

10. K. Tomasson, D. Kent, W. Coryell Somatization and conversion disorders: comorbidity and demographics at presentation
11. Mailis-Gagnon A, Giannoylis I, Downar J et al. Altered central somatosensory processing in chronic pain patients with "hysterical" anesthesia. *Neurology*. 2003; 60:1501–1507

NEUROPATIA ȘI TOLERANȚA SCĂZUTĂ LA GLUCOZĂ (Reviul literaturii)

Victor Nemțan

Direcția medico-sanitară a Serviciului de Informații și Securitate al RM

Summary

Neuropathy and impaired glucose tolerance

Peripheral neuropathy is common. Diabetes is the most common cause, accounting for approximately half of cases, but up to 1/3 of neuropathy patients have no identifiable etiology. Among this population, impaired glucose tolerance (IGT or “prediabetes”) is observed in approximately 40%. The exact nature of the relationship between IGT and neuropathy is debated.

Rezumat

Neuropatiile periferice sunt frecvente, cea mai frecventă cauză identificată fiind diabetul, circa 50% din cazuri. Până la 1/3 din pacienții cu neuropatii nu se identifică o etiologie certă. În acest grup de populație, toleranța scăzută la glucoză sau „prediabetul” se întâlnește la circa 40%. Natura exactă a relației dintre toleranța scăzută la glucoză și neuropatie este discutabilă.

Actualitatea temei

Neuropatia periferică reprezintă o problemă frecventă. Studiile populaționale estimează prevalența până la 14% la populația în vârstă de peste 40 ani. Acest fapt plasează neuropatia printre cele mai frecvente patologii neurologice cu o prevalență similară cefaleei migrenoase. Aproximativ jumătate din pacienții cu neuropatii suferă de diabet, dar la majoritatea din cei rămași nu se identifică o cauză certă, fiind necesară o evaluare minuțioasă ulterioară. Această entitate nozologică este frecvent considerată neuropatie criptogenă sau idiopatică și este printre cele mai frecvente diagnostice de trimitere atât în centrele neurologice generale, cât și în centrele subspecializate de neuropatii. Îngrijirea și tratamentul acestor pacienți este provocator, luând în considerație lipsa tratamentului specific etiologic. Deoarece nu a fost identificată o cauză a neuropatiei periferice idiopatice, acestei patologii i s-a acordat puțină atenție din partea cercetătorilor, iar tratamentul s-a axat pe managementul simptomatic al durerii. În decursul ultimei decade, câteva grupuri au raportat că toleranța scăzută la glucoză (TSG sau „prediabetul”) este frecvent întâlnită printre pacienții cu neuropatie idiopatică și au sugerat că patologia în cauză reprezintă un stadiu precoce al leziunii nervoase diabetice. Această ipoteză a fost privită inițial cu mult scepticism, dar rapid a devenit un fapt acceptat de mulți. Totuși relația dintre neuropatie și prediabet pare să fie mult mai complexă decât pare la prima vedere.

Toleranța scăzută la glucoză este frecvent întâlnită la pacienții cu neuropatie periferică. O varietate de date sugerează că toleranța scăzută la glucoză cauzează neuropatia. Neuropatia se poate dezvolta precoce în cursul diabetului. Neuropatia asociată cu toleranța scăzută la glucoză este clinic similară cu neuropatia diabetică precoce, cu afectarea preferențială a fibrelor nervoase mici, care duce la apariția durerii și dereglărilor vegetative. Pacienții cu toleranță scăzută la glucoză și neuropatie diabetică prezintă disfuncție endotelială microvasculară. Tratamentul pacienților cu toleranță scăzută la glucoză prin dietă și exercițiu fizic reduce riscul progresiei spre diabet, iar cei cu neuropatie remarcă o ameliorare de durată scurtă a funcției fibrelor mici cu beneficiu îndelungat în ceea ce privește durerea.

Discuții

Există câteva tipuri diferite de diabet zaharat. Diabetul tip I este asociat cu distrucția autoimună a celulelor beta pancreatice și apare la o vârstă tânără, frecvent cu ketoacidoză diabetică. Diabetul tip II, numit înainte și diabet „insulino-independent”, de obicei debutează la o vârstă mai înaintată și este asociat cu rezistență la insulină și hiperinsulinemie rezultantă. Există un spectru de severitate al hiperglicemiei cauzate de rezistența insulinică, de la stare prediabetică până la diabet vădit. Asociația Americană a Diabetului a definit „prediabetul” ca stare de alterare a glicemiei a jeun sau scăderea toleranței la glucoză la 2 ore după administrarea orală a 75 grame de dextroză (testul oral de toleranță la glucoză). Nivelul glicemiei preprandiale de la 100 mg/dL până la 125 mg/dL este definit drept alterarea glicemiei a jeun, iar creșterea nivelului plasmatic de glucoză la 2 ore după administrarea a 75g dextroză uscată oral de la 140 mg/dL până la 199 mg/dL este definit drept toleranță scăzută la glucoză.

Prediabetul și diabetul sunt frecvente și incidența lor este în creștere. Diabetul tip 2 este depistat în creștere la persoanele tinere, inclusiv adolescenții obezi. Mai mult de 10% de americani vor dezvolta diabet. Ancheta Natională de examinare a Sănătății și Nutriției a estimat că 6% din toți americanii și 15% din cei cu vârsta de 60 ani și mai mult suferă de diabet. Suplimentar 3% au diabet nedagnosticat. Conform estimărilor, 26% din americani sunt diagnosticați cu alterarea glicemiei a jeun și, conform altor estimări populaționale, de la 11% la 14% sunt cu toleranță scăzută la glucoză.

Prediabetul reprezintă o entitate distinctă care rezultă în complicații multiple sistemice. Deși toleranța scăzută la glucoză și alterarea glicemiei a jeun prezintă factori de risc importanți pentru diabetul zaharat, mulți pacienți rămân în marja prediabetică pe parcursul multor ani fără progresare. Programul de Prevenție a Diabetului a randomizat 3244 subiecți cu toleranță scăzută la glucoză pentru tratament cu metformină, placebo sau corecție agresivă a modului de viață. Peste 3 ani, 30% din grupul placebo au progresat la diabet, 25% au revenit la normoglicemie. Deși severitatea dereglărilor glicemice s-a agravat în timp, 45% au rămas în grupul de toleranță scăzută la glucoză. Comparativ cu grupul de control cu normoglicemie de aceeași vârstă, pacienții cu toleranță scăzută la glucoză prezintă un risc sporit de deces de diverse cauze și o incidență sporită de la 2 la 5 ori a maladiei arterelor coronariene, infarctului miocardic fatal și total și stroke-ului, independent de progresarea la diabet.

Cât de extinse sunt complicațiile „microvasculare” cauzate de toleranța scăzută la glucoză, cum ar fi nefropatia, retinopatia și neuropatia sunt mai puțin clare. Câteva studii au depistat o prevalență sporită de microalbuminurie la pacienții cu toleranță scăzută la glucoză. Datele studiului Framingham sugerează că majoritatea acestui risc sporit poate fi secundar altor factori de risc cardiovasculari. Date similare indică un risc sporit al retinopatiei, și meta-analiza sugerează că riscul retinopatiei și nefropatiei începe să crească la un nivel de glucoză de 162 mg/dL. Câteva niveluri de evidență sugerează plauzibilitatea relației cauzative între hiperglicemia episodică postprandială și neuropatie.

Asocierea între toleranța scăzută la glucoză și neuropatie a primit considerabil mai puțină atenție, în mare parte datorită lipsei unor teste diagnostice convenabile pentru neuropatia precoce aplicabile în studiile vaste de screening. Nici un studiu al subiecților cu toleranță scăzută la glucoză nu a apreciat adecvat prevalența neuropatiei. Totuși, un număr de studii a demonstrat o prevalență înaltă a toleranței scăzute la glucoză la persoanele cu neuropatie periferică. Au fost analizați 187 pacienți cu neuropatie idiopatică consultați într-o clinică terțiară de patologie neuromusculară, la 45% s-a stabilit toleranța scăzută la glucoză, iar 15% erau cu diabet nedagnosticat. Câțiva alți investigatori au confirmat o prevalență crescută similară a toleranței scăzute la glucoză la pacienții cu neuropatie. Aceste rezultate similare din diverse populații și regiuni geografice argumentează un risc elevat al toleranței scăzute la glucoză printre pacienții cu polineuropatii. Fiecare cohortă provine de la o clinică neurologică terțiară și de aceea poate conține greșeli de referință. Nu este controlat efectul obezității, hipertensiunii și altor parametri metabolici potențial importanți. Totuși, asocierea toleranței scăzute la glucoză cu neuropatia pare foarte posibilă, dar natura exactă a acestei relații este mai puțin clară. Presupunerea logică este că

neuropatia la pacienții cu toleranță scăzută la glucoză reprezintă stadiul precoce al neuropatiei diabetice, deși ipoteza alternativă precum – durerea neuropatică duce la obezitate și risc crescut al toleranței scăzute la glucoză – trebuie luată în considerație. Câteva niveluri de evidență sugerează plauzibilitatea unei relații cauzative între hiperglicemia episodică postprandială și neuropatie. Neuropatia care survine precoce în cadrul diabetului este caracterizată prin lezarea preferențială a fibrelor nervoase mici și, de obicei, este caracterizată prin simptome sensorii, inclusiv durere. Disfuncția vegetativă este de asemenea frecvent întâlnită. Neuropatia la pacienții cu toleranță scăzută la glucoză și neuropatia diabetică precoce sunt similare clinic. Diverse neuropatii periferice pot cauza lezarea preferențială a diverselor tipuri de fibre nervoase. În *tabelul 1* se sumează funcția normală a diverselor tipuri de fibre nervoase și se enumeră simptomele care apar la afectarea lor.

Tabelul 1

**Funcția normală și simptome senzitive, motorii și vegetative
de afectare a fibrelor mari și mici**

Clasa funcțională		Funcția normală	Simptome/semne
Fibre mici	Senzitive	Sensibilitatea dureroasă și termică	Pierderea senzației dureroase și termice Durere spontană și provocată de stimuli
	Vegetative	Transpirația Funcția intestinală și vezicală Funcția sexuală Controlul presiunii arteriale	Transpirație abundentă sau lipsa transpirației Incontinență, constipații, pareză intestinală
Fibre mari	Senzitive	Propriocepția Senzația tactilă și de presiune	Pierderea senzației tactile Ataxie senzitivă Durere spontană sau la stimuli
	Motorii	Mișcarea mușchilor	Slăbiciune

Neuropatia precoce în cadrul diabetului este caracterizată prin afectarea preferențială a fibrelor mici și, de obicei, este caracterizată de simptome sensorii, inclusiv durere. Disfuncția vegetativă este de asemenea frecvent întâlnită. Într-un studiu de 669 pacienți cu neuropatie diabetică precoce, simptomele afectării senzitive au fost prezente în mai mult de 60%, impotența la aproape 40%, alte simptome vegetative la 33%, dar evidența afectării motorii doar la 12%. Senzația de frig (mediată de fibrele mici) este frecvent afectată înaintea sensibilității de vibrație (medie de fibrele senzitive mari mielinice) la persoanele cu diabet, în timp ce scenariul invers este rar întâlnit.

Aceste caracteristici clinice sunt similare în cadrul neuropatiei la pacienții cu toleranță scăzută la glucoză, 90% din care suferă predominant sau exclusiv de durere neuropatică marcantă. Pacienții cu neuropatie cu toleranță scăzută la glucoză prezintă neuropatii mai puțin severe decât cei cu neuropatie diabetică, dar au implicarea preferențială a fibrelor nervoase mici nemielinice. Atât pacienții cu neuropatie cu toleranță scăzută la glucoză, cât și cei cu neuropatie diabetică prezintă o densitate redusă a fibrelor nervoase epidermale. Pacienții, atât cu toleranță scăzută la glucoză cu neuropatie, cât și cei cu neuropatie diabetică precoce au dereglări vegetative sub forma reducerii frecvenței cardiace drept răspuns la hiperventilație și diminuarea sudorației la administrarea acetilcolinei.

Studiul cel mai vast al pacienților cu neuropatie cu toleranță scăzută la glucoză este Studiul Neuropatiei cu Toleranță Scăzută la Glucoză (Impaired Glucose Tolerance Neuropathy Study - IGTN). Studiul IGTN a inclus observația asupra 71 persoane cu toleranță scăzută la glucoză și neuropatie pe parcursul a 3 ani. Fiecare subiect efectua anual studii ale conductibilității nervoase, testare senzitivă cantitativă, testarea cantitativă a reflexului sudomotor, aprecierea densității fibrelor nervoase epidermale și scările clinice de examinare. De exemplu, amplitudinea pe nervul sural era normală în 36%, iar viteza de conducere motorie

peroneală, cel mai frecvent punct de reper utilizat în trialurile de neuropatie diabetică în 61%. Ca și în neuropatia diabetică, pragul de detectare vibratorie cu valori patologice în 56%, comparativ cu pragul de detectare la frig în 64%. Dereglarea izolată a detectării frigului a fost înregistrată la 29%, dublu comparativ cu dereglarea izolată a percepției vibratorii 12%. Testarea cantitativă a reflexului sudomotor cu valori patologice la 61%. Aprecierea densității fibrelor nervoase epidermale cu modificări patologice în 83%. Ca concluzie: neuropatia cauzată de toleranță scăzută la glucoză și neuropatia diabetică precoce ambele implică preferențial fibrele mici nemielinizate și ușor mielinizate.

Perceperea durerii este mediată de fibrele nervoase mici nemielinizate sau ușor mielinizate. Frecvent persoana cu neuropatie cu toleranță scăzută la glucoză acuză durere neuropată și aceasta este trăsătura clinică dominantă. Leziunea hiperglicemică a fibrelor mici a fost legată de durerea neuropată. Experiențele pe animalele de laborator și oameni indică că hiperglicemia tranzitorie sporește descărcările spontane de la fibrele aferente nociceptive C cu dimetru mic și este asociată clinic cu durere neuropată crescută. Luată împreună, aceste date indică că atât neuropatia cu toleranță scăzută la glucoză, cât și neuropatia diabetică precoce afectează preferențial fibrele mici nemielinizate și ușor mielinizate, care răspund de durere, temperatură și funcția vegetativă.

Neuropatia cu toleranță scăzută la glucoză și diabetică par să împartă mecanisme patogenice similare, a caror căi finale comune includ efectele metabolice directe asupra nervilor și lezarea vaselor mici ce duce la ischemia nervilor. Hiperglicemia cauzează toxicitate nervoasă directă prin câteva mecanisme inclusiv stresul oxidativ sporit, acumularea produselor finale ale glicozilării avansate, transportul axonal afectat și creșterea fluxului prin calea poliolică. Modelele animale și datele din culturile celulare sugerează că hiperglicemia intermitentă similară celei observate clinic la pacienții cu toleranță scăzută la glucoză duce la leziuni nervoase. Culturile celulare din ganglionii rădăcinilor dorsale la șobolani demonstrează moarte apoptotică celulară și creștere redusă neuritică după expunerea la hiperglicemie acută. Există date despre afectarea funcției microvasculare la scăderea toleranței la glucoză și neuropatia diabetică.

De asemenea există evidențe de afectare a funcției microvasculare în toleranța scăzută la glucoză și neuropatia diabetică. Funcția microvasculară poate fi măsurată la persoanele neafectate prin sonda laser Doppler pentru a estima fluxul sangvin și a studia efectele aplicării diversilor agenți. Ionoforeza cu acetilcolină (aplicarea unui curent electric mic pe piele pentru a propulsa agentul în spațiul subcutan) duce la vasodilatarea locală („directă”) endotelială mediată de oxidul nitric (NO) a microvaselor. Câteva grupuri au demonstrat reactivitatea redusă la ionoforeza cu acetilcolină la persoanele cu neuropatie diabetică. Pacienții cu neuropatie cu toleranță scăzută la glucoză prezintă același defect în reactivitatea endotelială mediată de oxidul nitric ca și pacienții cu neuropatie diabetică precoce.

În totalitate aceste date susțin legătura etiologică între toleranța scăzută la glucoză și neuropatie, care necesită studiere ulterioară. Demonstrarea certă a prevalenței crescute a neuropatiei între persoanele cu toleranță scăzută la glucoză în populația cu vârstă și gen corespunzător ar fi foarte susținătoare.

Unica măsură demonstrată eficientă de încetinire a progresiei neuropatiei diabetice este controlul sigur al glicemiei. Nici un agent terapeutic la moment nu a demonstrat ameliorare în tratamentul neuropatiei. Chiar și tratamentul diabetului tip I cu transplant pancreatic duce doar la stabilizarea neuropatiei fără o ameliorare importantă. Nu există trialuri terapeutice pentru neuropatia cu toleranță scăzută la glucoză. Totuși există informații privind tratamentul toleranței scăzute la glucoză ca entitate nosologică. Programul de Prevenție a Diabetului (DPP) a randomizat aproape 3200 de persoane cu IGT pentru tratament cu metformină, consiliere agresivă a dietei și regimului de exercițiu fizic sau placebo, și a supravegheat rata progresării diabetului. Intervenirea în modul de viață are scopul reducerii ponderii corporale cu 7% și 150 minute de exercițiu aerobic moderat săptămânal. Pacienții au primit consiliere agresivă pe parcursul primelor 6 luni de studiu. Programul a fost stopat precoce, când a fost descoperit că modificarea modului de viață are un risc semnificativ mai jos de dezvoltare a diabetului

comparativ cu metformina sau placebo. Persoanele din grupul cu modificarea stilului de viață cu o reducere de 58% a progresiei riscului comparativ cu 31% pentru cei tratați cu metformină. Aceste rezultate sunt susținute de către Studiul Finlandez de Prevenție a Diabetului, care a randomizat 522 persoane cu toleranță scăzută la glucoză pentru consiliere a modului de viață sau grupul de control. Cei care au fost în grupul de consiliere aveau un risc cu 58% mai mic pentru dezvoltarea diabetului. Aceste studii au stabilit dieta și exercițiul fizic drept standard de tratament pentru toleranța scăzută la glucoză. Intervenția în stilul de viață rezultă în ameliorarea parametrilor metabolici și reactivității microvasculare, ducând la restabilirea funcției fibrelor mici.

Pronosticul de durată al neuropatiei cu toleranță scăzută la glucoză nu este cunoscut. Experiența clinică indică că pacienții cu neuropatie cu toleranță scăzută la glucoză suferă de o progresie lentă a maladiei. Pronosticul privind progresia neuropatiei în acest subgrup de pacienți este necunoscut, dar este o posibilitate că ei vor avea o progresare mai rapidă a neuropatiei comparativ cu cei ce nu suferă de neuropatii în stadiile precoce ale diabetului. Motivul pentru care unele persoane suferă de neuropatie în stadiul predictiv al toleranței scăzute la glucoză în timp ce alții nu au manifestări polineuropatice pe parcursul decadelor de diabet manifestat, reprezintă un subiect de mare interes și importanță pentru cercetare.

Concluzii

Literatura susține legătura dintre neuropatie și toleranța scăzută, iar evidența circumstanțială considerabilă sugerează o legătură etiologică.

Există necesitatea urgentă de studii epidemiologice bine controlate a pacienților cu neuropatie cu toleranță scăzută la glucoză.

În prezent există date suficiente care leagă neuropatia și toleranța scăzută la glucoză pentru a susține un trial terapeutic cu scopul tratamentului toleranței scăzute la glucoză și încetării progresării neuropatiei.

Intervenția în stilul de viață rezultă în ameliorarea parametrilor metabolici și reactivității microvasculare, ducând la restabilirea funcției fibrelor mici.

Dieta și exercițiul reprezintă o strategie promițătoare pe durată scurtă, eficacitatea intervenției în stilul de viață va descrește în timp. Modificarea stilului de viață totuși nu este specifică și ar fi necesare studii dublu-oarbe randomizate placebo controlate cu un agent specific pentru tratamentul toleranței scăzute la glucoză (de ex. thiazolinedione) sau a treptelor specifice fiziopatologice în dezvoltarea neuropatiei (de ex. factori antioxidanți, factori de creștere). Un trial terapeutic ar propune primul remediu de tratament al acestei patologii frecvent întâlnite și evidențe directe ale legăturii etiologice.

Bibliografie

1. Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, et al. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population ≥ 40 years of age with and without diabetes; 1999-2000 national health and nutrition examination survey. *Diabetes Care*. 2004;27:1591-1597.
2. Hughes RA, Umapathi T, Gray IA, et al. A controlled investigation of the cause of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Brain*. 2004; 127: 1723-1730.
3. Martin CL, Albers J, Herman WH, et al. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care*. 2006;29:340-344.
4. McDaid EA, Monaghan B, Parker AI, et al. Peripheral autonomic impairment in patients newly diagnosed with type II Diabetes. *Diabetes Care*. 1994;17:1422-1427.
5. Navaro X, Sutherland DE, Kennedy WR. Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *Ann Neurol*. 1997;42:727-736.
6. Novella SP, Inzucchi SE, Goldstein JM. The frequency of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance in patients with idiopathic sensory neuropathy. *Muscle Nerve*. 2001;24:1229-1231.

7. Periquet MI, Novak V, Collins MP, et al. Painful sensory neuropathy prospective evaluation using skin biopsy. *Neurology*. 1999;53:1641-1647.
8. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Painful sensor neuropathy associated with impaired glucose tolerance. *Muscle Nerve*. 2001 ;24: 1225-1228.9.
9. Singleton JR, Bixby B, Feldman EL, et al. Diet and exercise counseling alone does not prevent long-term neuropathy progression in IGTN. *Neurology*. 2007;68:A410.
10. Smith AG, Singleton JR. The diagnostic yield of a standardized approach to idiopathic sensory-predominant neuropathy. *Arch Intern Med*. 2004;164:1021-1025.
11. Smith AG, Russell J, Feldman EL, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2006;29:1294-1299.
12. Smith AG, Robinson Singleton .1. Idiopathic neuropathy, prediabetes and the metabolic syndrome. *J Neurol Sci*. 2006;242:9-14.
13. Smith AG, Tripp C, Singleton JR. Skin biopsy findings in patients with neuropathy associated with diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology*. 2001;57:1701.
14. Stovner L, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007;27:193-210
15. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005;352:341-350.
16. Thomas PK. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes*. 1997;Suppl 2:S54-S57.

MIGRENĂ MENSTRUALĂ: PREZENTAREA UNUI CAZ CLINIC ȘI REVISTA LITERATURII

Ecaterina Sedaia

(Coordonator științific – prof. univ., Ion Moldovanu)
Catedra de Neurologie USMF “Nicolae Testemițanu”

Summary

Menstrual migraine: presentation of a clinical case and review of the literature

This article represents an analysis of a clinical case of a patient and a short synthesis of recent information about menstrual migraine in order to stress its practical importance. The data were structured in several aspects: epidemiology, clinical manifestations, effect of estrogen and progesterone on systems of neurotransmission, the role of ovarian hormones in trigger of migraine, possible pathogenesis and diagnosis of menstrual migraine.

Rezumat

Acest articol reprezintă o analiză a cazului clinic al unei paciente și o scurtă sinteză a informațiilor recente despre migrena menstruală, destinat de a accentua importanța practică. Datele au fost structurate în jurul a câteva aspecte: epidemiologia, manifestările clinice, influența estrogenului și progesteronului asupra sistemelor de neurotransmisie, rolul hormonilor ovarieni în declanșarea migrenei, patogenia probabilă și diagnosticul migrenei menstruale.

Introducere

Hormonii ovarieni au o influență deosebită asupra sistemului nervos central (SNC) la femei. Ei modulează unele sisteme de neurotransmisie care sunt importante pentru patogeneza defector bolii neurogene. Cefalee migrenoasă, în particular, este mult influențată de hormoni ovarieni. Migrena este de trei ori mai frecventă la femei de cât la bărbați și este modulată de schimbările în hormonii ovarieni pe parcursul vieții feminine. (MacGregor EA. et al., 2004) Deseori migrena se începe în perioada de menarhe (Andrew D. Hershey, 2009), se ameliorează