

Selección de riesgo y diagnóstico de la polineuropatía diabética. Validación metodológica de nuevos sistemas

Jerónimo Jurado^a, Jacinto Caula^b y Josep Maria Pou i Torelló^c

Introducción. En una investigación previa hemos desarrollado un algoritmo: *polyneuropathy selection method* (PSM) con 4 parámetros (edad, cHDL, HbA_{1c} y retinopatía diabética) para seleccionar a los pacientes con riesgo de presentar polineuropatía diabética (PND), y un método simplificado para su diagnóstico: *outpatient polyneuropathy diagnosis* (OPD) con 4 variables (síntomas y 3 pruebas objetivas).

Objetivos. Confirmar la validez de las pruebas convencionales para diagnosticar la PND. Validar el poder discriminatorio del PSM y el poder diagnóstico del OPD mediante la evaluación de su relación con estudios de electrodiagnóstico y la valoración neurológica clínica objetiva. Evaluar la correlación entre la PND y la situación proinflamatoria.

Diseño. Transversal de asociación cruzada para validar el PSM; muestras emparejadas para validar el OPD.

Ámbito. Atención primaria de 3 comarcas.

Sujetos. Para validar el PSM: muestra aleatoria de 75 pacientes del censo de diabéticos tipo 2. Para validar el OPD, 30 pacientes con PND y 30 sin PND seleccionados entre 2 subgrupos de diabéticos no insulino dependientes de nuestro estudio previo.

Método. El diagnóstico de PND se realizará mediante valoración clínica neurológica (síntomas, exploración física y pruebas de sensibilidad) y estudios de electrodiagnóstico (electromiografía [EMG] sensitiva y motora) como «pruebas de referencia». Se determinarán factores de riesgo de neuropatía, macroangiopatía y citocinas proinflamatorias (PCR, TNF fracción soluble, TGF-β1 total) en todos los sujetos.

Resultados esperados. Las pruebas de EMG confirman la capacidad de las pruebas convencionales para diagnosticar la PND. El PSM y el OPD son métodos válidos para seleccionar a los pacientes con riesgo y para diagnosticar la PND. Hay una relación significativa entre PND y las pruebas proinflamatorias.

Palabras clave: Polineuropatía diabética. Diagnóstico. Selección. Riesgo. Prevención.

SELECTION OF RISK AND DIAGNOSIS IN DIABETIC POLYNEUROPATHY. VALIDATION OF METHOD OF NEW SYSTEMS

Introduction. In a previous study we developed a specific algorithm, the polyneuropathy selection method (PSM) with 4 parameters (age, HDL-C, HbA_{1c}, and retinopathy), to select patients at risk of diabetic polyneuropathy (DPN). We also developed a simplified method for DPN diagnosis: outpatient polyneuropathy diagnosis (OPD), with 4 variables (symptoms and 3 objective tests).

Objectives. To confirm the validity of conventional tests for DPN diagnosis; to validate the discriminatory power of the PSM and the diagnostic value of OPD by evaluating their relationship to electrodiagnosis studies and objective clinical neurological assessment; and to evaluate the correlation of DPN and pro-inflammatory status.

Design. Cross-sectional, crossed association for PSM validation. Paired samples for OPD validation.

Setting. Primary care in 3 counties.

Participants. Random sample of 75 subjects from the type-2 diabetes census for PSM evaluation. Thirty DPN patients and 30 non-DPN patients (from 2 DM2 sub-groups in our earlier study) for OPD evaluation.

Methods. The gold standard for DPN diagnosis will be studied by means of a clinical neurological study (symptoms, physical examination, and sensitivity tests) and electrodiagnosis studies (sensitivity and motor EMG). Risks of neuropathy, macroangiopathy and pro-inflammatory status (PCR, TNF soluble fraction and total TGF-β1) will be studied in every subject.

Expected results. Electrodiagnosis studies should confirm the validity of conventional tests for DPN diagnosis. PSM and OPD will be valid methods for selecting patients at risk and diagnosing DPN. There will be a significant relationship between DPN and pro-inflammatory tests.

Key words. Diabetic polyneuropathy. Diagnosis. Selection. Risk. Prevention.

^aEnfermería. Equipo de Atención Primaria. ABS Olot. Instituto Catalán de la Salud. Olot. Girona. España.

^bServicio de Atención Primaria Girona Nord. Instituto Catalán de la Salud. Girona. España.

^cServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.

Correspondencia:
J. Jurado Campos.
Instituto Catalán de la Salud.
Equipo de Atención Primaria.
ABS de Olot.
Passeig de Barcelona, s/n.
17800 Olot. Girona. España.
Correo electrónico:
p415ujje@pgirona.scs.es

Manuscrito recibido el 22 de marzo de 2005.

Manuscrito aceptado para su publicación el 28 de noviembre de 2005.

Este proyecto, aceptado para su financiación por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS PI040181), prosigue una línea de investigación desarrollada en un estudio previo (FIS 01/0846).

Introducción

La polineuropatía diabética (PND) está considerada el factor de riesgo más importante de ulceración en el pie y es la causa del 50-75% de las amputaciones no traumáticas de pie^{1,2}.

La PND comporta un importante padecimiento para los pacientes y un elevado coste social y económico³⁻⁵, lo que obliga a avanzar en la investigación sobre la selección de pacientes de riesgo y la detección precoz de PND en el ámbito de la atención primaria (AP) para reducir sus efectos y evitar la saturación de los servicios especializados⁶.

Varios estudios demuestran que el mal control metabólico, la hipertensión y la dislipidemia son factores de riesgo de PND modificables⁷⁻⁹.

El consenso de San Antonio¹⁰ (tabla 1) aconsejó establecer su diagnóstico sobre la base de 5 categorías diferentes: síntomas, examen físico, pruebas sensoriales cuantitativas (QST), pruebas de función autónoma cardiovascular y estudios de electrodiagnóstico.

En un intento de categorizar los síntomas y la exploración física se han desarrollado diferentes escalas para el cribado o el diagnóstico de PND, generalmente combinadas con cuestionarios¹¹⁻¹⁹ (tabla 2).

Aunque son útiles para la medición del daño sensorial y los estudios de investigación, los criterios de diagnóstico de PND no deben basarse únicamente en los resultados de la pruebas QST, ya que los que fingen estar enfermos y otros factores no orgánicos pueden influir en los resultados¹⁶.

Las pruebas de electrodiagnóstico suelen emplearse para la confirmación de diagnóstico o como pruebas de referencia^{12,17}, aunque presentan severas limitaciones para su aplicación en AP.

Las pruebas de función cardiovascular autónoma (cAFT) presentan una elevada complejidad y, a pesar de que utilizan programas informáticos, requieren mucho tiempo. Se han efectuado diferentes estudios, con técnicas consideradas útiles para el diagnóstico de la PND, para estudiar el riesgo de úlcera, y ha sido valorado en estadios finales de la PND. Algunos autores como Pham et al¹⁸ utilizan simultáneamente múltiples técnicas de cribado para identificar el riesgo de úlcera. Así, para el cribado y el diagnóstico de la PND hay diferentes técnicas^{11-15,17,18} que suelen ser complejas, costosas o poco apropiadas para la práctica diaria en AP. En otras más simples, como la sensibilidad vibratoria o el SW-MF, no se ha demostrado en ningún estudio particular que diagnostiquen la PND y dejan a un importante grupo de pacientes con PND sin diagnosticar²⁰.

El objetivo esencial de este proyecto es validar 2 métodos: uno para seleccionar a los pacientes con riesgo de presentar PND (PSM) y otro para su diagnóstico (OPD).

Investigación previa: el proyecto FIS 01/0846

La necesidad de una detección precoz de la presencia y/o riesgo de PND y la exploración de nuevos métodos para su cribado y diagnóstico, válidos para la práctica real en la AP, fueron los objetivos de nuestro estudio²¹, realizado en una muestra aleatoria de 307 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y otra de referencia, en el cual observamos una prevalencia aproximada del 23%, similar a la observada en un estudio de ámbito nacional²².

En dicho estudio investigamos y desarrollamos 2 métodos: el método de selección investigado PSM (*polyneuropathy selection method*) permite detectar y seleccionar a pacientes con riesgo de presentar PND con un alto grado de exactitud (sensibilidad del 74,2%, especificidad del 74,9%, valor predictivo positivo [VPP] del 47,6% y valor predictivo ne-

TABLA 1 Categorías aconsejadas por el Consenso de San Antonio para el diagnóstico de la polineuropatía diabética

Categoría	Características	Inconvenientes para la atención primaria
Puntuaciones de los síntomas	Presentes entre un 30-40% de pacientes	A menudo aparecen únicamente durante unos meses
Puntuación del examen físico	Abarca diferentes exploraciones: reflejos, flexión del tobillo, fuerza muscular, propiocepción, etc.	Las escalas de valoración neurológica especializada son complejas y requieren tiempo
Pruebas cuantitativas sensoriales	Potencialmente son útiles para medir el daño sensorial y en estudios de investigación. Factores no orgánicos y simulación de los no enfermos pueden influir en los resultados	No hay evidencia científica de que, en su ausencia, puedan utilizarse para diagnosticar la polineuropatía diabética
Prueba de la función autónoma cardiovascular	Tienen un alto poder predictivo de problemas cardiovasculares y en relación con el pie diabético	Pese a los programas informáticos, requieren mucho tiempo y tienen un alto coste económico
Estudios de electrodiagnóstico (electromiografía sensitiva y motora)	Se consideran la herramienta más sensible para diagnosticar la PND. Son pruebas sensibles, específicas y reproducibles	Exigen servicios especializados, un elevado control y especificidad en las condiciones de aplicación, y expertos para su interpretación

Estrictamente, el Consenso de San Antonio aconseja el diagnóstico de la PND basado en al menos una prueba de cada categoría. Usualmente, para el diagnóstico y el cribado de la PND se aconsejan pruebas en 2 o más categorías.

TABLA 2 Escalas para la categorización de los síntomas de polineuropatía diabética

Escala	Características	Inconvenientes para la atención primaria
Escala de síntomas de neuropatía (NSS)	Validada para el diagnóstico de neuropatía en general	Muy extensa y compleja
Perfil de síntomas de neuropatía (NSP)	Validada para el diagnóstico de neuropatía en general	Muy extensa y compleja
Instrumento para el cribado de neuropatía de Michigan (MNSI)	Tiene ítems no específicos de polineuropatía simétrica distal, las escalas de síntomas y exploración no están separadas	No sigue las recomendaciones de los acuerdos del Consenso de San Antonio
Puntuación de síntomas de neuropatía diabética (DNS-Score)	Presenta 4 ítems como agrupación de un número más elevado de síntomas; se considera positivo para PND si presentan uno o más	Difícil de interpretar. Sólo utiliza la sensibilidad vibratoria y el monofilamento
Escala simplificada de puntuación de síntomas de neuropatía (NSS)	Validada y desarrollada específicamente para la PND	Utilizada únicamente en combinación con la puntuación de la exploración física (NSS + NDS) para establecer el diagnóstico
Escalas de exploración física para el cribado y/o diagnóstico de polineuropatía diabética		
Escala	Características	Inconvenientes para la atención primaria
Instrumento para el cribado de neuropatía de Michigan (MNSI)	Tiene un cuestionario de 15 preguntas y una exploración clínica del pie. Debe complementarse y confirmarse mediante el MDNS	No sigue las recomendaciones del Consenso de San Antonio. En nuestro estudio previo mostró baja correlación en presencia de PND
Puntuación de neuropatía diabética de Michigan: Michigan Diabetic Neuropathy Score (MDNS)	Consta de 2 partes: una exploración clínica neurológica para confirmar y clasificar el grado de afectación neuropática del MNSI y unas medidas sistemáticas sobre la conducción nerviosa, para ampliar y detallar la información de la afectación neuropática	Diseñada para ser aplicada por neurólogos o profesionales especializados. La parte clínica puede sobrestimar la prevalencia de PND por el elevado peso específico del apartado de la fuerza muscular, sobre todo en pacientes de elevada edad
Escala simplificada del NDS + NSS de Young et al	Contempla una versión simplificada del NSS, valorando los síntomas subjetivos de los pacientes; y una versión del Neuropathy Disability Score (NDS), una exploración de signos	Según nuestro estudio previo (FIS 01/0846), subestima la PND cuando la puntuación de síntomas es baja
Puntuación del daño de neuropatía en los miembros inferiores (NIS-LL) de Brill	Escala para valorar la función neurológica y los posibles cambios en el tratamiento de la PND	Empleada sobre todo en ensayos clínicos. Compleja y enfocada más en problemas motores que en problemas sensoriales
Sistema de puntuación clínica de Toronto (CSS) (validada por Brill)	Se desarrolló para estratificar a los pacientes en un ensayo clínico. Empleaba como prueba áurea la biopsia del nervio sural y estudios de conducción nerviosa	Exige demasiados parámetros y habilidades para la práctica diaria en AP
Exámen de neuropatía diabética (DNE)	Concebido para un servicio especializado de clínica del pie diabético. Utiliza 2 escalas cuantitativas sensoriales (VPT y MF-SW) como criterio de referencia de PND	El Consenso de San Antonio y un estudio de revisión de métodos de diagnóstico de PND ¹⁸ recomiendan dos o más categorías
Puntuación total de neuropatía (TNS)	Incluye pruebas de electrodiagnóstico	No está al alcance de la atención no especializada en la AP

gativo [VPN] del 90,4%)²¹. El método de diagnóstico investigado OPD (*outpatients polyneuropathy diagnosis*) mostró una sensibilidad del 77,5%, una especificidad del 94,9%, un VPP del 85,54%, un VPN del 93,6%, y un correcto diagnóstico del 90,8%²¹.

Ambos métodos se analizaron tomando como referencia el diagnóstico de la PND establecido mediante un exhaustivo examen de síntomas, exploración clínica y pruebas sensoriales semicuantitativas. Para su validación clínica es preciso valorar su reproducibilidad y confirmar su poder de discriminación para el diagnóstico de PND mediante estudios de electrodiagnóstico, recomendados en la bibliografía médica^{11,17}.

Relación entre polineuropatía diabética y lesión vascular

El objetivo general de nuestra investigación previa (FIS 01/0846) consistió en estudiar la posible relación entre los componentes de síndrome metabólico (SM) y los parámetros de cuantificación de la PND. Los resultados observados presentaron una relación significativa entre la presencia de PND y varios componentes del SM (el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [cHDL] como factor protector y la hipertensión arterial [HTA] y la HbA_{1c} como factores de riesgo), también observada en otros estudios⁷⁻⁹, una relación que podría indicar una patogenia común con la lesión vascular.

TABLA 3
Cronograma

Primer año	Primer trimestre 2005	Segundo trimestre 2005	Tercer trimestre 2005	Cuarto trimestre 2005
Revisión bibliográfica				
Elaboración del material de recogida de datos				
Adiestramiento de investigadores				
Prueba piloto (doble valoración) en 10 sujetos de una ABS				
Análisis y corrección del proyecto, elaboración del manual de procedimientos				
Realización del estudio				
Segundo año	Primer trimestre 2006	Segundo trimestre 2006	Tercer trimestre 2006	Cuarto trimestre 2006
Realización del estudio				
Tercer año	Primer trimestre 2007	Segundo trimestre 2007	Tercer trimestre 2007	Cuarto trimestre 2007
Realización del estudio				
Introducción de datos				
Análisis de los resultados				
Presentación de los resultados en congresos de atención primaria y especializada				
Publicación supeditada a las normas del FIS, ICS y SCS, en revistas de atención primaria y especializada				
Tramitación de la posible patente				

En la patogenia de la PND parece encontrarse una lesión de los *vasa nervorum* como lesión inicial de la lesión neural. Ha sido definida como una entidad con un cierto grado de componente genético (p. ej., polimorfismos del gen de la aldosa reductasa), conjuntamente con un medio ambiente desfavorable, con los valores de glucemia y parece poder demostrarse que habría un componente inflamatorio semejante al encontrado en la lesión vascular del diabético. Citocinas como la proteína C reactiva, además de marcador de riesgo, parecen desempeñar un papel patogénico en procesos inflamatorios y en el SM²³. Otras, como la TNF (factor estimulador de necrosis tumoral)^{24,25} y el TGFβ-1 (factor de proliferación vascular), pueden tener un papel en la patogenia de enfermedades del sistema nervioso por un posible amortiguamiento de las respuestas normales debido a la hiperglucemia persistente, lo que promovería la muerte de células neurogliales²⁶. Conocer si la confirmación de la polineuropatía, en nuestro caso de diagnóstico por EMG, puede guardar o no una relación con las citocinas proinflamatorias²⁶ es un punto de crucial interés.

Objetivos

Objetivo principal

Confirmar la validez del método de selección PSM de pacientes con riesgo de PND, y la validez y el poder discriminatorio del método simplificado OPD para el diagnós-

tico de la PND, utilizando como patrón diagnóstico las pruebas de electrodiagnóstico y una valoración clínica neurológica objetiva.

Objetivos secundarios

Confirmar, mediante pruebas de electrodiagnóstico, la validez de la valoración clínica neurológica utilizada para el diagnóstico de la PND en el estudio previo. Estudiar la posible relación entre PND y situación proinflamatoria determinada por las concentraciones plasmáticas de citocinas de forma semejante a la arteriopatía.

Método

Esquema general de las fases del estudio en el cronograma en la tabla 3.

Doble diseño

Transversal de asociación cruzada para el estudio del método de selección de pacientes con riesgo de PND en una sola muestra. Con muestras emparejadas para la confirmación del diagnóstico de PND en 2 subgrupos.

Ámbito

AP de 3 comarcas con 5 áreas de salud y una población de 82.660 habitantes.

Tamaño de la muestra

Un total de 135 pacientes distribuidos en 3 submuestras calculadas para una potencia del 90%, un coeficiente de

correlación de 0,850, un nivel de confianza del 95% y un error alfa del 0,05. Para el estudio piloto y las pruebas de reproducibilidad se seleccionará una muestra a conveniencia de 10 sujetos.

Criterios de inclusión

Para la muestra del grupo A, pacientes diagnosticados de diabetes mellitus no insulino dependiente según criterios diagnósticos de la OMS (1998).

Criterios de exclusión

Para todas las muestras, polineuropatía por otras causas, ingesta de alcohol ≥ 60 g/día en mujeres y ≥ 80 g/día en varones, o la no obtención del consentimiento informado. Para las muestras de los grupos B y C, además, tomar bloqueadores beta o antagonistas del calcio, sujetos con historia o clínica aparente de enfermedad cardíaca o llevar marcapasos o desfibrilador automático implantable (DAI).

Consentimiento informado

Se informará a los sujetos de los objetivos del estudio, los detalles de las exploraciones y las pruebas que se utilizarán durante el estudio, de la utilidad clínica esperada de la investigación y de la confidencialidad de los datos.

Número de visitas

Se realizarán 3. Las visitas podrán realizarse en 2 días para evitar pérdidas, y las determinaciones analíticas se podrán realizar dentro del plazo de una semana. Los profesionales que recogerán dichos datos estarán específicamente entrenados para dicho cometido.

Diagnóstico de la polineuropatía diabética

1. La valoración clínica neurológica objetiva de PND, tal como hicimos en el estudio previo, se establecerá por la presencia de síntomas neuropáticos (escala simplificada del Neuropathy Symptom Score [NSS]), la afección bilateral de pruebas de exploración física (reflejos aquileos, fuerza muscular), las pruebas de sensibilidad al dolor, al frío y vibratoria (diapasón de escala graduada y neurotensiómetro) y monofilamento 5,07-10 g, y se complementará mediante pruebas de electromiografía sensitiva y motora. El diagnóstico se realizará según 3 categorías, cuando el Consenso de San Antonio y otros autores recomiendan 2 o más categorías^{7,13}.

2. El nuevo método (PSM) de selección discriminativa del riesgo de presentar PND se estudiará, como en el estudio previo, mediante 4 parámetros de la historia clínica: edad, cHDL, HbA_{1c} y retinopatía diabética.

3. El diagnóstico de la PND mediante el nuevo método OPD se establecerá con el algoritmo simplificado obtenido en el estudio previo, utilizando la media de los resultados de la exploración a la sensibilidad del monofilamento de Semmes-Weinstein 5,7, 10 g, la media de los resultados de la sensibilidad vibratoria obtenida con diapasón de es-

cala graduada, la presencia o ausencia del reflejo aquileo y la puntuación de la escala modificada del NSS.

Exploración de las variables

Los síntomas de neuropatía se valorarán mediante la escala modificada del NSS. La sensibilidad vibratoria se valorará mediante diapasón de escala graduada y neurotensiómetro. La fuerza muscular, los reflejos y el monofilamento de Semmes-Weinstein se explorarán según criterios del Michigan Diabetic Neuropathy Score (MDNS). Las pruebas de electrodiagnóstico se efectuarán en los nervios mediano, ulnar, peroneal y motor tibial, y mediano, ulnar y nervios surales sensoriales. La sensibilidad dolorosa superficial se valorará utilizando lancetas de examen y la sensibilidad al frío se determinará mediante diapasón aplicado en el dorso del pie. El diagnóstico de retinopatía diabética se realizará con imágenes digitales de fondo de ojo, obtenidas mediante una cámara de fondo no midriática.

Pruebas analíticas

Se determinarán el colesterol total, cHDL, glucemia basal, creatinina, triglicéridos, ácido úrico, cLDL, insulinemia (en no tratados con insulina), microalbuminuria, proteína C reactiva en suero, HbA_{1c}, Na y K, TNF reacción soluble, y el TGF β -1 total.

Análisis estadístico

La concordancia entre las valoraciones de pruebas de electromiografía y la valoración clínica neurológica objetiva de la PND se estudiará mediante el índice kappa de Cohen. Para confirmar la validez del método de selección PSM, se aplicará el modelo en nuevos pacientes y se evaluará, mediante análisis de regresión logística binaria, si se mantiene la significación de los 4 parámetros, y se realizará una evaluación posterior del modelo de regresión con el área bajo la curva ROC.

Se estudiará la validez del método simplificado OPD aplicando el modelo de regresión logística de nuestro estudio previo y comparándolo con las pruebas de referencia (electromiografía y valoración clínica objetiva) se evaluará la concordancia, facilitando índices de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, porcentaje de correcta valoración y *odds ratio* (OR).

La posible relación entre la situación proinflamatoria y la presencia de PND se evaluará mediante la comparación de los valores medios de las concentraciones plasmáticas de las pruebas bioquímicas, con el test de la t de Student y posterior análisis de regresión logística para definir un modelo. Para el test de reproducibilidad se valorará el acuerdo (consistencia) interobservador e intraobservador mediante el índice kappa de Cohen. La consistencia interna de los síntomas de la escala modificada del NSS se calculará mediante el alfa de Crombach y el coeficiente de fiabilidad de rho. Se utilizarán pruebas bilaterales, con nivel de signifi-

cación del 5%. Los datos se analizarán mediante el paquete SPSS/WIN 11.5.

Discusión

Limitaciones

No se efectuarán pruebas de función cardiovascular autonómica, pero sí las pruebas de electrodiagnóstico. Los cuestionarios, la exploración física y las pruebas de sensibilidad no serán aplicados por especialistas, sino por profesionales de enfermería y medicina de familia, ajustándonos a la realidad diaria.

Aplicabilidad práctica

La detección precoz de riesgo y/o presencia de PND permite la prevención secundaria al actuar sobre factores de riesgo modificables, como el control metabólico, la hipertensión o la dislipidemia⁷⁻⁹. La confirmación de la hipótesis de trabajo supondrá mejorar la eficiencia del proceso asistencial y aportará un método para la selección de subgrupos con riesgo de PND y un nuevo método de diagnóstico de PND, reproducible, fiable y fácil de aplicar. La exploración de una posible relación entre la presencia de PND y el estado de proinflamación de pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente pretende ampliar información sobre la relación observada, en nuestro estudio de investigación previo (FIS 01/0846), entre la presencia de PND y varios componentes del SM.

Bibliografía

- Holzer SE, Camerota A, Martens L, Cuerdo T, Crystal-Peters J, Zagari M. Costs and duration of care for lower extremity ulcers in patients with diabetes. *Clin Ther.* 1998;20:169-81.
- Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Gibbons GW, Karchmer AW, et al. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med.* 1994;331:854-60.
- Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ, Cped DJ, Pogach LM. Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care.* 1998;21:2161-77.
- Ollendorf DA, Kotsanos JG, Wishner WJ, Friedman M, Cooper T, Bittoni M, et al. Potential economic benefits of lower-extremity amputation prevention strategies in diabetes. *Diabetes Care.* 1998;21:1240-5.
- Gordois A, Scuffham P, Shearer A, Oglesby A, Tobian JA. The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the US. *Diabetes Care.* 2003;26:1790-5.
- Boulton AJ, Vileikyte L. The diabetic foot: the scope of the problem. *J Fam Pract.* 2000;49 11 Suppl:S3-8.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-53.
- Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tigroviste C, et al, for the EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med.* 2005;352:341-50.
- Vinik AI, Erbas T, Park TS, Stansberry KB, Scanelli JA, Pittenger GL. Dermal neurovascular dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24:1468-75.
- American Diabetes Association, American Academy of Neurology. Report and recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy (Consensus Statement). *Diabetes Care.* 1988;11:592-7.
- Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 1994;17:1281-9.
- Meijer JW, Bosma E, Lefrandt JD, et al. Clinical diagnosis of diabetic polyneuropathy with the diabetic neuropathy symptom and diabetic neuropathy examination scores. *Diabetes Care.* 2003;26:697-701.
- Young MJ, Boulton AJM, Macleod AK, et al. A multicenter study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia.* 1993;36:150-4.
- Bril V, NIS-LL. The primary measurement scale for clinical trial endpoints in diabetic peripheral neuropathy. *Eur Neurol.* 1999;41 Suppl 1:8-13.
- Bril V, Perkins BA. Validation of the Toronto scoring system for diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care.* 2002;25:2048-52.
- Shy ME, Frohman EM, So YT, Arezzo JC, Cornblath DR, Giuliani Z. Quantitative sensory testing. *Neurology.* 2003;60:898-904.
- Cornblath DR, Chaudhry V, Carter K, Lee D, Seysedadr M, Miernicki M, et al. Total neuropathy score. Validation and reliability study. *Neurology.* 1999;53:1660.
- Pham H, Armstrong D, Harvey C, Harkless L, Giurini J, Veves A. Screening Techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration. A prospective multicenter trial. *Diabetes Care.* 2000;23:606-11.
- Perkins B, Olaleye D, Zinman B, Bril V. Simple screening for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care.* 2001;24:250-6.
- Jurado J, Ybarra J, Pou JM. The North Catalonia Diabetes Study (NCDS): use of vibration perception thresholds and sw monofilament for diabetic polyneuropathy diagnosis in primary care (abstract). *Diabetes.* 2005;54:A68.
- Jurado J, Noguer L, Brossa N, et al. The North Catalonia Diabetes Study (NCDS): diabetic polyneuropathy and foot risk. *Diabetologia.* 2003;46 Suppl 2:A3-4.
- Cabezas Cerrato J. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. For the Neuropathy Study group of the Spanish Diabetes Society (SDS). *Diabetologia.* 1998;41:1263-9.
- Acosta J, Qin X, Halperin J. Complement and complement regulatory protein as a potential molecular targets for vascular diseases. *Curr Pharm.* 2004;10:203-11.
- Aarli A. Role of cytokines in neurological disorders. *Curr Med Chem.* 2003;10:193-7.
- Satoh J, Yagihashi S, Toyota T. The possible role of tumor necrosis factor-alpha in diabetic polyneuropathy. *Int J Exp Diabetis Res.* 2003;4:65-71.
- Skundric DS, Lisak RP. Role of neuropoietic cytokines in development and progression of diabetic polyneuropathy from glucose metabolism to neurodegeneration. *Int J Exp Diabetis Res.* 2003;4:303-12.