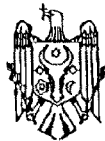




MD 1046 Y 2016.06.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **1046** (13) **Y**
(51) Int.Cl: *A61B 10/00* (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ**

In termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție de scurtă durată, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului	
(21) Nr. depozit: s 2015 0126 (22) Data depozit: 2015.09.11	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2016.06.30, BOPI nr. 6/2016
(71) Solicitant: IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventatori: RIZOV Cristina, MD; VUDU Lorina, MD; REVENCO Valeriu, MD; JUCOVSCI Constantin, MD; RIZOV Mihail, MD (73) Titular: IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (74) Mandatar autorizat: VOZIANU Maria	

(54) **Metodă de pronosticare a riscului apariției neuropatiei autonome cardiovasculare în diabetul zaharat de tip I**

(57) **Rezumat:**

1
Invenția se referă la medicină, în special la endocrinologie și poate fi utilizată pentru pronosticarea riscului apariției neuropatiei autonome cardiovasculare în diabetul zaharat de tip I.

Metoda, conform invenției, include examenul clinic și paraclinic, unde se stabilesc următorii parametri: gradul de severitate a nefropatiei diabetice (ND), frecvența apariției cetoacidozei diabetice (CAD), durata

2
diabetului zaharat (DD), apoi se calculează funcția discriminantă (F) conform formulei:
 $F = -4,972 + 1,767 \cdot ND + 1,530 \cdot CAD + 0,078 \cdot DD$,
în cazul în care $F > 0$ se pronosticează riscul apariției neuropatiei autonome cardiovasculare în diabetul zaharat de tip I, iar când $F < 0$ se pronosticează lipsa riscului apariției neuropatiei.

Revendicări: 1

MD 1046 Y 2016.06.30

(54) Method for predicting the risk of appearance of cardiovascular autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus

(57) Abstract:

1

The invention relates to medicine, in particular to endocrinology and can be used for predicting the risk of appearance of cardiovascular autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus.

The method, according to the invention, involves clinical and paraclinical examination, where are set the following parameters: severity of diabetic nephropathy (ND), occurrence of diabetic ketoacidosis (CAD), duration of diabetes (DD), then is calculated

2

the discriminant function (F) according to the formula:

$F = -4,972 + 1,767 \cdot ND + 1,530 \cdot CAD + 0,078 \cdot DD$,
in the event when $F > 0$ is predicted the risk of appearance of cardiovascular autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus, and when $F < 0$ is predicted the absence of the risk of appearance of neuropathy.

Claims: 1

(54) Метод прогнозирования риска возникновения кардиоваскулярной автономной нейропатии при сахарном диабете I-го типа

(57) Реферат:

1

Изобретение относится к медицине, в частности к эндокринологии и может быть использовано для прогнозирования риска возникновения кардиоваскулярной автономной нейропатии при сахарном диабете I-го типа.

Метод, согласно изобретению, включает клиническое и параклиническое обследование, где устанавливаются следующие параметры: тяжесть диабетической нефропатии (ND), частота возникновения диабетического кетоацидоза

2

(CAD), длительность сахарного диабета (DD), затем вычисляют дискриминантную функцию (F) согласно формуле:

$F = -4,972 + 1,767 \cdot ND + 1,530 \cdot CAD + 0,078 \cdot DD$,
в случае, когда $F > 0$, прогнозируется риск возникновения кардиоваскулярной автономной нейропатии при сахарном диабете I-го типа, а когда $F < 0$ прогнозируется отсутствие риска возникновения нейропатии.

П. формулы: 1

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la endocrinologie și poate fi utilizată pentru pronosticarea riscului apariției neuropatiei autonome cardiovasculare în diabetul zaharat de tip I.

Neuropatia autonomă cardiacă este una din complicațiile diabetului zaharat adesea trecută cu vederea, dar care are un impact major asupra patologiei cardiovasculare, morbidității și mortalității pacienților cu diabet zaharat. Dificultatea diagnosticării ei apare începând cu manifestările clinice, care pe de o parte mult timp rămâne asimptomatică, însă, pe de altă parte nu are simptome specifice, iar cele existente deseori pot fi confundate cu stările de hipoglicemie.

Este cunoscut că diagnosticarea neuropatiei autonome cardiovasculare rămâne o problemă. A fost dovedit că factorul de risc major este durata diabetului și controlul glicemic scăzut. După datele studiului Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), un control glicemic intens a dus la scăderea incidenței neuropatiei autonome cardiovasculare cu 50% după o perioadă de 6,5 ani de monitorizare, acest efect protectiv a persistat încă 14 ani după finalizarea studiului. Majoritatea studiilor au demonstrat corelațiile dintre neuropatia autonomă cardiovasculară și factorii de risc, cu toate acestea nu sunt studii care ar fi evaluat pronosticul apariției neuropatiei autonome cardiovasculare, care ar permite aplicarea testelor de screening la pacienții cu risc de a face neuropatie autonomă cardiovasculară. În anii 1970 Ewing și al. au propus cinci teste simple, neinvazive pentru aprecierea funcției autonome cardiovasculare, bazate pe răspunsul frecvenței cardiace și tensiunii arteriale la anumite manevre fiziologice. Aceste teste au o sensibilitate și specificitate sporită în diagnosticarea neuropatiei autonome cardiovasculare [1].

Dezavantajul acestor teste constă în faptul că ele necesită personal competent și nu sunt disponibile în practica generală.

O altă metodă de diagnosticare a neuropatiei autonome cardiovasculare este aplicarea Holter-ECG în decurs de 24 ore, pentru aprecierea variabilității ritmului cardiac. Însă, metoda dată este costisitoare și necesită utilaj special, din care cauză diagnosticul este stabilit tardiv. Astfel, devine oportun aprecierea grupelor de risc pentru apariția neuropatiei autonome cardiace și aplicarea metodelor de diagnostic la stadiile incipiente cu preîntâmpinarea agravării neuropatiei autonome cardiovasculare.

Matematic problema fiind formalizată se reduce la deducerea unei reguli, unui criteriu de discriminare, în baza analizei datelor a două selecții (pacienți fără neuropatie autonomă cardiovasculară și pacienți cu neuropatie autonomă cardiovasculară confirmată în baza testelor funcției vegetative cardiace), care permite a atribui un nou element (pacient cu diabet zaharat și neuropatie autonomă cardiovasculară nedignosticată) la una din cele două mulțimi cu o exactitate destul de bună. Folosirea analizei discriminante în analiza datelor statistice ne-a permis să deducem funcția discriminantă propusă mai jos, care este pusă în esența metodei de pronosticare.

Problema pe care o rezolvă invenția propusă este elaborarea unei metode noi pentru creșterea exactității pronosticării apariției neuropatiei autonome cardiovasculare în diabetul zaharat tip I.

Metoda de pronosticare a riscului apariției neuropatiei autonome cardiovasculare în diabetul zaharat de tip I include examenul clinic și paraclinic, unde se stabilesc următorii parametri: gradul de severitate a nefropatiei diabetice (ND), frecvența apariției cetoacidozei diabetice (CAD), durata diabetului zaharat (DD), apoi se calculează funcția discriminantă (F) conform formulei:

$$F = -4,972 + 1,767 \cdot ND + 1,530 \cdot CAD + 0,078 \cdot DD,$$

unde parametrii menționați primesc următoarele valori:

ND – 0 – absent; 1 – stadiul I; 2 – stadiul II; 3 – stadiul III; 4 – stadiul IV-V;

CAD – 1 – rar; 2 – o dată pe an; 3 – mai mult de 2 ori pe an; DD – valori în ani,

în cazul în care $F > 0$ se pronostichează riscul apariției neuropatiei autonome cardiovasculare în diabetul zaharat de tip I, iar când $F < 0$ se pronostichează lipsa riscului apariției neuropatiei.

Rezultatul constă în elaborarea unei metode ce permite pronosticarea ieftină, obiectivă și eficientă a apariției neuropatiei autonome cardiovasculare în diabetul zaharat tip I.

Avantajul constă în sporirea exactității și a obiectivizării pronosticării apariției neuropatiei autonome cardiovasculare în diabetul zaharat tip 1. Metoda propusă este una ieftină, ușor aplicabilă și nu necesită utilaj medical. Ea permite depistarea precoce a bolnavilor cu risc crescut de apariție a neuropatiei autonome cardiovasculare, fapt ce impune o atenție sporită pentru această categorie de pacienți cu corijare la timp a programului terapeutic și evidență în dinamică.

Metoda se efectuează în felul următor: analiza datelor anamnezei și testarea prin modelul matematic, cu aprecierea următoarelor date: gradul de severitate a nefropatiei diabetice (ND), frecvența cetoacidozei (CAD), durata diabetului zaharat (DD) și în baza rezultatelor acestor parametri se calculează funcția discriminantă (F) care servește pentru stabilirea pronosticului favorabil sau nefavorabil de apariție a neuropatiei autonome cardiovasculare în diabetul zaharat tip I conform formulei: $F = -4,972 + 1,767 \cdot ND + 1,530 \cdot CAD + 0,078 \cdot DD$, unde ND – gradul nefropatiei diabetice: 0 – ND absent; 1 – ND stadiul I; 2 – ND stadiul II; 3 – ND stadiul III; 4 – ND stadiul IV-V; CAD – frecvența cetoacidozei diabetice: 1 – rar; 2 – o dată/an; 3 – mai mult de 2 ori/an și DD – durata diabetului zaharat măsurat în ani.

La etapa inițială au fost selectați pacienți cu diabet zaharat tip I, de la care s-au colectat datele anamnezei în ceea ce privește durata diabetului zaharat, frecvența cetoacidozei, severitatea nefropatiei diabetice, apoi în baza testelor funcției vegetative cardiace a fost apreciată prezența neuropatiei autonome cardiovasculare.

Verificarea funcției discriminante s-a efectuat pe un lot de 83 pacienți cu diagnosticul – diabet zaharat tip I, apreciindu-se prezența neuropatiei autonome cardiovasculare. Rezultatul favorabil a fost considerat în cazul în care $F < 0$ și nefavorabil dacă $F > 0$.

Rezultatul așteptat		Rezultatul real	
		Favorabil, persoane (%)	Nefavorabil, persoane (%)
Favorabil, persoane (%)	28 (100%)	26 (92,86%)	2 (7,14%)
Nefavorabil, persoane (%)	55 (100%)	8 (14,55%)	47 (85,45%)
Total, persoane (%)	83 (100%)	34 (40,96%)	49 (59,04%)

Drept indicație pentru utilizarea acestei metode constituie depistarea pacienților cu risc sporit de apariție a neuropatiei autonome cardiovasculare în scopul întocmirii unei precoce tactici de tratament.

Contraindicații pentru utilizarea acestei metode nu sunt.

Exemplul 1

Pacienta F., în vârstă de 34 ani, s-a internat în Secția Endocrinologie a IMSP SCR în stare gravă cu diagnosticul – diabet zaharat tip I, decompensat. A fost aplicată metoda propusă conform invenției. S-au obținut următoarele rezultate: ND = 3 (cu nefropatie diabetică confirmată de medicul nefrolog); CAD = 1 (cetoacidoze – rar în anamneză) și DD = 11 ani.

Valoarea calculată a funcției discriminante $F = 2,717$, ceea ce permite pronosticarea riscului de apariție a neuropatiei autonome cardiovasculare. Metoda aplicată a demonstrat coincidența pronosticării cu rezultatul real la 1 an de supraveghere.

Exemplul 2

Pacientul V., 18 ani, la internare – stare de gravitate medie, diagnosticul diabet zaharat tip I, compensat. S-au înregistrat următoarele rezultate: ND = 0 (fără nefropatie diabetică); CAD = 1 și DD = 8 ani. Valoarea calculată a funcției discriminante $F = -2,818$, adică $F < 0$, fapt care permite pronosticarea la această pacientă a unei evoluții favorabile a maladiei, ceea ce demonstrează coincidența pronosticului cu rezultatul clinic favorabil.

Exemplul 3

Pacientul O., 28 ani, s-a internat în Secția Endocrinologie a IMSP SCR în stare de gravitate medie, fiind stabilit diagnosticul – diabet zaharat tip I, subcompensat, în urma investigațiilor efectuate s-au obținut următoarele rezultate: ND = 0; CAD = 3 (cetoacidoze diabetice mai mult de 2 ori/an); DD = 7. Valoarea calculată a funcției discriminante $F = 0,164$, ceea ce permite pronosticarea unei evoluții nefavorabile a apariției neuropatiei autonome cardiovasculare. În realitate însă, școlarizarea pacientului și modificarea tratamentului au adus o ameliorare evidentă a stării pacientului. După 12 luni de supraveghere fiind atestată o ameliorare clinică evidentă. Fapt ce demonstrează necoincidența pronosticului cu rezultatul clinic favorabil.

5 Având la bază datele obținute la pacienții cu diabet zaharat tip I, metoda de pronosticare a apariției neuropatiei autonome cardiovasculare permite depistarea precoce a bolnavilor cu risc crescut de dezvoltare a complicației date, fapt ce impune o atenție sporită pentru această categorie de pacienți cu corijarea la timp a tacticii terapeutice, școlarizarea lor și aplicarea testelor de screening.

Cercetările și utilizarea metodei au fost efectuate pe un lot de 83 pacienți în cadrul laboratorului și catedrelor Universității. Metoda propusă este precisă și ușor de aplicat atât în staționar, cât și în centrele medicilor de familie.

10

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Spallone V., Ziegler D., Freeman R., et. al. on behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic neuropathy, Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. Diabetes Metabolism Research and Reviews, 2011, 27, p. 639-653

(57) Revendicări:

Metodă de pronosticare a riscului apariției neuropatiei autonome cardiovasculare în diabetul zaharat de tip I, care include examenul clinic și paraclinic, unde se stabilesc următorii parametri: gradul de severitate a nefropatiei diabetice (ND), frecvența apariției cetoacidozei diabetice (CAD), durata diabetului zaharat (DD), apoi se calculează funcția discriminantă (F) conform formulei:

$$F = -4,972 + 1,767 \cdot ND + 1,530 \cdot CAD + 0,078 \cdot DD,$$

unde parametrii menționați primesc următoarele valori:

ND – 0 – absent; 1 – stadiul I; 2 – stadiul II; 3 – stadiul III; 4 – stadiul IV-V;

CAD – 1 – rar; 2 – o dată pe an; 3 – mai mult de 2 ori pe an; DD – valori în ani, în cazul în care $F > 0$ se pronostichează riscul apariției neuropatiei autonome cardiovasculare în diabetul zaharat de tip I, iar când $F < 0$ se pronostichează lipsa riscului apariției neuropatiei.

Șef Secție Examinare:

LEVIȚCHI Svetlana

Examinator:

DUBĂSARU Nina

Redactor:

LOZOVANU Maria

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: s 2015 0126 (32) Data de prioritate recunoscută:
 (22) Data depozit: 2015.09.11 Raport de documentare internațională: ☐ da
 (67) Numărul cererii transformate și data transformării:
 (71) Solicitant: **IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD**
 (54) **Titlul: Metodă de pronosticare a apariției neuropatiei autonome cardiace în diabetul zaharat tip 1**

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl: A61B 10/00** (2006.01)

III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)

MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta):

A61B 10/00

diabet

prognosticare

neuropatie

"Worldwide" (Espacenet):

EA, CIS (Eapatis):

A61B 10/00

диабет

прогнозирование

невропатия

SU (nonpublic):

Alte BD –

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

http://www.sfatulmedicului.ro/Afectiuni-ale-nervilor-periferici/neuropatia-cauze-si-tratament_10180#Clasificarea_neuropatiei

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.1239/full>

<http://care.diabetesjournals.org/content/37/1/235.full>

<http://www.umfiasi.ro/Rezidenti/suporturidecurs/Facultatea%20de%20Medicina/Neurologie%20-%20Prof.%20Dr.%20C.D.%20Popescu/NEUROPATIA%20DIABETICA.pdf>

<http://www.romedic.ro/neuropatia-diabetica>

<http://www.lsmdb.ro/cursuri/An4/Protetica/02%2010%20NOTE%20CURS%20examinarea.pdf>

<http://app.neurodiab.com/ro/articole-stiintifice/neuropatia-complicatie-frecventa-si-dizabilitanta-a-diabetului>

<http://www.romedic.ro/cetoacidoza-diabetica>

<http://www.umfiasi.ro/Rezidenti/suporturidecurs/Facultatea%20de%20Medicina/Nefrologie/Cap.%205%20-%20Nefropatia%20diabetica.pdf>

http://www.umfiasi.ro/ScoalaDoctorala/TezeDoctorat/Teze%20Doctorat/Rezumat_Claudiu_Cobuz.pdf

--

V. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A, D, C	Spallone V., Ziegler D., Freeman R., et. al. on behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic neuropathy, Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. Diabetes Metabolism Research and Reviews, 2011, 27, p. 639-653	1
A	MD 833 Y 2014.11.30	1
A	UA 7348 U 2005.06.15	1

*** categoriile speciale ale documentelor citate:**

A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri

Data finalizării documentării 2016.03.11

Examinator DUBĂSARU Nina