

NEUROPATÍAS DIABÉTICAS

FORMAS CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

DIABETIC NEUROPATHIES: CLASSIFICATION AND DIAGNOSIS

DR. LUIS PEDRAZA C. (1)

1. DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA. CLÍNICA LAS CONDES. lpedraza@clc.cl

RESUMEN

Las neuropatías diabéticas son un grupo de afecciones del sistema nervioso periférico producidas por la diabetes mellitus, estando relacionadas principalmente con la duración y severidad de la diabetes, aunque existen otros factores de riesgo asociados, donde destacan los cardiovasculares. Existen formas clínicas simétricas y difusas, como la clásica polineuropatía diabética distal de predominio sensitivo, y las formas asimétricas, como las mononeuropatías, lo cual determina un amplio abanico de presentaciones clínicas. Además del cuadro clínico, un pilar fundamental en el diagnóstico, son las técnicas neurofisiológicas como la neuroconducción y la electromiografía, otros estudios como los test sensitivos cuantitativos y la novel microscopía corneal confocal, quedan principalmente en el ámbito de la investigación.

Palabras clave: Neuropatía diabética / diagnóstico / clasificación.

SUMMARY

The diabetic neuropathies are a group of disorders of the nervous peripheral system produced by the diabetes mellitus, being related mainly to the duration and severity

of the diabetes, though there are several associate risk factors, the cardiovascular ones stand out. There are clinical symmetrical and diffuse features, as the classic diabetic distal polyneuropathy of sensitive predominance, and the asymmetric features, as the mononeuropathies, all that which produces a wide range of clinical presentations.

Besides the clinical picture, the main support in the diagnosis, there are the neurophysiological studies like the nerve conduction and the electromyography, other techniques as the quantitative sensory test and the new corneal confocal microscope, remain in the research domains.

Key words: Diabetic neuropathy / diagnosis / classification.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es la causa más frecuente de compromiso neuropático, afectando hasta un 50% de los pacientes con esta enfermedad. Esto es especialmente relevante si se considera el aumento estimado en la prevalencia de la DM, más aún si incluso la intolerancia a la glucosa puede considerarse como un factor de riesgo de neuropatía. Por otro lado, dado la prevalencia de la DM en la población general, es importante descartar otras etiologías de neuropatía en pacientes diabé-

ticos, por tanto la evaluación de otras causas tratables de neuropatía es siempre fundamental en estos pacientes (1, 2)

Para considerar la existencia de una neuropatía clínica, debe haber signos y síntomas de neuropatía, o bien uno de estos con un test diagnóstico anormal, por ejemplo una neuroconducción o un test autonómico alterado, por otro lado existe la neuropatía subclínica, que se identifica por exámenes de laboratorio. El examen clínico neurológico puede ser normal, también en neuropatía distales sensitiva leve o dolorosas.

Es debatido si la intolerancia a la glucosa está asociada a polineuropatía sensitivas dolorosas, de presentación precoz (3). Se ha visto un aumento significativo en el número de paciente con intolerancia, en series de casos con neuropatías axonales idiopáticas (4). Estos pacientes pueden mostrar alteraciones de estudios de laboratorio, como el test de reflejo sudomotor axonal cuantitativo o un test sensitivo cuantitativo.

Dentro de los factores de riesgo para neuropatía, está la duración de la diabetes y el grado de control de la enfermedad, medido por ejemplo, por el nivel de hemoglobina glicosilada. Otro factores de riesgo independientes que se han destacado, son el nivel de colesterol y triglicéridos, el índice de masa corporal, la hipertensión y el habito de fumar (5), existiendo también una correlación entre los factores para enfermedad vascular y la neuropatía.

La neuropatía diabética puede llegar a producir defectos motores y sensitivos severos, determinando una importante incapacidad en el paciente, lo que resulta especialmente complejo, si consideramos la ausencia de un tratamiento específico de la neuropatía, más allá del control de la glicemia. La presencia de úlceras en los pies es al expresión máxima del compromiso neuropático, determinada por las alteraciones sensitivas, motoras y autonómicas, siendo éstas un indicador de neuropatía avanzada. La neuropatía diabética es una causa muy frecuente de amputación no traumática (6).

Las neuropatías diabéticas pueden ser difusas, como es el caso de la polineuropatía, afección simétrica y de predominio distal, por compromiso de los axones más largos, o ser focales, como es el caso de las mono-neuropatías, por ejemplo las neuropatías intercostales. La gran mayoría de los pacientes presentan una polineuropatía clínica sensitiva (7). El desarrollo de neuropatía parece estar estrechamente relacionado con el tipo de tratamiento de la hiperglicemia, en un estudio a los cinco años, pacientes tratados intensamente mostraron una prevalencia de 3.1%, en comparación a aquellos tratados conservadoramente, con un 9.8 (8). Con evaluaciones integrales clínicas y de laboratorio, una serie muestra que la prevalencia de neuropatía puede alcanzar hasta un 54% de los diabéticos tipo I y 45% en el tipo II (9), pero otras, han mostrado cifras menores.

PATOGENIA

La hiperglicemia actuaría a través de varios mecanismos para producir el compromiso axonal, lo más clásico conocido es la acumulación de sorbitol axonal y disminución de los niveles de mioinositol, por activa-

ción de la vía de los polioles. También la hiperglicemia aumenta el estrés oxidativo, aumenta la producción de proteína C quinasa y actúa por el mecanismos de glicosilación no enzimático de diversas moléculas neurales y no neurales. Al aumentar la glucosa, esta se une a grupos aminos de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, alterando la función y metabolismo de estas moléculas, además de producir superóxidos y peróxido de hidrógeno. Estos productos finales de la glicosilación avanzada, determinan una respuesta inflamatoria celular y producción de citocinas, que alteran la membrana basal (10). Un mecanismos adicional son los fenómenos auto inmunitarios, que generan neuroinflamación y juegan un rol en la iniciación y velocidad de deterioro de la neuropatía (10).

FORMAS CLÍNICAS (TABLA 1)

La polineuropatía distal es la forma de presentación más frecuente de las neuropatías diabéticas, da cuenta de más del 75% de estas, por lo cual muchas veces se tiende a homologar neuropatía diabética y polineuropatía distal diabética. El compromiso predominante es de las fibras sensitivas, de tipo axonal, que muchas veces se manifiesta a través de una neuropatía dolorosa, al comprometerse las fibras delgadas (11). El diagnóstico clínico y neurofisiológico, estará dirigido principalmente a esta forma de neuropatía. En general, el compromiso motor es menos relevante, pero existe algunos cuadros sensitivos motores (1,7).

NEUROPATÍAS FOCALES

Las neuropatías focales pueden ser producidas por atrapamientos y por infartos de nervios, en este último caso se presentan con un inicio brusco y generalmente doloroso, con debilidad y alteración sensitiva respectiva al nervio comprometido, cursan con evolución lentamente regresiva, en tiempo de semanas o meses.

Las neuropatías focales por atrapamiento son más frecuentes que la isquémicas, tienen un inicio lento y progresivo. El síndrome del túnel carpiano (STC) y el atrapamiento de nervio cubital en el codo, son frecuentemente vistos en pacientes diabéticos. El STC produce disestesias

TABLA 1. FORMAS CLÍNICAS DE NEUROPATÍA DIABÉTICA

SIMÉTRICAS	ASIMÉTRICAS
Polineuropatía distal predominio sensitiva	Plexoradiculopatía lumbosacra
Polineuropatía distal sensitivo motora	Neuropatía toraco-abdominal
Neuropatía autonómica	Neuropatías por atrapamiento
	Mononeuropatías isquémicas
	Mononeuropatía múltiple

y dolor en distribución del nervio mediano, a veces no tan bien definido, de predominio nocturno, al amanecer, o en relación al uso de las manos. La neuropatía cubital en codo se manifiesta inicialmente por parestesias en borde medial de la mano y tardíamente, con compromiso motor de los músculos intrínsecos de la mano (6).

Neuropatía (o radiculopatía) troncal o torácica intercostal y abdominal, son características y ampliamente descritas en diabetes mellitus. Dentro del diagnóstico diferencial se encuentran lesiones herpéticas por zoster sin vesículas, o lesiones estructurales tumorales, infiltrativas raquídeas o paravertebrales. El cuadro generalmente compromete dermatomas adyacentes, con distribución parcial y en ocasiones bilaterales, con dolor y disestesias en distribución T4 a T12, estos síntomas persisten por semanas o meses y lentamente regresan (12).

Otras neuropatías focales frecuentes, son las neuropatías peroneales por atrapamiento en cabeza peroneal, la meralgia parestésica por atrapamiento de nervio femorocutáneo en región de espina ilíaca antero superior y el compromiso de nervio motor ocular común, sin afectación pupilar. Esta última es atribuida a un infarto del nervio, que respeta las fibras pupilares periféricas, que tienen una irrigación independiente (6). También existen las mononeuropatías múltiples, que son el compromiso de dos o más nervios, que pueden ocurrir en forma sucesiva o simultánea, de inicio brusco y doloroso, con un trasfondo isquémico.

La plexopatía o plexoradiculopatía lumbosacra diabética (13), que ha recibido diversos nombres, como amiotrofia diabética, neuropatía proximal diabética o Síndrome de Bruns Garland, es menos frecuente, pero clásica dentro de las complicaciones neuropáticas de la diabetes. Generalmente afecta diabéticos no insulino dependientes y no está relacionada con la severidad y duración de la enfermedad. El cuadro clínico es generalmente asimétrico, con dolor intenso, a veces profundo, en región de muslo y cadera, luego de días se desarrolla debilidad muscular, habitualmente en miotomas L2 a L4 (cuadriceps, iliopsoas, aductores de muslo). La paresia puede llegar a ser muy invalidante, llegando a producir limitaciones para caminar. La recuperación generalmente es lenta, puede tomar varios meses, primero mejora el dolor y luego la debilidad, dejando a veces paresias residuales leves o moderadas. Inicialmente atribuida a factores vasculares isquémicos, hoy se relaciona con factores inmunológicos (14), planteándose inmunoterapia en el manejo de algunos casos. Se asocia frecuentemente a una pérdida de peso relevante y en un 50% de los casos coexiste con la polineuropatía diabética distal.

También es posible encontrar neuropatías que si bien no son clásicamente diabéticas, pueden asociarse con mayor frecuencia a esta enfermedad, siendo la más relevante, la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. Un estudio muestra que diabéticos son 11 veces más vulnerables a desarrollar esta polineuropatía desmielinizante (15).

NEUROPATÍA AUTONÓMICA

La neuropatía diabética autonómica puede afectar diversos órganos y

sistemas, cardiovascular, gastrointestinal, genitourinario, suprarrenal, glándulas sudoríparas y pupilar, entre otros. Generalmente se manifiesta en DM de larga data, pero puede ocurrir precozmente en el curso de la enfermedad, a veces dentro del año de una DM tipo 2 y generalmente se correlaciona con la presencia de polineuropatía a sensitiva distal.

La prevalencia de neuropatía autonómica, detectada por estudios de intervalo de frecuencia cardíaca, alcanza hasta un 25%, pero con bajo número de pacientes sintomáticos (16).

La neuropatía autonómica cardiovascular, produce una alteración en el control de la frecuencia cardíaca y disfunción de mecanismos vasculares centrales y periféricos, siendo el aumento de la frecuencia cardíaca y variabilidad de esta, signos característicos.

Estudios sugieren un aumento de la mortalidad y una reducción en la expectativa de vida en los pacientes con alteración autonómica cardiovascular (17, 18), e incluso un aumento del riesgo intraoperatorio. La neuropatía autonómica, también explica la existencia de algunos infartos al miocardio silentes (19, 20).

La intolerancia al ejercicio es otro síntoma frecuente, dado por alteración de la fracción de eyección cardíaca y disfunción en los mecanismos periféricos de irrigación muscular. El compromiso autonómico cardiovascular es frecuente en DM tipo 1 y 2, 17% y 22% respectivamente (21). La hipotensión postural, definida como una disminución de más de 30mm de Hg. al ponerse de pies, con mareo ortostático y sensación sincopal, es frecuente por alteración de la innervación simpática. La hipotensión postural, junto a la alteración de los reflejos cardiovasculares, son la clave en el diagnóstico de neuropatía autonómica (6).

Dentro de las manifestaciones gastrointestinales, está la gastropatía, que puede estar presente en hasta un 75% de los pacientes. Los síntomas son saciedad precoz, náuseas, vómitos y dolor epigástrico. Los vómitos pueden mostrar comida retenida de hasta 8 a 12 horas post ingesta (22).

También están los trastornos del tránsito intestinal, que son expresión de una neuropatía autonómica visceral, como diarreas o estreñimiento, que tienen una prevalencia de hasta un 35%. Se presentan generalmente con diarreas nocturnas de horas o días, alternadas con constipación, que también puede darse frecuentemente como un síntoma independiente. Incontinencia fecal y disfagia son otros síntomas, que pueden darse en el contexto de compromiso autonómico gastrointestinal (22)

Disfunción eréctil se puede encontrar en hasta un 50% de pacientes diabéticos varones, especialmente a mayor edad, está relacionada con factores neuropáticos, vasculares metabólicos y psicogénicos (23, 24).

Trastorno vesical de tipo sensitivo, con una vejiga neurogénica puede estar en un 37 a 59% de los pacientes, generando un aumento del umbral para el reflejo miccional, con un aumento de la capacidad de retención, que puede llevar a orinar por rebalse y retención urinaria (23). Los síntomas cutáneos incluyen anhidrosis distal de pies, sudoración excesiva de tronco y a veces sudoración gustatoria, que se manifiesta a nivel facial en relación a ingesta alimenticia.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

El diagnóstico de la o las neuropatías diabéticas (ND), involucra una detallada historia clínica y evaluación neurológica, que incluye determinación de fuerzas musculares, reflejos osteotendíneos y evaluación de las diferentes modalidades sensitivas. Importante es destacar que pacientes mayores a 70 años, en forma fisiológica, pueden presentar disminución en el reflejo aquiliano y en la percepción de la sensibilidad vibratoria de los ortijos.

En la polineuropatía sensitiva distal, la forma más frecuente de neuropatía, existe generalmente al inicio parestias y dolor distal de pies y ortijos, dando paso posteriormente a pérdida sensitiva en las diversas modalidades, en distribución distal tipo calcetín. Habitualmente el compromiso sensitivo en los dedos de las manos, aparece una vez que la sintomatología de las extremidades inferiores, ha alcanzado el nivel de las rodillas, esto en relación al daño de los axones más largos, que son los más afectados al alterarse el transporte axonal.

El compromiso axonal sensitivo puede afectar fibras gruesas o fibras delgadas, lo que determinará qué tipo de sintomatología predominará. En el caso de afección de fibras gruesas, se producen parestias, sin dolor y con alteraciones de la sensibilidad propioceptiva (vibración y posicional), y en el compromiso de fibras delgadas, hay disestesias, con dolor y alteración de sensibilidad termalgésica (dolor y temperatura). El compromiso motor en esta forma, es menos frecuente y menos prominente, pero puede existir atrofia precoz del músculo pedio (25).

NEUROFISIOLÓGICO

Los estudios neurofisiológicos clínicos continúan siendo el mejor instrumento para diagnosticar enfermedades neuromusculares, neuropatías y por supuesto la neuropatía diabética (Tabla 2). Además de permitir diagnosticar neuropatías subclínicas, es muy útil para identificar otras

causas, como una polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. La amplitud de potencial sensitivo distal de nervio sural, se considera la alteración neurofisiológica más precoz en la polineuropatía sensitiva distal, una amplitud menor a 6uV se estima anormal y refleja la disminución del contingente axonal mielínico (26). Otros índices sensibles son la velocidad de conducción de nervio sural (sensitiva) y la de nervio peroneo (motora), la ND puede disminuir la velocidades de conducción pero no en la magnitud, que lo hacen las neuropatías desmielinizantes.

En la neuropatía diabética las alteraciones encontradas corresponden básicamente a enfermedades de nervio axonales (1, 26) (Tabla 3). También puede encontrarse disminución en la amplitud de las respuestas motoras distales, hecho que refleja reducción del número de axones motores.

Los bloqueos parciales de la conducción y dispersión de las respuesta motora, sólo suelen encontrarse en neuropatías por atrapamiento asociadas a diabetes.

En extremidades superiores dado la eventual existencia de atrapamientos de nervios medianos y cubitales, es útil la evaluación de la amplitud de la respuesta sensitiva distal de nervio radial superficial, como signo de la reducción del contingente axonal en extremidades superiores (1).

La electromiografía permitirá evaluar la reducción del número de axones motores y el grado de degeneración axonal activa, muy útil en neuropatía focales asociadas y en compromiso mononeuropático múltiple, y de menos relevancia en la polineuropatía diabética sensitiva distal (26).

Test sensitivos cuantitativos, de las diferentes modalidades vibratoria, calor y frío han sido desarrollados, siendo útiles como estudios adicionales, especialmente en protocolos de investigación, pero no se recomiendan en la práctica clínica diaria (27).

TABLA 2. ESTUDIOS ELECTROFISIOLÓGICOS EN POLINEUROPATÍAS

UTILIDADES
• Confirmar presencia de una neuropatía
• Caracterizar la neuropatía
• Diferenciación axonal-desmielinizante
• Definir severidad
• Clasificación de la neuropatía
• Apoyo seguimiento y monitorización

TABLA 3. ELECTRODIAGNÓSTICO

POLINEUROPATÍAS AXONALES
• Respuestas distales motoras y sensitivas - Amplitud disminuida - Latencia normales o casi normales
• Velocidad de conducción normales o casi normal
• Onda F generalmente normal o ausente
• Electromiografía - Trazados neuropáticos - Signos degeneración activa y fibrilaciones

Test autonómicos cardiovasculares son frecuentemente usados, evalúan la respuesta de frecuencia cardíaca y presión sanguínea a diferentes maniobras. Se puede evaluar el intervalo RR en reposo, con respiración profunda y con valsalva, y la presión arterial al ponerse de pies, con valsalva y ejercicio isométrico (7, 28).

Con test autonómicos de laboratorio la prevalencia de disfunción autonómica puede llegar hasta un 70% (16).

La microscopía confocal corneal es un nuevo estudio no invasivo, que es simple y permite identificar neuropatía distales en forma precoz, pudiendo medir la densidad de inervación, ramificación y longitud axonal, a nivel corneal (29).

CONCLUSIÓN

El diagnóstico de las neuropatías diabéticas sigue siendo fundamentalmente clínico, con un valioso apoyo de los estudios neurofisiológicos, especialmente la neuroconducción y electromiografía, vitales en el diagnóstico diferencial y en la caracterización de las neuropatías. Las neuropatías diabéticas más frecuentes, son la polineuropatía distal sensitiva, la neuropatía autonómica y algunas neuropatías focales.

Además de la duración y severidad de la diabetes, en la génesis de la neuropatía existen otros factores de riesgo independientes, como la alteración de los lípidos, la obesidad y la hipertensión arterial.

La presencia neuropatía autonómica, además de la repercusión clínica en las diferentes funciones sistémicas, en el caso del compromiso cardiovascular conlleva una mayor mortalidad y menor expectativa de vida.

Por último destacar que la prevalencia de la diabetes mellitus en la población general, obliga en los pacientes diabéticos con neuropatías, a investigar otras etiologías que puedan tener un manejo específico

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Zochodne DW. Diabetes mellitus and the peripheral nervous system: manifestations and mechanisms. *Muscle Nerve* 2007; 36: 144-166.
- Vinik AJ, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. *Med Clin N Am* 2004; 88: 947-999.
- Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, Cornblath DR, Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003;60:108 -111.
- Dyck PJ, Dyck PJ, Klein CJ et al. Does impaired glucose metabolism cause polyneuropathy? Review of previous studies and design of a prospective controlled population-based study. *Muscle Nerve* 2007; 36: 536-541.
- Tesfaye S, Chaturvedi Nish, Eaton SEM et als. for the EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005;352:341-50.
- Bansal V, Kalita J, Misra UK. Diabetic neuropathy. Review. *Postgrad Med J* 2006; 82: 95-100.
- Zochodne DW. Diabetic polyneuropathy: an update. *Curr Opin Neurol* 2008;21 527-533.
- Diabetes Control & Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
- Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993;43:817- 824.
- Unger J, Eliot Cole B. Recognition and management of diabetic neuropathy. *Prim Care Clin Office Pract* 2007; 34: 887-913.
- Mendell JR, Sahenk Z. Painful sensory neuropathy. *N Engl J Med* 2003; 348:1243-1255.
- Stewart J. Diabetic truncal neuropathy: topography of the sensory deficit. *Ann Neurol* 1989;25:233.
- Barohn RJ, Sahenk Z, Warmolts JR, Mendell JR. The Bruns-Garland syndrome (diabetic amyotrophy). Revisited 100 years later. *Arch Neurol* 1991;48:1130-1135.
- Dyck PJ, Winderbank AJ. Diabetic and non diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies. New insights into pathophysiology and treatment. *Muscle Nerve* 2002; 25: 477-491.
- Sharma K, Cross J, Farronay O et al. Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus *Arch Neurol* 2002; 59: 758-765.
- Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Weigand SD, O'Brien PC, et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care* 2004;27:2942-2947.
- Orchard TJ, Lloyd CE, Maser RE, Kuller LH. Why does diabetic autonomic neuropathy predict IDDM mortality? An analysis from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Res Clin Pract* 1996;34(Suppl): S165-S171.
- Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, et al. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003;26:1895-901
- Levitt NS, Stansberry KB, Wychanck S et al Natural progression of autonomic neuropathy and autonomic function test in a cohort of IDDM. *Diabetes Care* 1996; 19: 751-754.

20. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, et al. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care* 2001;24:339-43.
21. Ziegler D, Gries FA, Muhlen H, et al. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes center. The DiaCAN Multicenter Study Group. *Diabetes Metab* 1993;19:143-51.
22. Maleki D, LockeGR III, Camilleri M, et al. Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community. *Arch Intern Med* 2000;160:2808-16.
23. Vinik A, Erbas T, Stansberry K. Gastrointestinal, genitourinary, and neurovascular disturbances in diabetes. *Diabetes Reviews* 1999;7:358-78.
24. Bacon CG, Hu FB, Giovannucci E, et al. Association of type and duration of diabetes with erectile dysfunction in a large cohort of men. *Diabetes Care* 2002;25:1458-63.
25. Aring AM, Jones DE, Falko JM. Evaluation and prevention of diabetic neuropathy. *Am Fam Physician*. 2005; 71: 2123-2128.
26. Brill V. Electrophysiological testing. In: Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, editors. *Textbook of diabetic neuropathy*. New York: Thieme; 2003. p 177-184.
27. Shy ME, Frohman EM, So YT, Arezzo JC, Cornblath DR, Giuliani MJ, et al. Quantitative sensory testing: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;60: 898-904.
28. Freeman R. Autonomic testing. In: Bolton CF, Brown WF, Aminoff MJ, editors. *Neuromuscular function and disease*. Toronto: WB Saunders; 2002. p 483-500.
29. Hossain P, Sachdev A, Malik. Early detection of diabetic peripheral neuropathy with corneal confocal microscope. *Lancet* 2005; 366: 1340-1343.

El autor declara no tener conflictos de interés con los laboratorios.