diferențe semnificative statistic.

Aceste rezultate sugerează că afectarea sudomotorie periferică măsurată prin SUDOSCAN nu reflectă în mod direct mecanismele fiziopatologice responsabile de apariția hipotensiunii ortostatice la pacienții cu DZT2.

Pentru identificarea factorilor asociați independent cu prezența HO a fost construit un model de regresie logistică multivariabilă care a inclus variabile selectate pe baza relevanței clinice și a rezultatelor analizelor univariate.

Rezultatele au evidențiat faptul că durata diabetului a reprezentat cel mai important predictor independent al hipotensiunii ortostatice. Fiecare an suplimentar de evoluție a diabetului a fost asociat cu o creștere cu aproximativ 11% a probabilității de apariție a HO (OR = 1,11; IC95% 1,04–1,18; $p = 0,002$).

Severitatea neuropatiei periferice obiective, exprimată prin scorul MNSI-B, a rămas de asemenea asociată independent cu prezența HO (OR = 1,27; IC95% 1,00–1,60; $p = 0,049$). Acest rezultat indică faptul că progresia neuropatiei periferice contribuie direct la dezvoltarea manifestărilor autonome cardiovasculare.

Raportul albumină/creatinină urinară a fost identificat ca predictor independent suplimentar al hipotensiunii ortostatice (OR = 1,01; IC95% 1,00–1,02; $p = 0,035$), sugerând existența unei relații între afectarea microvasculară renală și disfuncția autonomă cardiovasculară.

În schimb, hemoglobina glicozilată (HbA1c) nu și-a menținut semnificația statistică după ajustarea pentru ceilalți predictorii incluși în model ($p = 0,118$), indicând faptul că efectul controlului glicemic asupra HO este probabil mediat prin complicațiile cronice dezvoltate în timp.

Modelul logistic final a demonstrat o capacitate explicativă moderată, valoarea Nagelkerke R^2 fiind de 0,257, ceea ce indică faptul că aproximativ un sfert din variația statusului de hipotensiune ortostatică poate fi explicată prin predictorii incluși în analiză.

Capacitatea de discriminare a modelului a fost acceptabilă, cu o arie de sub curba ROC (AUC) de 0,787, sugerând o performanță bună în identificarea pacienților cu risc crescut de HO.

Într-o analiză secundară au fost investigate relațiile dintre prezența HO și parametrii funcționali ai echilibrului, mobilității și fricii de cădere.

Nu au fost identificate diferențe semnificative statistic între pacienții cu și fără HO în ceea ce privește: performanța la Berg Balance Scale ($p = 0,540$), controlul postural static evaluat prin Single-Leg Stance ($p = 0,104$), mobilitatea funcțională evaluată prin Timed Up and Go ($p = 0,230$), scorurile FES-I ($p = 0,211$), scorurile FFQ-R ($p = 0,118$).

Aceste rezultate sugerează că, în populația analizată, impactul hipotensiunii ortostatice asupra performanței funcționale și asupra percepției riscului de cădere este mai redus decât cel exercitat de neuropatia periferică diabetică.

Rezultatele acestui studiu demonstrează că HO este asociată în principal cu durata diabetului, severitatea neuropatiei periferice și afectarea microvasculară renală. În schimb, parametrii sudomotori determinați prin SUDOSCAN nu au demonstrat utilitate clinică pentru identificarea pacienților cu HO.

ELEMENTE DE ORIGINALITATE ȘI CONTRIBUȚII PROPRII

Prezenta teză de doctorat aduce contribuții originale în domeniul complicațiilor neurologice ale DZT2 prin abordarea integrată a relațiilor dintre neuropatia periferică diabetică, neuropatia autonomă, tulburările de echilibru și frica de cădere. Originalitatea cercetării constă atât în tematica abordată, cât și în utilizarea unei metodologii multidimensionale care combină evaluarea clinică, funcțională, psihometrică și instrumentală a pacienților cu DZT2.

O contribuție majoră a tezei este reprezentată de validarea versiunii românești a Falls Efficacy Scale–International (FES-I) la pacienții cu DZT2. Studiul a demonstrat proprietăți psihometrice excelente, confirmând validitatea, consistența internă și reproductibilitatea instrumentului și oferind pentru prima dată un instrument standardizat pentru evaluarea fricii de cădere în populația românească cu DZT2.

Un alt element de originalitate îl constituie evaluarea simultană a relației dintre neuropatia periferică diabetică și parametri funcționali ai echilibrului, mobilității și fricii de cădere. Rezultatele au demonstrat că neuropatia diabetică este asociată cu afectarea echilibrului și cu niveluri crescute ale fricii de cădere, evidențiind impactul complex al acestei complicații asupra funcționalității pacientului.

Teza aduce contribuții importante și prin investigarea rolului disfuncției autonome utilizând tehnologia SUDOSCAN. Deși parametrii sudomotori nu au demonstrat asocieri semnificative cu performanța funcțională sau cu HO, aceste rezultate oferă informații valoroase privind utilitatea și limitele acestor biomarkeri în evaluarea pacienților cu diabet.

O altă contribuție relevantă este identificarea predictorilor independenți ai hipotensiunii ortostatice. Analizele multivariabile au evidențiat că durata diabetului, severitatea neuropatiei periferice și afectarea renală microvasculară reprezintă factori asociați independent cu prezența hipotensiunii ortostatice, furnizând informații utile pentru stratificarea riscului și monitorizarea clinică a pacienților.

Prin integrarea rezultatelor celor trei studii, teza propune o perspectivă multidimensională asupra riscului de cădere la pacienții cu DZT2, demonstrând că deteriorarea funcțională este rezultatul interacțiunii dintre afectarea neurologică, disfuncția autonomă și factorii psihologici. Rezultatele obținute completează datele existente în literatura de specialitate și oferă o bază științifică pentru dezvoltarea unor strategii moderne de screening, prevenție și management al complicațiilor neurologice asociate DZT2.

LIMITELE CERCETĂRII

Deși prezenta cercetare oferă date relevante privind relația dintre neuropatia diabetică, disfuncția autonomă, tulburările de echilibru și frica de cădere la pacienții cu DZT2, rezultatele trebuie interpretate în contextul anumitor limitări metodologice.

În primul rând, studiile au avut un design observațional și transversal, ceea ce limitează posibilitatea stabilirii unor relații de cauzalitate între variabilele investigate. Asocierile identificate reflectă relații statistice între parametri, fără a permite demonstrarea unei legături cauzale directe.

O a doua limitare este caracterul monocentric al cercetării. Toți participanții au fost recrutați dintr-un singur centru medical, fapt care poate restrânge gradul de generalizare a rezultatelor la întreaga populație de pacienți cu DZT2 din România.

De asemenea, dimensiunea eșantionului, deși adecvată pentru obiectivele propuse și pentru analizele statistice efectuate, poate limita identificarea unor asocieri de amplitudine redusă, în special în cadrul analizelor privind disfuncția autonomă și HO.

Evaluarea neuropatiei autonome s-a bazat predominant pe măsurătorile efectuate prin SUDOSCAN și pe prezența hipotensiunii ortostatice, fără includerea unor metode de referință precum testele cardiovasculare autonome standardizate sau analiza variabilității frecvenței cardiace. În consecință, anumite aspecte ale afectării autonome pot să nu fi fost surprinse complet.

În plus, evenimentele de cădere nu au fost evaluate prospectiv. Frica de cădere și riscul funcțional au fost estimate prin instrumente validate și teste clinice, fără monitorizarea longitudinală a căderilor efective, ceea ce limitează aprecierea valorii predictive a parametrilor analizați asupra evenimentelor reale.

În ceea ce privește studiul de validare a FES-I, perioada de retestare a fost limitată la o lună, nefiind investigate modificările proprietăților psihometrice pe intervale de urmărire mai lungi.

În pofida acestor limitări, cercetarea oferă o evaluare complexă și integrată a complicațiilor neurologice asociate DZT2 și furnizează date originale care pot constitui baza unor studii multicentrice și prospective viitoare, orientate către validarea externă a rezultatelor și dezvoltarea unor strategii eficiente de prevenire a deteriorării funcționale și a riscului de cădere la pacienții cu DZT2.

CONCLUZII ȘI DIRECȚII VIITOARE

Prezenta teză de doctorat evidențiază rolul important al neuropatiei diabetice în deteriorarea echilibrului și creșterea vulnerabilității funcționale la pacienții cu DZT2. Rezultatele obținute demonstrează că neuropatia periferică se asociază semnificativ cu afectarea echilibrului și cu niveluri crescute ale fricii de cădere, confirmând impactul major al acestei complicații asupra calității vieții și independenței funcționale a pacienților.

Un rezultat important al cercetării este validarea versiunii românești a FES-I, care a demonstrat proprietăți psihometrice excelente și poate fi utilizată ca instrument standardizat pentru evaluarea fricii de cădere în practica clinică și în cercetare. De asemenea, studiul a arătat că durata diabetului, severitatea neuropatiei periferice și afectarea renală microvasculară reprezintă factori asociați independent cu HO, în timp ce markerii sudomotori evaluați prin SUDOSCAN nu au demonstrat utilitate suplimentară pentru identificarea pacienților cu risc crescut.

În ansamblu, rezultatele susțin necesitatea unei abordări multidimensionale a pacientului cu DZT2, care să includă evaluarea neuropatiei, a funcționalității și a factorilor psihologici implicați în riscul de cădere.

Direcțiile viitoare de cercetare ar trebui să includă studii prospective multicentrice care să urmărească apariția căderilor în timp și să valideze valoarea predictivă a instrumentelor utilizate. De asemenea, sunt necesare investigații suplimentare privind rolul diferitelor componente ale neuropatiei autonome, utilizând metode complementare de evaluare cardiovasculară și neurofiziologică. Integrarea markerilor clinici, funcționali și digitali în modele predictive de risc ar putea contribui la dezvoltarea unor strategii personalizate de prevenție și management al complicațiilor neurologice asociate DZT2.

**VICTOR BABEȘ UNIVERSITY OF MEDICINE
AND PHARMACY FROM TIMIȘOARA
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT VII – INTERNAL MEDICINE 2**

ILIESCU BIANCA ILIANA



PhD THESIS

**ANALYSIS OF THE ASSOCIATION BETWEEN BALANCE
IMPAIRMENT AND DIABETIC NEUROPATHY IN PATIENTS
WITH TYPE 2 DIABETES**

- ABSTRACT -

Scientific Coordinator
PROF. UNIV. DR. TIMAR BOGDAN

**T I M I Ș O A R A
2 0 2 6**

TABLE OF CONTENTS

ABSTRACT	3
INTRODUCTION	3
AIM AND OBJECTIVES OF THE RESEARCH	4
RESULTS	6
VALIDATION OF THE ROMANIAN VERSION OF THE FALLS EFFICACY SCALE– INTERNATIONAL (FES-I)	6
IMPACT OF DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY ON BALANCE, MOBILITY, AND FEAR OF FALLING	7
AUTONOMIC DYSFUNCTION AND PREDICTORS OF ORTHOSTATIC HYPOTENSION IN PATIENTS WITH T2D	8
ORIGINAL CONTRIBUTIONS AND ELEMENTS OF NOVELTY	10
LIMITATIONS OF THE RESEARCH	11
CONCLUSIONS AND FUTURE DIRECTIONS	12

ABSTRACT

INTRODUCTION

Type 2 diabetes (T2D) represents one of the most significant public health challenges worldwide, with its prevalence continuing to rise as a result of population aging, urbanization, and lifestyle changes. Beyond its direct metabolic impact, T2D is associated with numerous chronic complications, among which diabetic neuropathy occupies a central role due to its high prevalence and substantial functional consequences for affected individuals.

Diabetic neuropathy affects up to half of all people with diabetes and is one of the leading causes of impaired mobility, balance dysfunction, and loss of functional independence. Damage to peripheral nerve fibers results in impaired proprioception, reduced plantar sensation, and alterations in neuromuscular control, all of which contribute to postural instability and an increased risk of falls. In parallel, diabetic autonomic neuropathy may promote the development of orthostatic hypotension and other manifestations that further increase patients' functional vulnerability.

Falls are a common occurrence among older adults with T2DM and constitute a major cause of injury, disability, institutionalization, and reduced quality of life. International evidence indicates that individuals with diabetes have a significantly higher risk of falling compared with the general population, and diabetic neuropathy is considered one of the primary determinants of this increased risk. However, the exact mechanisms through which the different components of neuropathy influence balance and functional performance have not yet been fully elucidated.

Another insufficiently explored aspect is the role of psychological factors, particularly fear of falling. Fear of falling may lead to activity restriction, reduced social participation, and accelerated functional decline. In recent years, several standardized instruments have been developed to assess fear of falling, among which the Falls Efficacy Scale–International (FES-I) is one of the most widely used. Nevertheless, prior to the present research, no validated version was available for the Romanian population with T2DM.

In the context of these knowledge gaps, the present doctoral thesis aimed to investigate, in an integrated manner, the relationship between diabetic neuropathy, autonomic dysfunction, balance impairment, and fear of falling in patients with T2DM, through the development of a multidimensional clinical model for the assessment of neurofunctional risk.

AIM AND OBJECTIVES OF THE RESEARCH

The increasing prevalence of T2D and the substantial impact of its neurological complications on patient functionality highlight the need for effective methods for the early identification of individuals at risk of postural instability, falls, and reduced quality of life. Among the chronic complications of diabetes, diabetic neuropathy and autonomic dysfunction are particularly important due to their association with impaired balance, reduced mobility, and increased functional vulnerability.

Although numerous studies have investigated peripheral neuropathy, autonomic neuropathy, and fall risk separately, relatively few have examined the interrelationships among these conditions and their combined impact on functional status in patients with T2D. Furthermore, in Romania, there has been a lack of culturally adapted and validated instruments for assessing fear of falling in this population.

Against this background, the overall aim of the present doctoral thesis was to investigate the relationships among diabetic peripheral neuropathy, autonomic dysfunction, balance impairment, mobility limitations, and fear of falling in patients with T2D, while identifying clinically relevant tools for the assessment of neurofunctional risk.

To achieve this aim, the first specific objective was the cultural adaptation and psychometric validation of the Romanian version of the Falls Efficacy Scale–International (FES-I), one of the most widely used instruments for assessing fear of falling. The validation process included the evaluation of score distribution, internal consistency, test–retest reliability, agreement between repeated measurements, and the scale’s ability to identify functional impairment. The results confirmed that the Romanian version of the FES-I is a valid, reliable, and reproducible instrument for assessing fear of falling in patients with T2D.

The second objective aimed to investigate the relationship between the severity of diabetic peripheral neuropathy and functional parameters involved in maintaining postural stability. Specifically, the study examined differences in balance and mobility between patients with and without diabetic neuropathy, the association between neuropathy severity and performance on functional tests, the relationship between neuropathy and subjective perceptions of fall risk, and the contribution of different neuropathic components to functional impairment.

This objective sought to improve the understanding of the mechanisms through which diabetic neuropathy affects functional capacity and increases the risk of falls in patients with T2D.

The third objective focused on evaluating the role of autonomic dysfunction in the development of orthostatic hypotension and identifying factors associated with this complication. To achieve this, differences between patients with and without orthostatic hypotension were assessed, alongside the relationship between sudomotor function parameters measured by SUDOSCAN and the presence of orthostatic hypotension. The study also explored the association between the severity of peripheral neuropathy and autonomic dysfunction, as well as independent predictors of orthostatic hypotension through multivariable analyses.

The purpose of this objective was to evaluate the clinical utility of selected markers for the early identification of patients at increased risk of autonomic neuropathy and its related complications.

Beyond the individual aims of each study, the research sought to provide an integrated perspective on the relationships between diabetic neuropathy, autonomic dysfunction, and their functional consequences. The overarching objective was to contribute to the development of a multidimensional clinical framework for neurofunctional risk assessment in patients with T2D, facilitating the early identification of vulnerable individuals and supporting the implementation of targeted prevention and intervention strategies.

RESULTS

To achieve the proposed objectives, three complementary studies were conducted. These studies successively addressed the validation of a fear-of-falling assessment instrument, the impact of diabetic peripheral neuropathy on functional performance, and the role of autonomic dysfunction in the development of orthostatic hypotension. Collectively, the findings provide an integrated perspective on the mechanisms underlying balance impairment, functional decline, and increased fall risk in patients with T2D.

VALIDATION OF THE ROMANIAN VERSION OF THE FALLS EFFICACY SCALE–INTERNATIONAL (FES-I)

The first study aimed to evaluate the psychometric properties of the Romanian version of the Falls Efficacy Scale–International (FES-I) in patients with T2D and to determine its clinical utility for identifying individuals at increased risk of functional impairment.

The mean total FES-I score at the initial assessment was 30.8 ± 11.4 points, with values ranging from 16 to 62 points. At the one-month follow-up assessment, the mean score was 31.1 ± 11.6 points, with no statistically significant difference between the two measurements ($p = 0.209$), indicating good temporal stability of the instrument.

Analysis of score distribution revealed a low floor effect (8.9% at baseline and 10.5% at retest) and no ceiling effect, demonstrating the scale's ability to adequately discriminate between different levels of fear of falling within the study population.

The Romanian version of the FES-I demonstrated excellent internal consistency. Cronbach's alpha coefficients were 0.945 at baseline and 0.947 at follow-up, indicating a high degree of item homogeneity and coherent measurement of the underlying construct. Corrected item–total correlations ranged from 0.540 to 0.799, confirming the appropriate contribution of each item to the overall score.

Measurement stability over time was assessed using the intraclass correlation coefficient (ICC), which reached 0.972 (95% CI: 0.956–0.983), indicating excellent test–retest reliability. This finding demonstrates that the instrument produces highly reproducible and stable results across repeated assessments.

The ability of the FES-I to identify patients with functional impairment was further evaluated through ROC curve analyses using balance and mobility outcomes as reference standards. The

results demonstrated good discriminative performance for identifying individuals with impaired balance and reduced mobility, supporting the clinical usefulness of the scale in the assessment of fall risk.

Overall, the findings indicate that the Romanian version of the FES-I is a valid, reliable, and reproducible instrument for assessing fear of falling in patients with T2D and may be confidently used in both clinical practice and research settings.

IMPACT OF DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY ON BALANCE, MOBILITY, AND FEAR OF FALLING

The second study investigated the relationship between diabetic peripheral neuropathy and functional parameters involved in maintaining balance and preventing falls in patients with T2D.

Patients diagnosed with diabetic neuropathy exhibited significantly higher levels of fear of falling compared with those without neuropathy. The median FES-I score was 31 points in patients with neuropathy versus 21 points in those without neuropathy ($p = 0.001$). Similarly, FFQ-R scores were significantly higher in the neuropathy group (23 vs. 5 points; $p = 0.006$). These findings indicate that patients with diabetic neuropathy perceive a greater risk of falling and experience increased concern regarding the performance of daily activities.

Neuropathy was also associated with poorer balance performance. Patients with diabetic neuropathy achieved significantly lower scores on the Berg Balance Scale (BBS), with a median score of 42 points compared with 46 points in patients without neuropathy ($p = 0.029$). This finding highlights the negative impact of neuropathic impairment on postural control and balance function.

In contrast, no significant differences were observed in functional mobility assessed using the Timed Up and Go (TUG) test (11.8 vs. 11.25 seconds; $p = 0.699$). Although overall mobility was not significantly affected, the results suggest that balance impairment and increased fear of falling may develop before overt mobility limitations become clinically apparent.

Correlation analyses further demonstrated significant associations between neuropathy severity and functional impairment. Higher MNSI-A and MNSI-B scores were associated with poorer balance performance and increased fear of falling. As neuropathy severity increased, BBS scores decreased, whereas FES-I and FFQ-R scores increased, indicating a progressive deterioration in functional status and patient confidence.

An additional objective of this study was to evaluate the relationship between sudomotor dysfunction and functional outcomes. No significant correlations were identified between SUDOSCAN-derived parameters and BBS, TUG, FES-I, or FFQ-R scores. Correlation coefficients were weak and did not reach statistical significance, suggesting that isolated sudomotor dysfunction is not a major determinant of balance impairment or fear of falling in this population.

Overall, the findings demonstrate that diabetic peripheral neuropathy is significantly associated with impaired balance and increased fear of falling in patients with T2D. Neuropathy severity emerged as an important determinant of functional decline, whereas sudomotor markers assessed by SUDOSCAN did not show clinically meaningful associations with the functional parameters evaluated.

AUTONOMIC DYSFUNCTION AND PREDICTORS OF ORTHOSTATIC HYPOTENSION IN PATIENTS WITH T2D

The third study investigated the relationship between autonomic neuropathy and orthostatic hypotension (OH), as well as the clinical and neuropathic factors independently associated with this complication. In addition, the potential utility of sudomotor parameters measured by SUDOSCAN as markers of autonomic dysfunction was evaluated.

OH is a clinically important manifestation of diabetic autonomic neuropathy and is associated with dizziness, postural instability, syncope, falls, and increased cardiovascular mortality. Early identification of patients at risk may facilitate the implementation of appropriate preventive and therapeutic strategies.

Patients with and without OH were compared to identify relevant clinical and metabolic differences. Individuals with OH generally had a longer duration of diabetes, more severe neuropathic involvement, and higher levels of microvascular disease markers, suggesting a close relationship between the progression of diabetic complications and the development of cardiovascular autonomic dysfunction. These findings support the hypothesis that OH occurs predominantly in patients with a greater disease burden and more advanced neurological impairment.

Autonomic dysfunction was assessed using SUDOSCAN technology, which quantifies sweat gland function through measurements of electrochemical skin conductance (ESC). Contrary to the initial hypothesis, no significant differences were identified between patients with and without OH for any of the SUDOSCAN-derived parameters. ESC values of both the upper and

lower limbs, measures of sudomotor asymmetry, and composite autonomic dysfunction scores (Nefro Score and CAN Score) were comparable between groups. These findings suggest that peripheral sudomotor dysfunction assessed by SUDOSCAN does not directly reflect the pathophysiological mechanisms underlying OH in patients with T2D.

To identify independent factors associated with OH, a multivariable logistic regression model was constructed. Diabetes duration emerged as the strongest independent predictor, with each additional year of disease increasing the likelihood of OH by approximately 11% (OR = 1.11; 95% CI: 1.04–1.18; $p = 0.002$). Objective peripheral neuropathy severity, assessed by the MNSI-B score, also remained independently associated with OH (OR = 1.27; 95% CI: 1.00–1.60; $p = 0.049$), indicating that progressive peripheral nerve damage contributes to the development of cardiovascular autonomic manifestations. Furthermore, the urinary albumin-to-creatinine ratio was identified as an additional independent predictor (OR = 1.01; 95% CI: 1.00–1.02; $p = 0.035$), supporting a relationship between renal microvascular damage and autonomic dysfunction. In contrast, HbA1c did not retain statistical significance after adjustment for the other variables included in the model ($p = 0.118$).

The final logistic model demonstrated moderate explanatory power (Nagelkerke $R^2 = 0.257$), indicating that approximately one quarter of the variability in OH status could be explained by the included predictors. Model discrimination was acceptable, with an area under the ROC curve (AUC) of 0.787, suggesting good performance in identifying patients at increased risk of OH.

A secondary exploratory analysis examined the relationship between OH and functional outcomes. No significant differences were observed between patients with and without OH regarding balance performance (Berg Balance Scale, $p = 0.540$), static postural control (Single-Leg Stance, $p = 0.104$), functional mobility (Timed Up and Go, $p = 0.230$), fear of falling measured by FES-I ($p = 0.211$), or FFQ-R scores ($p = 0.118$). These findings suggest that, within the studied population, the impact of OH on functional performance and perceived fall risk is less pronounced than that of diabetic peripheral neuropathy.

Overall, the results indicate that OH is primarily associated with diabetes duration, peripheral neuropathy severity, and renal microvascular involvement. Conversely, sudomotor parameters derived from SUDOSCAN did not demonstrate clinical utility for identifying patients with OH.

ORIGINAL CONTRIBUTIONS AND ELEMENTS OF NOVELTY

The present doctoral thesis provides original contributions to the field of neurological complications associated with T2D through an integrated investigation of the relationships among diabetic peripheral neuropathy, autonomic neuropathy, balance impairment, and fear of falling. The originality of the research lies both in the topic addressed and in the application of a multidimensional methodology combining clinical, functional, psychometric, and instrumental assessments in patients with T2D.

A major contribution of this thesis is the validation of the Romanian version of the Falls Efficacy Scale–International (FES-I) in patients with T2D. The study demonstrated excellent psychometric properties, confirming the instrument's validity, internal consistency, and reproducibility, and, for the first time, providing a standardized tool for assessing fear of falling in the Romanian T2D population.

Another original aspect of the research is the simultaneous evaluation of the relationship between diabetic peripheral neuropathy and functional measures of balance, mobility, and fear of falling. The findings demonstrated that diabetic neuropathy is associated with impaired balance and increased levels of fear of falling, highlighting the complex impact of this complication on patient functionality.

The thesis also provides important evidence on the role of autonomic dysfunction using SUDOSCAN technology. Although sudomotor parameters were not significantly associated with functional performance or orthostatic hypotension (OH), these findings provide valuable insights into the utility and limitations of these biomarkers for assessing patients with diabetes.

Another relevant contribution is the identification of independent predictors of orthostatic hypotension. Multivariable analyses demonstrated that diabetes duration, peripheral neuropathy severity, and renal microvascular involvement are independently associated with the presence of OH, providing clinically relevant information for risk stratification and patient monitoring.

By integrating the results of the three studies, the thesis proposes a multidimensional perspective on fall risk in patients with T2D, demonstrating that functional decline results from the interaction between neurological impairment, autonomic dysfunction, and psychological factors. The findings expand the current body of evidence and provide a scientific foundation for developing modern strategies for the screening, prevention, and management of neurological complications associated with T2D.

LIMITATIONS OF THE RESEARCH

Although the present research provides valuable insights into the relationships among diabetic neuropathy, autonomic dysfunction, balance impairment, and fear of falling in patients with T2D, the findings should be interpreted in light of several methodological limitations.

First, all studies employed an observational, cross-sectional design, which limits the ability to establish causal relationships among the variables investigated. The identified associations reflect statistical relationships and do not allow definitive conclusions regarding causality.

Second, the study was conducted in a single center, with all participants recruited from the same medical institution. Consequently, the generalizability of the findings to the broader Romanian population of patients with T2D may be limited.

Although the sample size was adequate for the proposed objectives and statistical analyses, it may have reduced the ability to detect weaker associations, particularly in analyses related to autonomic dysfunction and orthostatic hypotension (OH).

The assessment of autonomic neuropathy relied primarily on SUDOSCAN-derived measurements and the presence of orthostatic hypotension, without incorporating reference methods such as standardized cardiovascular autonomic reflex tests or heart rate variability analysis. As a result, certain aspects of autonomic dysfunction may not have been fully captured.

In addition, fall events were not assessed prospectively. Fear of falling and functional risk were evaluated using validated questionnaires and clinical performance tests, but no longitudinal monitoring of actual falls was performed. This limits the assessment of the predictive value of the investigated parameters for real-world fall events.

Regarding the validation study, the FES-I retest period was limited to 1 month, and changes in the instrument's psychometric properties over longer follow-up periods were not investigated.

Despite these limitations, the research provides a comprehensive and integrated evaluation of neurological complications associated with T2D and generates original findings that may serve as the basis for future multicenter and prospective studies. Such investigations could further validate the present results and contribute to the development of effective strategies to prevent functional decline and reduce fall risk in patients with T2D.

CONCLUSIONS AND FUTURE DIRECTIONS

This doctoral thesis highlights the significant role of diabetic neuropathy in balance impairment and increased functional vulnerability among patients with T2D. The findings demonstrate that peripheral neuropathy is significantly associated with impaired balance and higher levels of fear of falling, confirming the substantial impact of this complication on patients' quality of life and functional independence.

One of the most important outcomes of this research is the validation of the Romanian version of the FES-I, which demonstrated excellent psychometric properties and can be used as a standardized instrument for assessing fear of falling in both clinical practice and research settings. Furthermore, the study showed that diabetes duration, peripheral neuropathy severity, and renal microvascular involvement are independently associated with orthostatic hypotension (OH), whereas sudomotor markers assessed by SUDOSCAN did not provide additional clinical value for identifying patients at increased risk.

Overall, the results support the need for a multidimensional approach to managing patients with T2D, incorporating assessment of neuropathy, functional status, and psychological factors related to fall risk.

Future research should focus on prospective multicenter studies designed to monitor fall events over time and to further validate the predictive value of the assessment tools used in this thesis. Additional investigations are warranted to better understand the roles of different components of autonomic neuropathy using complementary cardiovascular and neurophysiological assessment methods. The integration of clinical, functional, and digital biomarkers into predictive risk models may contribute to the development of personalized strategies for the prevention and management of neurological complications associated with T2D.