JOSÉ TUPINAMBÁ SOUSA VASCONCELOS

**Pré-diabetes em pacientes com síndrome do túnel
do carpo: um estudo transversal analítico**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de Paulo para obtenção do título de Doutor
em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Processos Imunes e Infecciosos

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Ferreira Borba Neto

**São Paulo
2013**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Vasconcelos, José Tupinambá Sousa

Pré-diabetes em pacientes com síndrome do túnel do carpo: um estudo transversal analítico / José Tupinambá Sousa Vasconcelos. -- São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Ciências Médicas. Área de concentração: Processos Imunes e Infecciosos.

Orientador: Eduardo Ferreira Borba Neto.

Descritores: 1.Síndrome do túnel do carpo/diagnóstico 2.Síndrome do túnel do carpo/epidemiologia 3.Estado pré-diabético/epidemiologia 4.Estudos transversais 5.Análise transversal 6.Fatores de risco 7.Peso corporal 8.Grupos etários

USP/FM/DBD-318/13

DEDICATÓRIA

À minha esposa Ceicinha, que com o seu amor inexcedível me salva todos os dias de todas as formas que uma pessoa pode ser salva.

Às minhas filhas Maria Aída e Luíza Tupinambá, que enchem os meus dias de alegria e esperança com o cheiro da nova estação.

À Durcila Franco de Sá Rêgo, pelo testemunho de trabalho, disciplina e honestidade.

Aos meus familiares, que me apoiaram e incentivaram cada um ao seu modo e na sua medida.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Eduardo Ferreira Borba Neto, pelas horas dedicadas e por apontar o oriente e o porto mais seguro em incontáveis vezes durante a execução deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Jozélio Freire de Carvalho, pelo valioso incentivo e pela orientação franca e solidária.

À Profa. Dra. Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfá, que me abriu a porta estreita da Universidade de São Paulo e que contribuiu com a sua experiência em pesquisa clínica e comunicação científica.

Aos colegas Dra. Ângela Maria Freitas Paiva e Dr. Mauro Furtado Cavalcanti, que compareceram com o melhor do seu talento na avaliação clínica dos pacientes.

Ao Dr. Roberto Cleber Pontes Vasconcelos e Dra. Maria da Conceição Nunes Martins, pelo valioso auxílio na escolha e padronização das técnicas laboratoriais.

Ao Prof. Marcos Antônio Araújo, Prof. Hermano Alexandre Lima Rocha e Dr. José Mário Nunes da Silva, pela contribuição no tratamento estatístico dos dados.

Ao amigo Prof. Dr. Acácio Salvador Veras e Silva, que acreditou no nosso projeto, influenciando decisivamente para o seu suporte logístico.

À Maria Oracy Silva de Assis, auxiliar técnica do Serviço de Eletro-neuromiografia, que esteve presente, atenta e diligente, em várias etapas da realização desta pesquisa.

Ao Hélio Mendes da Silva, auxiliar de secretaria da Clínica Endógrafos, pelo auxílio na diagramação dos manuscritos.

À Myriam de Carvalho e Albuquerque, que nas minhas estadas na Cidade de São Paulo ofereceu aquilo que mais lhe traduz a alma: a bondade cristã.

Ao amigo Mário Sérgio Ferreira Santos, com quem trilhei caminhos planos e íngremes na maior parte de nossas vidas e de quem sempre valeu a pena estar próximo.

À Profa. Joelma Moreira de Norões Ramos, pela ajuda na divisão da atividade docente durante esta pós-graduação.

Aos amigos **Dr. José Teixeira Andrade, Dr. Carlos Ewerton Maia Rodrigues, Enfa. Juracília da Silva Jericó, Enfa. Francina Lopes Amorim Neto, Edina Maria Mendes Pereira Rodrigues e Joselândia Pereira de Sousa**, pelo apoio e informação em diferentes fases deste trabalho.

Ao Serviço de Biblioteca e Documentação da FMUSP, em especial à Sra. **Suely Campos Cardoso** e Sra. **Valéria de Vilhena Lombardi** pela orientação segura na etapa final de confecção desta tese.

À **Cláudia Reis de Oliveira**, secretária do Serviço de Reumatologia, pela receptividade e atenção.

À **Angélica Belém de Souza** e **Rose Cler Ferreira**, secretárias da Pós-Graduação em Ciências Médicas, pela presteza com que nos atendeu.

Aos pacientes, que compreenderam e generosamente aceitaram participar deste estudo.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

___ Referências: Adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.

___ Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3º Ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

___ Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas.

Lista de Tabelas e Figuras

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO 1

2. OBJETIVOS 6

3. PACIENTES E MÉTODOS 8

3.1. Pacientes 9

3.2. Métodos 9

4. RESULTADOS 13

5. DISCUSSÃO 20

6. CONCLUSÕES 24

7. REFERÊNCIAS 26

Apêndice

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS.

AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>
ACE	<i>American College of Endocrinology</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
DM	diabetes mellitus
DP	desvio - padrão
ENC	estudos de neurocondução
GJ	glicemia de jejum
GJA	glicemia de jejum alterada
IMC	índice de massa corporal
PAMC	potencial de ação muscular composto
PANS	potencial de ação do nervo sensitivo
PD	pré-diabetes
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
STC	síndrome do túnel do carpo
TGD	tolerância à glicose diminuída
TOTG-2h	teste oral de tolerância à glicose de 120 minutos
°C	grau Celsius
g	grama
kg/m²	quilograma por metro quadrado
mg/dL	miligrama por decilitro
ms	milisegundo
mV	milivolt
vs.	versus
μV	microvolt
%	porcentagem
<	menor que
=	igual
>	maior que
±	mais ou menos
≥	maior ou igual
+	presente
-	ausente

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1. Características clínicas e classificação neurofisiológica de 115 pacientes com síndrome do túnel do carpo (STC).....	15
Tabela 2. Níveis plasmáticos de glicose e frequências de glicemia de jejum alterada (GJA), tolerância á glicose diminuída (TGD) e prediabetes (PD) em pacientes com síndrome do túnel do carpo (STC) e controles	17
Tabela 3. Características clínicas e classificação neurofisiológicas de pacientes com syndrome do túnel do carpo (STC) com e sem prediabetes (PD).....	19

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Protocolo do estudo.....	10
Figura 2. Traçados representativos dos estudos de neurocondução de um paciente com síndrome do túnel do carpo (STC) e um controle.....	16

Resumo

Vasconcelos JTS. *Pré-diabetes em pacientes com síndrome do túnel do carpo: um estudo transversal analítico* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Síndrome do túnel do carpo (STC) está associada à diabetes mellitus (DM), mas a associação não está claramente demonstrada com pré-diabetes (PD).

Objetivo: Determinar a prevalência de PD e fatores de risco associados em pacientes com STC. **Métodos:** Foi realizado estudo transversal incluindo 115 pacientes com STC idiopática e 115 controles pareados por idade, gênero e índice de massa corporal (IMC). Avaliação clínica, laboratorial e neurofisiológica foi realizada em todos os indivíduos para confirmar o diagnóstico e gravidade da STC de acordo com a classificação neurofisiológica de STC. PD foi definido usando critérios estritos. **Resultados:** A prevalência de PD foi similar no grupo STC e controles (27% vs. 21,7%, $P=0,44$). Sintomas noturnos (91,3%) e classificação moderada de STC (58,3%) foram os mais frequentemente observados. Pacientes com STC com PD apresentaram média de idade significativamente mais alta comparada à pacientes com STC sem PD ($53,8 \pm 10,2$ vs. $49,5 \pm 8,6$ anos, $P=0,027$). Tendência de média mais alta de IMC ($30,6 \pm 4,1$ vs. $28,7 \pm 4,8$ kg/m², $P=0,059$) e duração dos sintomas ($21,5 \pm 29,6$ vs. $14,8 \pm 20,6$ meses, $P=0,062$) e menor frequência de gênero feminino (80,6% vs. 92,9%, $P=0,057$) foram observados em pacientes com STC com PD. Frequências de pacientes com STC com PD e idade > 60 anos (29,0% vs. 8,3%, $P=0,04$) e IMC > 30 kg/m² (64,5% vs. 33,3%, $P=0,03$) foram significativamente mais altas que em pacientes com STC sem PD. Não foram observadas diferenças significativas em ambos os grupos com relação aos sintomas ($P>0,05$) e classificação neurofisiológica da STC ($P>0,05$). **Conclusões:** Nossos achados apóiam fortemente a noção de que a STC não está associada à PD, mas está intimamente ligada a idade e sobrepeso.

Descritores: Síndrome do túnel do carpo/diagnóstico; Síndrome do túnel do carpo/epidemiologia; Estado pré-diabético/epidemiologia; Estudos transversais; Análise transversal; Fatores de risco; Peso corporal; Grupos etários.

Summary

Vasconcelos JTS. *Prediabetes in patients with carpal tunnel syndrome: a cross-sectional analytical study* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Carpal tunnel syndrome (CTS) is associated to Diabetes mellitus (DM) but not clearly demonstrated to Prediabetes (PD). **Objective:** Determine prevalence of PD and risk factors in CTS. **Methods:** A cross-sectional study including 115 idiopathic CTS patients and 115 age-, gender- and body mass index (BMI)-matched controls was performed. Clinical, laboratorial and neurophysiological evaluations were performed in all subjects to confirm CTS diagnosis and severity according to CTS classification. PD was defined using strict criteria. **Results:** Prevalence of PD was similar in CTS and control groups (27% vs. 21.7%, $P=0.44$). Nocturnal symptoms (91.3%) and moderate classification of CTS (58.3%) were most frequently observed in CTS patients. CTS with PD had a significant higher mean age compared to CTS without PD (53.8 ± 10.2 vs. 49.5 ± 8.6 years, $P=0.027$). A trend of higher mean BMI (30.6 ± 4.1 vs. 28.7 ± 4.8 kg/m², $P=0.059$) and duration of symptoms (21.5 ± 29.6 vs. 14.8 ± 20.6 months, $P=0.062$) and lower female gender frequency (80.6% vs. 92.9%, $P=0.057$) were observed in CTS with PD. Frequencies of CTS with PD patients with age > 60 years (29.0% vs. 8.3%, $P=0.04$) and BMI > 30 kg/m² (64.5% vs. 33.3%, $P=0.03$) were significantly higher than CTS without PD. No significant differences were observed in both groups regarding each symptoms ($P>0.05$) and neurophysiological classifications of CTS ($P>0.05$). **Conclusions:** Our findings strongly supports the notion that CTS is not associated with PD but is closely linked to age and overweight.

Descriptors: Carpal tunnel syndrome/diagnosis; Carpal tunnel syndrome/epidemiology; Prediabetic state/epidemiology; Cross sectional studies; Period analysis; Risk factors; Body weight; Age groups.

1. INTRODUÇÃO

Síndrome do túnel do carpo (STC) é uma desordem clínica resultante da compressão do nervo mediano no punho. É a mais comum neuropatia compressiva e pode estar associada com um largo espectro de gravidade¹. A prevalência da STC na população geral é estimada em 3,8% a 5,8%, dependendo do método usado para o diagnóstico desta condição^{2,3}. É mais comum em indivíduos na faixa etária de 45-65 anos, predominando no sexo feminino⁴.

A pressão elevada no túnel carpiano com isquemia secundária do nervo mediano é o mecanismo fisiopatológico mais provável da STC, resultando em distúrbio segmentar da neurocondução e quadro clínico característico⁵. Episódios prolongados de aumento de pressão no túnel carpiano podem eventualmente levar a dano irreversível do nervo⁶.

Os fatos clínicos da STC são variáveis dependendo da gravidade da compressão, mas usualmente incluem a ocorrência isolada ou em combinação de dor, dormência e parestesias no território de inervação sensorial do nervo mediano na mão (1º, 2º, 3º e metade lateral do 4º dedo), especialmente à noite, embora a dor possa se irradiar proximalmente para o antebraço e, ocasionalmente, para o ombro^{7,8}. Ambas as mãos são comumente envolvidas, mas a mão dominante é usualmente mais afetada. Hipotrofia tenar e fraqueza na abdução do polegar estão presentes em menos de 15% dos pacientes com STC e geralmente ocorrem em casos com compressão grave e de longa evolução⁹. Manobras provocativas (Phalen e Tinel) podem ser realizadas como testes de rastreamento para a STC, mas a sua utilidade não está bem estabelecida.

Acroparestesias de mãos podem ser decorrentes de lesões desde o córtex cerebral até segmentos distais do sistema nervoso periférico. Portanto, a confirmação de que a topografia lesional está no nervo mediano é importante, particularmente quando a STC é leve. Os estudos de neurocondução são tidos isoladamente como o mais sensível teste para o diagnóstico da STC, embora falso-negativos e falso-positivos estejam bem documentados^{2,10,11}. A combinação de sintomas característicos e achados eletrodiagnósticos é considerada a maneira mais acurada para o diagnóstico da STC¹².

De um modo geral, a STC é resultante de qualquer estrutura ocupando espaço dentro do túnel carpiano, incluindo espessamento tendíneo, sinovite, espessamento do retináculo flexor, edema e estruturas anatômicas anômalas e patológicas. Embora largamente reconhecida, sua etiologia permanece obscura, já que STC idiopática é o mais comum diagnóstico em pacientes com essa condição⁵.

A STC é uma neuropatia compressiva comum em pacientes diabéticos. STC demonstrada eletrofisiologicamente é identificada em até um terço dos pacientes com DM¹³. Reciprocamente, tem sido demonstrado que pacientes com STC apresentam um risco três vezes maior de DM comparados a controles normais¹⁴. É mais comum em diabéticos entre 40-60 anos¹⁵, sexo feminino, indivíduos obesos e afeta mais comumente a mão dominante¹⁶. O aumento da prevalência da STC em diabéticos pode estar relacionado com trauma repetitivo não detectado, alterações metabólicas, edema dentro do espaço confinado do canal carpiano¹⁷ e ainda vulnerabilidade à compressão de nervos já acometidos por neuropatia diabética subjacente¹⁸. Mais recentemente foi demonstrado o papel da tenascina-C, uma glicoproteína da matriz

extracelular, em neuropatia compressiva diabética usando modelos em ratos¹⁹. Miofibroblastos expressando tenascina-C podem comprimir axônios por induzir ação do colágeno no endoneuro.

Pré-diabetes (PD) é uma condição em que os níveis de glicose sanguíneos estão elevados acima da faixa normal, mas sem preencher os critérios para o diagnóstico de DM. PD pode ser classificado como um estágio intermediário entre níveis plasmáticos normais de glicose e DM tipo 2. Do ponto de vista prático, deve ser considerado pré-diabético o indivíduo com glicemia de jejum alterada - GJA (glicemia plasmática de jejum maior ou igual a 100 mg/dL e menor que 126 mg/dL) e/ou tolerância à glicose diminuída - TGD (glicemia plasmática maior ou igual a 140 mg/dL e menor que 200 mg/dL no horário de 120 minutos do Teste Oral de Tolerância à Glicose – TOTG-2h)²⁰. Em 2010, a *American Diabetes Association (ADA)* incluiu a hemoglobina glicada na faixa de 5,7-6,4% como critério para o diagnóstico de PD²¹, posicionamento não endossado pela *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)* e *American College of Endocrinology (ACE)*²².

A patogênese do PD está ligada à deficiência relativa de insulina e resistência tissular a esse hormônio, causando anormalidades do nível de glicose a despeito de hiperinsulinemia secundária. A GJA está associada à resistência hepática à insulina, resultando em hiperglicemia de jejum e a TGD está predominantemente associada à resistência muscular à insulina²³.

PD é frequentemente um achado incidental em uma pessoa submetida a um teste bioquímico para DM. É uma condição assintomática, mas não pode ser considerada uma desordem benigna, já que claramente está associada a um risco aumentado para desenvolver DM^{24,25}, doenças cardiovasculares e

outras doenças macrovasculares²⁶⁻²⁷. PD está também associado à reconhecidas complicações microvasculares do DM, como retinopatia²⁸ e doença renal^{29,30}.

Estudos prévios têm demonstrado a associação de neuropatia periférica somática e autonômica com PD³¹⁻³⁵. Entretanto, não há evidência definitiva de que a STC também esteja associada à PD, uma vez que somente dois estudos abordaram essa questão^{36,37}.

Portanto, este é o primeiro estudo particularmente desenhado para determinar a prevalência de PD e fatores de risco associados em pacientes com STC comparados a controles saudáveis pareados por idade, gênero e índice de massa corporal (IMC).

2. OBJETIVOS

1. Determinar a prevalência de pré-diabetes (PD) em pacientes com síndrome do túnel do carpo (STC) do adulto e comparar à de controles normais, pareados por idade, sexo e IMC.
2. Correlacionar os achados com parâmetros demográficos, antropométricos, clínicos, laboratoriais e neurofisiológicos nos pacientes com síndrome do túnel do carpo (STC) do adulto com e sem pré-diabetes (PD).

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Pacientes

Foram avaliados cento e sessenta e dois pacientes consecutivos com STC que eram acompanhados regularmente no ambulatório de reumatologia do Hospital Getúlio Vargas da Universidade Estadual do Piauí e em uma clínica privada de reumatologia em Teresina-PI no período de janeiro de 2010 a fevereiro de 2012. O critério de inclusão foi idade de 25 - 74 anos. Critérios de exclusão foram DM, hipotireoidismo, gravidez, artrite reumatóide, fratura de punho, neuropatia periférica, radiculopatia cervical, STC submetida à descompressão cirúrgica, ocupação associada ao desenvolvimento de STC^{8,38} e condições ou fármacos que potencialmente influenciem os níveis de glicose no sangue.

Este estudo transversal incluiu cento e quinze pacientes com o diagnóstico de STC idiopática definido pela presença de sintomas característicos e também por estudos de neurocondução (ENC)¹². Cento e quinze indivíduos saudáveis pareados por idade, gênero e IMC foram selecionados para compor o grupo controle após avaliação de mil cento e trinta e seis indivíduos da comunidade. Avaliações clínica e neurofisiológica foram negativas para o diagnóstico de STC em todos os controles. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética local e consentimento informado foi obtido para todos os indivíduos.

3.2 Métodos

Todos os participantes foram submetidos a um protocolo padrão que incluiu entrevista, exame clínico, avaliação laboratorial e neurofisiológica. Dados demográficos e antropométricos foram registrados. O IMC foi calculado pela divisão do peso em quilogramas pelo quadrado da altura em metros

(kg/m²). Todos os indivíduos foram submetidos ao protocolo ilustrado na Figura 1.

Figura 1. Protocolo do estudo

STC: síndrome do túnel do carpo; TOTG - 2h: glicemia 120 minutos após dose de dextrose; DM: diabetes mellitus
+ = presente; - = ausente

Diagnóstico clínico da STC

A avaliação clínica foi realizada de maneira cega por dois reumatologistas treinados e houve entre os dois uma boa concordância para o diagnóstico da STC (Kappa=0.74). O diagnóstico de STC foi confirmado em indivíduos que relataram um ou mais dos seguintes critérios (pelo menos uma vez por semana no último mês)²: 1) Despertar noturno por dormência, parestesias ou dor na mão; 2) Dormência, parestesias ou dor envolvendo a face palmar de pelo menos dois dos quatro primeiros dedos da mão, relacionados com atividade manual e aliviados pelo ato de sacudir as mãos; 3)

Dormência, parestesias ou dor envolvendo a face palmar de pelo menos dois dos quatro primeiros dedos da mão, ocorrendo espontaneamente.

Estudos de neurocondução (ENC)

Foram realizados ENC padronizados bilateralmente e de maneira cega pelo mesmo investigador utilizando eletromiógrafo NICOLET Compass Portabook. (Nicolet biomedical, WI, USA)³⁹. Os ENC sensorial foram realizados nos nervos mediano, ulnar e radial superficial. Nos ENC motora, estimulação supramáxima foi aplicada no punho e proximalmente no cotovelo para avaliar os nervos mediano e ulnar. Amplitude, latência e velocidade de condução das fibras sensitivas e motoras foram registradas, bem como latências no início e no pico dos potenciais sensoriais. A temperatura da pele da mão (indicador) foi mantida em pelo menos 32°C durante todos os testes. Técnicas de neurocondução e valores de referência dos parâmetros neurofisiológicos foram aqueles definidos por Preston e Shapiro⁴⁰. Presença ou ausência de neuropatia do nervo mediano no punho foi determinada após os ENC. Seis graus de gravidade foram definidos de acordo com classificação neurofisiológica proposta por Padua et al⁴¹ para cada mão e a classificação da STC foi definida de acordo com a mão mais afetada.

Avaliação laboratorial

Um TOTG - 2h não - gestacional usando 75 g de dextrose foi realizado em todos os indivíduos. Foi coletada uma amostra basal de plasma venoso para glicemia de jejum (GJ), seguida da administração oral da dose de dextrose dentro de um período de 5 minutos. Foram subsequentemente coletadas amostras de sangue para determinar os níveis plasmáticos de glicose aos 120 minutos após a administração da dose de dextrose (TOTG –

2h). GJA foi confirmada se GJ estivesse na faixa de 100 – 125 mg/dL e TGD se TOTG – 2h estivesse na faixa de 140 – 199 mg/dL. PD foi definido pela presença de GJA e/ou TGD²⁰. Critérios para o diagnóstico de DM recém diagnosticado foram $GJ \geq 126$ mg/dL e/ou $TOTG - 2h \geq 200$ mg/d⁴².

Análise estatística

Características clínicas, demográficas, antropométricas, laboratoriais e neurofisiológicas foram expressas como média $\pm$ desvio - padrão (DP) para variáveis contínuas ou como porcentagens para variáveis categóricas. A mediana foi calculada para variáveis contínuas não normalmente distribuídas. Os dados foram comparados usando o Teste t de Student ou o Teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas, quando apropriado. Para variáveis categóricas foi utilizado o Teste qui-quadrado ou o Teste exato de Fischer. Todos os dados foram analisados usando software estatístico (SPSS 15.0, Chicago, USA). Valores de $P < 0.05$ foram considerados significantes.

4. RESULTADOS

Foram estudados cento e quinze pacientes com STC e cento e quinze controles saudáveis pareados por idade, gênero e IMC. Pacientes com STC e controles apresentaram similar média de idade ($50,6 \pm 9,2$ vs. $50,1 \pm 8,9$ anos; $P=0,980$) e IMC ($29,2 \pm 4,6$ vs. $28,3 \pm 4,1$ kg/m²; $P=0,330$), bem como frequência do gênero feminino (89,6% vs. 90,4%; $P=0,826$). A proporção de não-caucasianos em pacientes com STC foi significativamente menor que em controles (61,7% vs. 71,3 %; $P=0,003$).

Os principais dados clínicos e neurofisiológicos estão sumarizados na Tabela 1. A média da duração dos sintomas da STC foi $23,9 \pm 31,2$ meses e a mediana foi 12,0 meses. No grupo da STC, sintomas noturnos foram os mais frequentemente relatados (91,3%), seguidos por sintomas relacionados com a atividade (78,3%) e sintomas diurnos espontâneos (72,2%) (Tabela 1).

Os ENC revelaram que a STC foi predominantemente bilateral (82,6%). De acordo com a classificação neurofisiológica, STC moderada (58,3%) e STC leve (20,9%) foram as classes mais frequentemente observadas, enquanto STC mínima e grave foram detectadas em 13,0% e 7,8%, respectivamente (Tabela 1). Nenhum caso de STC extrema foi identificado. Traçados de ENC de um paciente com STC e um controle estão demonstrados na Figura 2.

Tabela 1. Características clínicas e classificação neurofisiológica de 115 pacientes com síndrome do túnel do carpo (STC)

	STC (n=115)
Características clínicas	
Duração dos sintomas (meses)	23,9 ± 31,2
Sintomas (dor/dormência/parestesias)	
Sintomas noturnos	105 (91,3)
Sintomas diurnos espontâneos	83 (72,2)
Sintomas relacionados com a atividade	90 (78,3)
Estudos de neurocondução (ENC)	
Lateralidade	
Direita	14 (12,2)
Esquerda	6 (5,2)
Bilateral	95 (82,6)
Classificação neurofisiológica da STC	
Mínima	15 (13,0)
Leve	24 (20,9)
Moderada	67 (58,3)
Grave	9 (7,8)

Os dados estão expressos como média ± desvio-padrão (DP) ou como número (porcentagem)

Figura 2. Traçados representativos dos estudos de neurocondução de um paciente com síndrome do túnel do carpo (STC) e um controle. Potenciais de ação do nervo sensitivo (PANS) normais dos nervos mediano (A1), ulnar (A2) e radial superficial (A3); potencial de ação muscular composto (PAMC) normal dos nervos mediano (C1/C2) e ulnar (C3/C4) registrados de controles. Redução da amplitude com aumento da cronodispersão do PANS do nervo mediano (B1) e PANS normais dos nervos ulnar (B2) e radial superficial (B3). PAMC com latência aumentada (D1/D2) e PAMC normal do nervo ulnar (D3/D4) registrados de pacientes com STC (neurocondução sensorial 20 μ V/1 ms, 2 e neurocondução motora 5 mV/2ms)

GJ, TOTG – 2h e PD em pacientes com STC e controles

Os principais resultados de GJA, TGD e PD em pacientes com STC e controles estão sumarizados na Tabela 2. Grupos STC e controles apresentaram valores médios comparáveis de GJ ($87,7 \pm 8,5$ vs. $85,6 \pm 8,6$ mg/dL; $P=0,065$) e de TOTG – 2h ($122,0 \pm 27,6$ vs. $123,4 \pm 27,8$ mg/dL; $P=0,690$).

Frequências de GJA (7,0% vs. 6,1%; $P=0,789$) e TGD (23,5% vs. 20,0%; $P=0,523$) foram também similares em ambos os grupos estudados (Tabela 2). Além do mais, não foram observadas diferenças significativas nas frequências de PD em pacientes com STC e controles (27,0% vs. 21,7%; $P=0,44$) (Tabela 2). Frequências de PD em pacientes com STC com idade > 60 anos (56,3% vs. 28,6%; $P=0,123$) e IMC ≥ 30 kg/m² (64,9% vs. 35,1%; $P=0,092$) também foram comparáveis aos controles.

Tabela 2. Níveis plasmáticos de glicose e frequências de glicemia de jejum alterada (GJA), tolerância à glicose diminuída (TGD) e pré-diabetes (PD) em pacientes com síndrome do túnel do carpo (STC) e controles*

	STC (n=115)	Controles (n=115)	P
GJ (mg/dL)	87,7 $\pm$ 8,5	85,6 $\pm$ 8,6	0,065
TOTG – 2h (mg/dL)	122,0 $\pm$ 27,6	123,4 $\pm$ 27,8	0,690
GJA	8 (7,0)	7 (6,1)	0,789
TGD	27 (23,5)	23 (20,0)	0,523
PD	31 (27,0)	25 (21,7)	0,440

Dados estão expressos como media $\pm$ desvio - padrão (DP) ou número (porcentagem)

GJ=glicemia de jejum; TOTG – 2h= glicemia 120 minutos após dose de dextrose

*De acordo com o *Pre-Diabetes Consensus Conference of American College of Endocrinology*, 2008.

Comparação de pacientes com STC com e sem PD

Os principais resultados da comparação de pacientes com STC com (n=31) e sem PD (n=84) estão sumarizados na Tabela 3. A média da idade dos pacientes com STC com PD foi significativamente mais alta que a de pacientes com STC sem PD ($53,8 \pm 10,2$ vs. $49,5 \pm 8,6$ anos; $P=0,027$). Foi observada tendência de média de IMC mais alta ($30,6 \pm 4,1$ vs. $28,7 \pm 4,8$ kg/m²; $P=0,059$) e de menor frequência do gênero feminino (80,6% vs. 92,9%; $P=0,057$) em pacientes com STC com PD. As frequências de pacientes com STC com PD com idade > 60 anos (29,0% vs. 8,3%; $P=0,04$) e IMC > 30 kg/m² (64,5% vs. 33,3%; $P=0,03$) foram significativamente mais altas que em pacientes com STC sem PD.

A duração dos sintomas aparentemente mais longa em pacientes com STC com PD não alcançou significância estatística comparada a pacientes com STC sem PD ($21,5 \pm 29,6$ vs. $14,8 \pm 20,6$ meses; $P=0,062$). A frequência de pacientes com STC com e sem PD com duração dos sintomas < 24 meses foi também similar (61,3% vs. 76,2%; $P=0,157$). Nenhuma diferença foi observada em ambos os grupos em relação às frequências de sintomas noturnos (90,3% vs. 91,7%; $P=1,0$), sintomas diurnos espontâneos (61,3% vs. 76,2%; $P=0,157$), e sintomas relacionados com a atividade (77,4% vs. 78,6%; $P=1,0$). Não houve diferença significativa entre as prevalências de pacientes com STC com PD e sem PD nas classes da classificação neurofisiológica da STC: mínima, 12,9% vs. 13,1%, $P=1,0$; leve, 29,0% vs. 17,9%, $P=0,204$; moderada, 48,4% vs. 61,9%, $P=0,208$ e grave. 9,7% vs. 7,1%, $P=0,70$ (Tabela 3).

Tabela 3. Características clínicas e neurofisiológicas de pacientes com síndrome do túnel do carpo (STC) com e sem pré-diabetes (PD)

	PD + (n=31)	PD - (n=84)	P
Características clínicas			
Duração (meses)	21,5 ± 29,6	14,8 ± 20,6	0,062
Duração ≤ 24 meses	19 (61,3%)	64 (76,2%)	0,157
Sintomas			
Sintomas noturnos	28 (90,3%)	77 (91,7%)	1,0
Sintomas espontâneos diurnos	19 (61,3%)	64 (76,2%)	0,157
Sintomas atividade-relacionados	24 (77,4%)	66 (78,6%)	1,0
Classificação neurofisiológica da STC			
Minima	4 (12,9%)	11 (13,1%)	1,0
Leve	9 (29,0%)	15 (17,9%)	0,204
Moderada	15 (48,4%)	52 (61,9%)	0,208
Grave	3 (9,7%)	6 (7,1%)	0,70

Dados estão expressos como média ± desvio - padrão (DP) ou número (porcentagem)

+ = presente; - = ausente

5. DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo que objetivou avaliar a conexão entre STC e PD usando um grupo controle pareado.

Um aspecto importante do desenho do nosso estudo foi o pareamento por idade, gênero e IMC, fatores sabidamente associados com anormalidades no metabolismo da glicose⁴³⁻⁴⁷. De fato, TGD é mais comumente observada em mulheres, enquanto GJA é mais comum em homens e a prevalência de GJA isolada aumenta com a idade^{43,44}. Além disso, grandes estudos epidemiológicos demonstraram claramente a estreita associação entre IMC e DM^{45,46} e essa relação é também dependente da idade⁴⁷.

Importante, os rigorosos critérios de inclusão e exclusão aqui utilizados foram essenciais para a seleção de STC idiopática. A maior vantagem do presente estudo foi a avaliação clínica e neurofisiológica subsequentes, o que permitiu uma definição acurada de pacientes com STC e controles, uma vez que a combinação de características clínicas de STC associadas à anormalidades nos ENC é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico de STC¹². Ademais, foram excluídas todas as condições e drogas que podem influenciar os níveis de glicose no sangue. Além disso, foram excluídas compressão de raízes cervicais e neuropatia periférica, já que podem imitar sintomas neurológicos da STC ou causar anormalidades nos ENC^{48,49}. Adicionalmente, somente indivíduos na faixa etária de 25 - 74 anos foram incluídos, uma vez que essa faixa foi selecionada por dois grandes estudos de base populacional sobre STC^{2,3}.

O presente estudo confirmou dados prévios de que a STC é mais prevalente em mulheres em torno dos 50 anos de idade⁵⁰. A discrepância de não-caucasianos entre pacientes e controles observada em nosso estudo

poderia ser um fator de confusão, porém não está claro se eles poderiam ser mais afetados pelo DM tipo 2⁵¹. Por outro lado, a alta frequência de sobrepeso e obesidade aqui detectada, reforça a noção de que pacientes com STC apresentam maior IMC comparados com o IMC da população geral⁵²⁻⁵⁴. A duração de quase 2 anos de sintomas da STC em nossos pacientes confirma a importância do tempo para estabelecer envolvimento neurológico.

Interessantemente, a maioria dos pacientes com STC relatou braquialgia parestésica noturna, um sintoma típico com alto valor para o diagnóstico da STC³. Os ENC demonstraram que a STC foi predominantemente bilateral, confirmando um padrão relatado na literatura⁵⁵. De acordo com a classificação neurofisiológica, mais de dois terços apresentaram STC leve a moderada e nenhum paciente apresentou STC extrema. Considerando a média de idade dos nossos pacientes, estes achados confirmam que STC grave ocorre predominantemente em pacientes mais velhos (60 - 80 anos)⁴¹. De fato, uma alta prevalência de PD foi detectada em nossos pacientes com STC com idade > 60 anos e IMC > 30 kg/m², o que claramente sugeriu o efeito da idade e do peso nesta condição.

Neuropatias periféricas somáticas e autonômicas têm sido relatadas em relação com PD³¹⁻³⁵. Após controlar idade e IMC como importantes fatores de risco para esta condição, o presente estudo não detectou uma clara associação entre STC e PD, em contraste com dois estudos anteriores^{36,37}. De fato, Gulliford *et al.* sugeriram que a incidência de STC está aumentada 10 anos antes do diagnóstico de DM, mas o termo “PD” foi definido como o tempo antes do diagnóstico de DM e não como uma condição metabólica reconhecida por GJA e/ou TGD³⁶. Além do mais, Plastino *et al.* relataram que STC idiopática

moderada ou grave estaria associada com resistência à insulina mas os pacientes estudados apresentaram diferenças significativas na idade e IMC³⁷.

Estes achados sugerem que a associação entre PD e STC parece ser um viés de variáveis sobre o estado da glicose no sangue, como reforçado pelo presente estudo. Realmente, foi sugerido anteriormente que idade, gênero feminino e IMC são fatores de risco independentes para a STC^{16,53,54,56,57}. De fato, a maioria dos estudos determinou que o risco para desenvolver STC aumenta após a idade de 30 anos^{16,56,57}. Adicionalmente, existem muitos relatos de que o IMC é um forte fator de risco para o desenvolvimento da STC⁵⁷⁻⁵⁹. Por exemplo, num estudo com 949 indivíduos, foi demonstrado que os obesos são 2,5 vezes mais propensos a ter STC comparados aos magros⁵⁸ e uma unidade de aumento do IMC aumenta o risco de ter CTS em 6%⁵⁹. Além disso, um estudo caso-controle relatou que *odds ratio* de um obeso ter STC foi quase quatro vezes maior de que a de não-obesos⁵⁷.

Em conclusão, nossos achados apóiam fortemente a noção de que a STC não está associada à PD, mas está intimamente ligada com idade e sobrepeso.

6. CONCLUSÕES

1. A prevalência de pré-diabetes (PD) em pacientes com síndrome do túnel do carpo (STC) foi de 27,0%.
2. A síndrome do túnel do carpo (STC) não está associada a pré-diabetes (PD), mas está intimamente ligada com idade e sobrepeso.

7. REFERÊNCIAS

1. McCartan B, Ashby E, Taylor EJ et al. Carpal tunnel syndrome. *Br J Hosp Med (Lond)* 2012;73:199-202.
2. Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, Ornstein E, Ranstam J, Rosén I. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA* 1999;282:153–8.
3. de Krom MC, Knipschild PG, Kester AD, Thijs CT, Boekkooi PF, Spaans F. Carpal tunnel syndrome: prevalence in the general population. *J Clin Epidemiol* 1992; 45:373–6.
4. Bongers FJ, Shellevis FG, van den Bosch WJ, van der Zee J. Carpal tunnel syndrome in general practice (1987 and 2001): incidence and the role of occupational and non-occupational factors. *Br J Gen Pract* 2007;57:36-39.
5. Uchiyama S, Itsubo T, Nakamura K, Kato H, Yasutomi T, Momose T. Current concepts of carpal tunnel syndrome. Pathophysiology, treatment and evaluation. *J Othop Sci* 2010;15:1-13.
6. Rempel D, Dahlin L, Lundborg G. Pathophysiology of nerve compression syndromes: response of peripheral nerves to loading. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81:1600–10.
7. Stevens JC; Beard CM; O'Fallon WM; Kurland LT. Conditions associated with carpal tunnel syndrome. *Mayo Clin Proc* 1992;67:541-8.
8. van Dijk MA; Reitsma JB; Fischer JC; Sanders GT. Indications for requesting laboratory tests for concurrent diseases in patients with carpal tunnel syndrome: a systematic review. *Clin Chem*. 2003;49:1437-44.
9. Posch JL, Marcotte DR. Carpal tunnel syndrome: an analysis of 1201 cases. *Orthop Rev* 1976;5:25-34.

10. Dumitru D, Zwarts MJ. Focal peripheral neuropathies. In: Dumitru D, Amato AA, Zwarts MJ, editors. *Electrodiagnostic medicine*, Philadelphia, PA. Hanley and Belfus, 2001. p. 1043–1126.
11. Bingham RC, Rosecrance JC, Cook TM. Prevalence of abnormal median nerve conduction in applicants for industrial jobs. *Am J Ind Med* 1996;30:355–61
12. Rempel D, Evanoff B, Amadio PC, de Krom M, Franklin G, Franzblau A, et al. Consensus criteria for the classification of carpal tunnel syndrome in epidemiologic studies. *Am J Public Health* 1998; 88:1447–51.
13. Wilbourn AJ. *Diabetic Neuropathy*. Dyck PJ, Thomas PK, Eds. Philadelphia, Saunders, 1999. p. 481–508.
14. Karpitskaya Y, Novak CB, Mackinnon SE. Prevalence of smoking, obesity, diabetes mellitus and thyroid disease in patients with carpal tunnel syndrome. *Ann Plast Surg* 2002;48: 269–73.
15. de Krom M, Kester A, Knipschild P, Spaans F: Risk factors for carpal tunnel syndrome. *Am J Epidemiol* 1990;132(6):1102–10.
16. Becker J, Nora DB, Gomes I, Stringari F, Seitensus R, Panosso JS et al. An evaluation of gender, obesity, age and diabetes mellitus as risk factors for carpal tunnel syndrome. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1429-34.
17. Chaudhuri KR, Davidson AR, Morris IM: Limited joint mobility and carpal tunnel syndrome in insulin dependent diabetes. *Br J Rheumatol*. 1989; 28:191–4.
18. Ozaki, I, Baba, M, Matsunaga, M, Takebe, K. Deleterious effect of the carpal tunnel on nerve conduction in diabetic polyneuropathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1988;28:301:6.

19. Nishimura T, Hirata H, Tsujii M, Iida R, Hoki Y, Iino T et al. Pathomechanism of entrapment neuropathy in diabetic and non-diabetic rats reared in wire cages. *Histol Histopathol* 2008;23:157-66.
20. Bloomgarden, ZT. American College of Endocrinology Pre-Diabetes Consensus Conference: part one. *Diabetes Care* 2008;31:2062-9.
21. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33 Suppl 1:S62-69.
22. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology statement on the use of hemoglobin A1c for diagnosis of diabetes. *Endocr Pract* 2010;2:155-56.
23. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*. 2006 29:1130-39.
24. Tuomilehto J, Lindstrom J, Ericsson JG, Valle T, Hamalainen H, Lanne-Parikka P et al. The Finnish Diabetes Prevention Study Group: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001 344:1343-50.
25. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
26. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression

analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233-40.

27. Decode Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-405.
28. Liao D, Shofer JB, Boyko EJ, McNeely MJ, Leonetti DL, Kahn SE et al. Abnormal glucose tolerance and increased risk for cardiovascular disease in Japanese-Americans with normal fasting glucose *Diabetes Care* 2001;24:39-44.
29. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH, Knowler WC: Plasma glucose and prediction of microvascular disease and mortality: evaluation of 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1113 –18.
30. Metcalf PA, Baker JR, Scragg RK, Dryson E, Scott AJ, Wild CJ: Microalbuminuria in a middle-aged workforce. Effect of hyperglycemia and ethnicity. *Diabetes Care*. 1993;16:1485 –93.
31. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. Prevalence of polyneuropathy in prediabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy. *Diabetes Care* 2008;31:464-9.
32. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, Comblath DR, Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology*. 2003;60:108-11.1

33. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care* 2001;24:1448-53.
34. Panzer C, Lauer M, Brieke A, Blackstone E, Hoogwerf B. Association of fasting plasma glucose with heart rate recovery in healthy adults: a population-based study. *Diabetes* 2002;51:803 - 7.
35. Putz Z, Tabak AG, Toth N, Istenes I, Németh N, Gandhi RA et al. Noninvasive evaluation of neural impairment in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2009;32:181-3.
36. Gulifford MC, Latinovic R, Charlton J, Hughes RA. Increased incidence of carpal tunnel syndrome up to 10 years before diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29:1929-30.
37. Plastino M, Fava A, Carmela C, De Bartolo M, Ermio C, Cristiano D et al. Insulin resistance increases risk of carpal tunnel syndrome; a case control study. *J Peripher Nerv Syst* 2011;16:186-90.
38. Palmer KT, Harris EC, Coggon, D. Carpal tunnel syndrome and its relation to occupation: a systematic literature review. *Occup Med (Lond)*. 2007;57:57-66.
39. Jablecki CK, Andary MT, Floeter MK, Miller RG, Quartly CA, Vennix MJ, Wilson JR. Practice parameter: Electrodiagnostic studies in carpal tunnel syndrome. Report of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Neurology, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2002;58:1589-92.
40. Preston DC, Shapiro BE. Electromyography and Neuromuscular Disorders, 2nd ed. Philadelphia, (USA): Elsevier; 2008. p. 117-143.

41. Padua L, LoMonaco M, Gregori B, Valente EM, Padua R, Tonali P. Neurophysiological classification and sensitivity in 500 carpal tunnel syndrome hands. *Acta Neurol Scand* 1997;96: 211-7.
42. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 Suppl 1:S5-20.
43. DECODE Study Group. Age—and sex—specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European Cohorts. *Diabetes Care* 2003;26: 61–9.
44. Quiao Q, Hu G, Tuomillehto J, Nakagami T, Balkau B, Borch-Jonhsen K et al. DECODA Study Group. Age— and sex—specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 11 Asian Cohorts. *Diabetes Care* 2003;26:1170-80.
45. Hu, FB; Manson, JE; Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. Diet, lifestyle and the risk of type–2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001; 345:790-7.
46. Chan JM; Rimm EB; Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in US men. *Diabetes Care* 1994;17: 961–9.
47. Asia Pacific Cohorts Studies Collaboration. Body mass index and risk of diabetes mellitus in the Asia–Pacific Region. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 2006; 15: 127–33.
48. Osterman AL. The double crush syndrome. *Orthop Clin North Am* 1988;19:147-55.

49. Ubogu EE, Benatar M. Electrodiagnostic criteria for carpal tunnel syndrome in axonal polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2006;33:747-52.
50. Stevens JC, Sun S, Beard CM, O'Fallon WM, Kurland LT. Carpal tunnel syndrome in Rochester, Minnesota, 1961 to 1980. *Neurology* 1988; 38:134-8.
51. Duru OK, Gerzoff RB, Selby JV, Brown AF, Ackermann RT, Karter AJ. Identifying risk factors for racial disparities in diabetes outcomes: the translating research into action for diabetes study. *Med Care* 2009;47:700-706.
52. Nathan, PA, Keniston, RC, Myers, LD, Meadows, KD. Obesity as a risk factor for slowing of sensory conduction of the median nerve in industry: A cross-sectional and longitudinal study involving 429 workers. *J Occup Med* 1992;34:379-83.
53. Kouyoumdjian JA, Zanetta DMT, Morita MP. Evaluation of age, body mass index, and wrist index as risk factors for carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 2002;25:93-97.
54. Bland JD. The relationship of obesity, age and carpal tunnel syndrome: more complex than was thought? *Muscle Nerve* 2005;32:527-32.
55. Bagatur AE, Zorer, G. The carpal tunnel syndrome is a bilateral disorder. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83:655-8.
56. Lam N, Thurston A. Association of obesity, gender, age and occupation with carpal tunnel syndrome. *Aust N Z J Surg* 1998;68:190-3.
57. Stallings SP, Kasdan ML, Soergel TM, Corwin HM. A case control study of obesity is a risk factor for carpal tunnel syndrome in a population of

- 600 patients presenting for independent medical examination. *J Hand Surg Am* 1997;122:211-5.
58. Werner RA, Albers, JW, Franzblau, A, Armstrong, TJ. The relationship between body mass index and the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 1994;17:632-36.
59. Nordstrom DL, Vierkant RA, DeStefano F, Layde PM. Risk factors for carpal tunnel syndrome in a general population. *Occup Environ Med* 1997;54:734-40.

Apêndice

SUBMISSION CONFIRMATION

We have received your manuscript entitled: "CARPAL TUNNEL SYNDROME AND PREDIABETES: IS THERE A TRUE ASSOCIATION?".

You may check on the progress of your paper by logging on to the Elsevier Editorial System as an author at the following address: <http://ees.elsevier.com/bonsoi/>

We have submitted it to two reviewers according to our usual procedure and will send you their comments via e-mail.

Thank you for your interest in our journal.

With our best regards,

Editorial office

Joint Bone Spine

CARPAL TUNNEL SYNDROME AND PREDIABETES: IS THERE A TRUE ASSOCIATION?

José Tupinambá Sousa Vasconcelos¹, Ângela Maria Freitas Paiva², Mauro Furtado Cavalcanti², Jozélio Freire de Carvalho³, Eloisa Bonfá³, Eduardo Ferreira Borba³.

¹Rheumatology Division, School of Medicine, Universidade Estadual do Piauí, Piauí, Brazil.

²Getulio Vargas Hospital, Teresina, Piauí, Brazil.

³Rheumatology Division, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

Address for correspondence

Prof. Dr. Eduardo Ferreira Borba

Rheumatology Division – University of São Paulo - FMUSP

Av. Dr. Arnaldo, 455, 3º floor, room 3192, São Paulo-SP, Brazil

Zip code 01246-903

Phone/FAX: 55-11-3061-7490

E-mail: eduardo.borba@hc.fm.usp.br

ABSTRACT

Background: Carpal tunnel syndrome (CTS) is associated to Diabetes mellitus (DM) but not clearly demonstrated to Prediabetes (PD). **Objective:** Determine prevalence of PD and risk factors in CTS. **Methods:** A cross-sectional study including 115 idiopathic CTS patients and 115 age-, gender- and body mass index (BMI)-matched controls was performed. Clinical, laboratorial and neurophysiological evaluations were performed in all subjects to confirm CTS diagnosis and severity according to CTS classification. PD was defined using strict criteria. **Results:** Prevalence of PD was similar in CTS and control groups (27% vs. 21.7%, $P=0.44$). Nocturnal symptoms (91.3%) and moderate classification of CTS (58.3%) were most frequently observed in CTS patients. CTS with PD had a significant higher mean age compared to CTS without PD (53.8 ± 10.2 vs. 49.5 ± 8.6 years, $P=0.027$). A trend of higher mean BMI (30.6 ± 4.1 vs. 28.7 ± 4.8 kg/m², $P=0.059$) and duration of symptoms (21.5 ± 29.6 vs. 14.8 ± 20.6 months, $P=0.062$) and lower female gender frequency (80.6% vs. 92.9%, $P=0.057$) were observed in CTS with PD. Frequencies of CTS with PD patients with age > 60 years (29.0% vs. 8.3%, $P=0.04$) and BMI > 30 kg/m² (64.5% vs. 33.3%, $P=0.03$) were significantly higher than CTS without PD. No significant differences were observed in both groups regarding each symptoms ($P>0.05$) and neurophysiological classification of CTS ($P>0.05$).

Conclusions: Our findings strongly supports the notion that CTS is not associated with PD but is closely linked to age and overweight.

Key words: carpal tunnel syndrome, prediabetes, nerve conduction studies, risk factors, age, weight.

INTRODUCTION

Carpal tunnel syndrome (CTS) is the most common entrapment neuropathy that can be associated with a wide spectrum of severity¹. Although broadly recognized, its etiology remains unclear since idiopathic CTS is the most common diagnosis in patients with this condition². Despite this observation, Diabetes mellitus (DM) is strongly linked to CTS since electrophysiological proved CTS is identified in up to one-third of DM patients³. Conversely, it has been demonstrated that CTS patients have a threefold risk of DM compared to normal controls⁴.

Prediabetes (PD) is an intermediate stage between normal plasma glucose levels and type 2 DM and could be identified as an impaired fasting glucose (IFG) and/or impaired glucose tolerance (IGT)⁵. PD is an important risk factor for the development of type 2 DM, micro and macrovascular involvement⁶.

Previous studies have demonstrated the association of peripheral and autonomic neuropathies with PD⁷⁻¹¹. However, there is no definitive evidence that CTS is also linked to PD since only two studies have addressed this issue^{12,13}.

Therefore, this is the first study particularly designed to determine the prevalence of PD and its risk factors in CTS patients compared to healthy controls matched for age, gender and body mass index (BMI).

PATIENTS AND METHODS

Patients

One hundred sixty-two CTS consecutive patients that were regularly followed at the Outpatient Clinic of Rheumatology of Hospital Getúlio Vargas da

Universidade Estadual do Piauí and at one private clinic of Rheumatology in Teresina – Piauí, Brazil were evaluated from January 2010 to February 2012. Inclusion criteria were age 25 - 74 years. Exclusion criteria were DM, hypothyroidism, pregnancy, rheumatoid arthritis, wrist fracture, peripheral neuropathy, cervical radiculopathy, CTS release, occupation associated with the development of CTS ^{14,15}, conditions or drugs that potentially influencing blood glucose levels.

This cross-sectional study had included one hundred and fifteen patients with idiopathic CTS diagnosis defined as by presence of characteristics symptoms and also by neurophysiological studies (NCS)¹⁶. One hundred and fifteen healthy individuals paired by age, gender and body mass index (BMI) were selected for control group after evaluation of one thousand one hundred thirty-six subjects of the community. Clinical and neurophysiological evaluations were negative for CTS diagnosis in all controls. This study was approved by Local Ethics Committee and written informed consent was obtained from all subjects.

Study protocol

All participants underwent a standard protocol that included clinical examination and interview, laboratorial and neurophysiological evaluation. Demographic and anthropometric data were recorded. BMI was calculated as weight in kilograms divided by the square of height in meters (kg/m²). All subjects underwent the protocol illustrated in Figure 1.

Figure 1. Study design

CTS: carpal tunnel syndrome; FPGL: fasting plasma glucose level; OGTT: oral glucose tolerance test; DM: diabetes mellitus

Clinical CTS diagnosis

Clinical evaluation was performed blinded by two trained rheumatologists and there was a good agreement of CTS diagnosis between them (Kappa=0.74). CTS diagnosis was confirmed in subjects that reported one or more of the following criteria (for at least once a week in the last month)¹⁷: 1) numbness, nocturnal paresthesias and pain at hand which awakens the patient; 2) activity-related numbness, paresthesias or pain involving the palmar aspects (at least 2 of the first 4 fingers) and relieved by hand shaking; 3) spontaneous numbness, paresthesias or pain involving the palmar aspects (at least 2 of the first 4 fingers).

Nerve conduction studies (NCS)

Standardized bilateral NCS were blinded performed by the same investigator using a Nicolet Compass Portabook machine (Nicolet biomedical, WI, USA)¹⁸. Sensory NCS were performed in the right and left median, ulnar

and superficial radial nerves. In the motor NCS, supramaximal stimulation was delivered at the wrist and proximally at the elbow to evaluate median and ulnar nerves. The amplitude, latency and conduction velocity of the sensory and motor fibers were recorded as well as onset and peak sensory latencies. Hand skin temperature (index) was at least 32°C during all tests. Nerve conduction techniques and reference values of neurophysiologic parameters were those defined by Preston and Shapiro¹⁹. Presence or absence of median neuropathy at the wrist was determined after NCS. Six degrees of severity was defined according to neurophysiological classification of CTS proposed by Padua et al²⁰ for each hand and CTS classification was defined according to the worst affected hand.

Laboratorial evaluation

A 12-hour fasting nongestational oral glucose tolerance test using a 75 g oral dextrose load was performed in all subjects. A baseline fasting venous plasma glucose level (FPGl) was collected followed by oral administration of glucose load within a 5-minute period. Blood samples to determine venous plasma glucose levels were subsequently collected at 120 minutes after the glucose load (2h-OGTT). Impaired fasting glucose (IFG) was confirmed if the FPGl was 100 – 125 mg/dL and impaired glucose tolerance (IGT) if the 2h-OGTT was 140 – 199 mg/dL. PD was defined by the presence of IFG and/or IGT⁵. Criteria for new-onset DM were a FPGl $\geq$ 126 mg/dL and/or the 2h-OGTT $\geq$ 200 mg/dL²¹.

Statistical analysis

Demographics, anthropometric, clinical, laboratorial and neurophysiologic characteristics are expressed as mean $\pm$ standard deviation (SD) for continuous

variables or as percentages for categorical variables. Median was calculated for continuous variables not normally distributed. Data were compared using Student's *t* - test or Mann-Whitney test for continuous variables, as appropriate. For categorical variables, differences were assessed by chi-squared test or Fischer's exact test. Data were analyzed using statistics software (SPSS 15.0, Chicago, USA). *P* values < 0.05 were considered significant.

RESULTS

One hundred and fifteen CTS patients and healthy controls paired by age, gender and BMI were studied. CTS patients and controls had similar mean age (50.6 ± 9.2 vs. 50.1 ± 8.9 years, $P=0.980$) and BMI (29.2 ± 4.6 vs. 28.3 ± 4.1 kg/m², $P=0.330$), as well as female gender frequency (89.6% vs. 90.4%, $P=0.826$). The proportion of non-Caucasians in CTS patients was significantly lower than controls (61.7% vs. 71.3 %, $P=0.003$).

The main clinical and neurophysiological CTS data are summarized in Table 1. The mean duration of CTS symptoms was 23.9 ± 31.2 months and median was 12.0 months. In CTS group, nocturnal symptoms were most frequently reported (91.3%), followed by activity-related (78.3%) and spontaneous daytime symptoms (72.2%) (Table 1).

NCS revealed that CTS was predominantly bilateral (82.6%). According to the neurophysiological classification, moderate CTS (58.3%) and mild CTS (20.9%) classes were most frequently observed whereas minimal and severe classes were detected in 13.0% and 7.8%, respectively (Table 1). No case of extreme CTS was identified. NCS tracings from one CTS patient and control are shown in Figure 2.

FPGL, 2h-OGTT and PD in CTS patients and controls

The main findings of impaired fasting glucose (IFG), impaired glucose tolerance (IGT) and PD in CTS patients and controls are summarized in Table 2. CTS and control groups had comparable mean values of FPGL (87.7 ± 8.5 vs. 85.6 ± 8.6 mg/dL, $P=0.065$) and of 2h-OGTT (122.0 ± 27.6 vs. 123.4 ± 27.8 mg/dL, $P=0.690$).

Frequencies of IFG (7.0% vs. 6.1%, $P=0.789$) and IGT (23.5% vs. 20.0%, $P=0.523$) were also similar in both studied groups (Table 2). Moreover, no significant differences were observed in PD frequencies of CTS patients and controls (27.0% vs. 21.7%, $P=0.44$) (Table 2). Frequencies of PD in CTS patients with age > 60 years (56.3% vs. 28.6%, $P=0.123$) and BMI ≥ 30 kg/m² (64.9% vs. 35.1%, $P=0.092$) were also comparable to controls.

Comparison of CTS patients with and without PD

The main findings of the comparison of CTS patients with (n=31) and without PD (n=84) are summarized in Table 3. The mean age of CTS with PD was significantly higher than CTS without PD (53.8 ± 10.2 vs. 49.5 ± 8.6 years, $P=0.027$). A trend of higher mean BMI (30.6 ± 4.1 vs. 28.7 ± 4.8 , $P=0.059$) and lower female gender frequency (80.6% vs. 92.9%, $P=0.057$) was observed in CTS with PD. Frequencies of CTS with PD patients with age > 60 years (29.0% vs. 8.3%, $P=0.04$) and BMI > 30 kg/m² (64.5% vs. 33.3%, $P=0.03$) were significantly higher than CTS patients without PD.

The apparent longer mean duration of symptoms in CTS with PD did not reach significance compared to CTS without PD (21.5 ± 29.6 vs. 14.8 ± 20.6 months, $P=0.062$). The duration of symptoms < 24 months frequency was also similar (61.3% vs. 76.2%, $P=0.157$). No significant differences were observed in

both groups regarding frequencies of nocturnal symptoms (90.3% vs. 91.7%, $P=1.0$), spontaneous daytime symptoms (61.3% vs. 76.2%, $P=0.157$), and activity-related symptoms (77.4% vs. 78.6%, $P=1.0$). There were no significant differences between prevalence of CTS patients with PD and without PD from strata of neurophysiological classification of CTS: minimal, 12.9% vs. 13.1%, $P=1.0$; mild, 29.0% vs. 17.9%, $P=0.204$; moderate, 48.4% vs. 61.9%, $P=0.208$ and severe. 9.7% vs. 7.1%, $P=0.70$ (Table 3).

Figure 2. Representative tracings of nerve conduction studies from one carpal tunnel syndrome (CTS) patient and control. Normal sensory nerve action potential (SNAP) recorded from median nerve (A1), ulnar (A2) and superficial radial nerve (A3); normal compound muscle action potential (CMAP) recorded from median nerve (B1/B2) and ulnar nerve (B3/B4). C1 represents reduced sensory amplitude, increase temporal dispersion and prolonged latency from median nerve; normal SNAP from ulnar nerve (C2) and superficial radial nerve (C3). Normal CMAP with prolonged latency recorded from median nerve (D1/D2) and normal CMAP from ulnar nerve (D3/D4) (sensory nerve conduction studies: 20 μ V/1 ms; motor nerve conduction studies: 5 mV/2ms).

Table 1. Clinical characteristics and neurophysiological classification of 115 carpal tunnel syndrome (CTS) patients

	CTS (n=115)
Clinical	
Duration of symptoms (months)	23.9 ± 31.2
Symptoms (pain/numbness/paresthesias)	
Nocturnal symptoms	105 (91.3)
Spontaneous daytime symptoms	83 (72.2)
Activity-related symptoms	90 (78.3)
Nerve Conduction Studies (NCS)	
Laterality	
Right	14 (12.2)
Left	6 (5.2)
Bilateral	95 (82.6)
Neurophysiological CTS classification	
Minimal	15 (13.0)
Mild	24 (20.9)
Moderate	67 (58.3)
Severe	9 (7.8)

Date are expressed as mean ± standard deviation (SD) or number (percentages)

Table 2. Blood glucose levels and frequencies of impaired fasting glucose (IFG), impaired glucose tolerance (IGT) and prediabetes (PD) in carpal tunnel syndrome (CTS) patients and controls*

	CTS (n=115)	Controls (n=115)	<i>P</i>
FPGL (mg/dL)	87.7 ± 8.5	85.6 ± 8.6	0.065
2h-OGTT (mg/dL)	122.0 ± 27.6	123.4 ± 27.8	0.690
IFG	8 (7.0)	7 (6.1)	0.789
IGT	27 (23.5)	23 (20.0)	0.523
PD	31 (27.0)	25 (21.7)	0.440

Data are expressed as mean ± standard deviation (SD) or number (percentages)
 FPGL=fasting venous plasma glucose level; 2h-OGTT= 120 minutes after the glucose load

*According to Pre-Diabetes Consensus Conference of American College of Endocrinology, 2008.

Table 3. Clinical characteristics and neurophysiological classification of carpal tunnel syndrome (CTS) patients with and without prediabetes (PD)

	PD + (n=31)	PD - (n=84)	<i>P</i>
Clinical			
Duration (months)	21.5 ± 29.6	14.8 ± 20.6	0.062
Duration ≤ 24 months	19 (61.3%)	64 (76.2%)	0.157
Symptoms			
Nocturnal symptoms	28 (90.3%)	77 (91.7%)	1.0
Spontaneous symptoms	19 (61.3%)	64 (76.2%)	0.157
Activity-related symptoms	24 (77.4%)	66 (78.6%)	1.0
Neurophysiological CTS classification			
Minimal	4 (12.9%)	11 (13.1%)	1.0
Mild	9 (29.0%)	15 (17.9%)	0.204
Moderate	15 (48.4%)	52 (61.9%)	0.208
Severe	3 (9.7%)	6 (7.1%)	0.70

Date are expressed as mean ± standard deviation (SD) or number (percentages)

PD + = present; PD - = absent

DISCUSSION

This is the first study that was addressed to evaluate the link between CTS and PD using a control matched group.

An important feature of our study design was the matching for age, gender and BMI that are well-known factors associated to glucose metabolism abnormalities²²⁻²⁶. In fact, IGT is more commonly observed in women whereas IFG is in men and the prevalence of isolated IFG increases with age^{22,23}. Besides this, large epidemiological studies have clearly demonstrated a close association between BMI and DM^{24,25} which is also age dependent²⁶.

Importantly, strict inclusion and exclusion criteria were essential for the selection of idiopathic CTS. The greater advantage of the present study was the simultaneous clinical and neurophysiological evaluations that allowed an accurate definition of CTS patients and controls, since the combination of clinical features of CTS associated with abnormalities in NCS is considered the gold standard for CTS diagnosis¹⁶. Moreover, all conditions and drugs that could influence blood glucose levels were excluded. Furthermore, compression of cervical roots and peripheral neuropathy were excluded since can mimic CTS neurological symptoms or cause abnormalities on NCS^{27,28}. In addition, only subjects with age between 25 and 74 years were included since this range was selected by the two previous large population-based studies on CTS^{17,29}.

The present study confirmed previous data that suggested that CTS is more prevalent in women around 50 years old³⁰. The discrepancy in non-Caucasians between patients and controls observed in our study would be a confounding factor but it is unclear whether they would be more affected by type 2 DM³¹. On the other hand, the high frequency of overweight and obesity

detected herein reinforces the notion that CTS patients have higher BMI compared to that of the general population³²⁻³⁴. The almost 2 years of CTS symptoms of our patients confirms the importance of time to establish neurological involvement.

Interestingly, most of CTS patients reported brachialgia paraesthetica nocturna that is a typical symptom with a high diagnostic value for CTS²⁹. NCS demonstrated that the involvement was predominantly bilateral, confirming the pattern reported in the literature³⁵. According to neurophysiological classification, more than two-thirds had mild to moderate CTS and no patient had extreme CTS. Considering the mean age of our patients, these findings confirms severe CTS cases predominantly occur in older patients (60 - 80 years old)²⁰. In fact, a high frequency of PD was detected in our CTS patients aged > 60 years or BMI > 30 kg/m² that clearly suggested the effect of age and weight on this condition.

Peripheral and autonomic neuropathies have been reported in association with PD⁷⁻¹¹. After controlling age and BMI as important risk factors for this condition, the present study did not detect a clear association between CTS and PD, in contrast to two previous studies^{12,13}. In fact, Gulliford *et al.* suggested that CTS incidence is increased ten years before diagnosis of DM, but the term “PD” was defined as the time before the DM diagnosis and not as a metabolic condition according to IFG and/or IGT¹². Moreover, Plastino *et al* found that idiopathic moderate or severe CTS would be associated with insulin resistance but studied patients had significant differences in age and BMI¹³.

These findings suggest that the association between PD and CTS seems to be a bias of variables on blood glucose status, as reinforced by the present

study. Indeed, it was previously suggested that the age, female gender, obesity and BMI are independent risk factors for CTS^{33,34,36-38}. In fact, most of the studies determined that CTS risk increase after the age of 30³⁶⁻³⁸. In addition, there are many reports that BMI is a strong risk factor for the development of CTS³⁸⁻⁴⁰. For example, in a study with 949 individuals, it was demonstrated that obese subjects are 2.5 times more likely to have CTS compared to slender ones³⁹ and one unit increase in BMI enhanced the risk of CTS by 6%⁴⁰. Moreover, a case-control study reported that the odds ratio of an obese patient having CTS was almost four times greater than a nonobese³⁸.

In conclusion, our finding strongly support the notion that CTS is not associated with PD but is closely linked to age and overweight.

Conflict of interest

None declared

Funding

EF Borba and E Bonfa were supported by grants from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ #306963/2011-6 and #301411/2009-3) and Federico Foundation.

REFERENCES

1. McCartan B, Ashby E, Taylor EJ et al. Carpal tunnel syndrome. *Br J Hosp Med (Lond)* 2012;73:199-202.
2. Uchiyama S, Itsubo T, Nakamura K, Kato H, Yasutomi T, Momose T. Current concepts of carpal tunnel syndrome. Pathophysiology, treatment and evaluation. *J Orthop Sci* 2010;15:1-13.
3. Wilbourn AJ. *Diabetic Neuropathy*. Dyck PJ, Thomas PK, Eds. Philadelphia, Saunders, 1999. p. 481–508.
4. Karpitskaya Y, Novak CB, Mackinnon SE. Prevalence of smoking, obesity, diabetes mellitus and thyroid disease in patients with carpal tunnel syndrome. *Ann Plast Surg* 2002; 48: 269–73.
5. Bloomgarden, ZT. American College of Endocrinology Pre-Diabetes Consensus Conference: part one. *Diabetes Care* 2008;31:2062-9.
6. Aroda VR, Ratner R. Approach to the patient with prediabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3259-65.
7. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. Prevalence of polyneuropathy in prediabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy. *Diabetes Care* 2008;31:464-9.
8. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, Comblath DR, Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003;60:108-11.
9. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care* 2001;24:1448-53.

10. Panzer C, Lauer M, Brieke A, Blackstone E, Hoogwerf B. Association of fasting plasma glucose with heart rate recovery in healthy adults: a population-based study. *Diabetes* 2002;51:803 - 7.
11. Putz Z, Tabak AG, Toth N, Istenes I, Németh N, Gandhi RA et al. Noninvasive evaluation of neural impairment in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2009;32:181-3.
12. Gulifford MC, Latinovic R, Charlton J, Hughes RA. Increased incidence of carpal tunnel syndrome up to 10 years before diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:1929-30.
13. Plastino M, Fava A, Carmela C, De Bartolo M, Ermio C, Cristiano D et al. Insulin resistance increases risk of carpal tunnel syndrome; a case control study. *J Peripher Nerv Syst* 2011;16:186-90.
14. van Dijk MA; Reitsma JB; Fischer JC; Sanders GT. Indications for requesting laboratory tests for concurrent diseases in patients with carpal tunnel syndrome: a systematic review. *Clin Chem* 2003;49:1437-44.
15. Palmer KT, Harris EC, Coggon, D. Carpal tunnel syndrome and its relation to occupation: a systematic literature review. *Occup Med (Lond)* 2007;57:57-66.
16. Rempel D, Evanoff B, Amadio PC, de Krom M, Franklin G, Franzblau A, et al. Consensus criteria for the classification of carpal tunnel syndrome in epidemiologic studies. *Am J Public Health* 1998; 88:1447–51.
17. Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, Ornstein E, Ranstam J, Rosén I. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA* 1999;282:153–8.

18. Jablecki CK, Andary MT, Floeter MK, Miller RG, Quartly CA, Vennix MJ, Wilson JR. Practice parameter: Electrodiagnostic studies in carpal tunnel syndrome. Report of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Neurology, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2002;58:1589-92.
19. Preston DC, Shapiro BE. Electromyography and Neuromuscular Disorders, 2nd ed. Philadelphia, (USA): Elsevier; 2008. p. 117-143.
20. Padua L, LoMonaco M, Gregori B, Valente EM, Padua R, Tonali P. Neurophysiological classification and sensitivity in 500 carpal tunnel syndrome hands. *Acta Neurol Scand* 1997;96: 211-7.
21. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 Suppl 1:S5-20.
22. DECODE Study Group. Age–and sex–specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European Cohorts. *Diabetes Care* 2003;26: 61–9.
23. Quiao Q, Hu G, Tuomillehto J, Nakagami T, Balkau B, Borch-Jonhsen K et al. DECODA Study Group. Age– and sex–specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 11 Asian Cohorts. *Diabetes Care* 2003;26:1170-80.
24. Hu, FB; Manson, JE; Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. Diet, lifestyle and the risk of type–2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001; 345:790-7.

25. Chan JM; Rimm EB; Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in US men. *Diabetes Care* 1994;17: 961–9.
26. Asia Pacific Cohorts Studies Collaboration. Body mass index and risk of diabetes mellitus in the Asia–Pacific Region. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 2006; 15: 127–33.
27. Osterman AL. The double crush syndrome. *Orthop Clin North Am* 1988;19:147-55.
28. Ubogu EE, Benatar M. Electrodiagnostic criteria for carpal tunnel syndrome in axonal polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2006;33:747-52.
29. de Krom MC, Knipschild PG, Kester AD, Thijs CT, Boekkooi PF, Spaans F. Carpal tunnel syndrome: prevalence in the general population. *J Clin Epidemiol* 1992; 45:373–6.
30. Stevens JC, Sun S, Beard CM, O'Fallon WM, Kurland LT. Carpal tunnel syndrome in Rochester, Minnesota, 1961 to 1980. *Neurology* 1988; 38:134–8.
31. Duru OK, Gerzoff RB, Selby JV, Brown AF, Ackermann RT, Karter AJ. Identifying risk factors for racial disparities in diabetes outcomes: the translating research into action for diabetes study. *Med Care* 2009;47:700-706.
32. Nathan, PA, Keniston, RC, Myers, LD, Meadows, KD. Obesity as a risk factor for slowing of sensory conduction of the median nerve in industry: A cross-sectional and longitudinal study involving 429 workers. *J Occup Med* 1992;34:379-83.

33. Kouyoumdjian JA, Zanetta DMT, Morita MP. Evaluation of age, body mass index, and wrist index as risk factors for carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 2002;25:93-97.
34. Bland JD. The relationship of obesity, age and carpal tunnel syndrome: more complex than was thought? *Muscle Nerve* 2005;32:527-32.
35. Bagatur AE, Zorer, G. The carpal tunnel syndrome is a bilateral disorder. *J Bone Joint Surg Br.* 2001;83:655-8.
36. Becker J, Nora DB, Gomes I et al. An evaluation of gender, obesity, age and diabetes mellitus as risk factors for carpal tunnel syndrome. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1429-34.
37. Lam N, Thurston A. Association of obesity, gender, age and occupation with carpal tunnel syndrome. *Aust N Z J Surg* 1998;68:190-3.
38. Stallings SP, Kasdan ML, Soergel TM, Corwin HM. A case control study of obesity is a risk factor for carpal tunnel syndrome in a population of 600 patients presenting for independent medical examination. *J Hand Surg Am* 1997;122:211-5.
39. Werner RA, Albers, JW, Franzblau, A, Armstrong, TJ. The relationship between body mass index and the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 1994;17:632-36.
40. Nordstrom DL, Vierkant RA, DeStefano F, Layde PM. Risk factors for carpal tunnel syndrome in a general population. *Occup Environ Med* 1997;54:734-40.