

Tratamiento de la neuropatía diabética

Alberto C. Frati-Munari*, C. Raúl Ariza-Andraca**

Resumen

La polineuropatía diabética es una complicación progresiva que afecta a la mayoría de los pacientes con diabetes mellitus de larga duración, y que es capaz de deteriorar gravemente su calidad de vida. En los últimos años se han desarrollado medidas terapéuticas que permiten mejorar los síntomas y la función nerviosa, y en algunos casos, prevenir y detener el daño neuronal, e incluso, favorecer la regeneración de las fibras nerviosas. La utilidad de estos tratamientos se apoya en investigaciones realizadas en animales y en seres humanos como son: a) control estricto de la glucemia (insulina), b) inhibición de la aldosa reductasa (tolrestato), c) prevención de la glucación de proteínas canino-guanidina, d) disminución de la isquemia nerviosa (vasodilatadores, ácido gamalinolénico), y e) administración de factores neurotróficos (gangliosidos). El más involucrado y con evidencias más sólidas de su utilidad es el control de la glucemia.

Se sugiere que el tratamiento se inicie tempranamente, pues en la neuropatía avanzada hay una severa pérdida de fibras nerviosas que dificulta la recuperación.

Palabras clave: *Neuropatía diabética, complicaciones de la diabetes, polioles, aldosa reductasa, glucación de proteínas, vasodilatadores, prostaglandinas, factores neurotróficos.*

Summary

Diabetic polyneuropathy is a complication, that affects most patients with longstanding diabetes mellitus, deteriorating their quality of life. In the last few years, new therapeutic approaches have been developed that can improve symptoms and neurologic function, and which may prevent and in some cases stop nerve damage, and even, promote nerve fiber regeneration.

These treatments are supported by several investigations in animals and humans: a) tight glycemic control (insulin), b) aldose reductase inhibition (tolrestat), c) prevention of protein glycation (amino-guanidin), d) improvement of nerve ischemia (vaso-dilators, gammalinolenic acid), and e) administration of neurotrophic factors (gangliosides). Most evidence support the usefulness for glycemic control.

Early treatment is suggested, because marked nerve fiber loss is present in advanced neuropathy.

Key words: *Diabetic neuropathy, diabetic complications, polyols pathway, aldose reductase, protein glycation, vasodilator agents, prostaglandines, neurotrophic factors*

* Académico numerario.

** Jefe del Departamento de Medicina interna. Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza".

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Jefatura de Prestaciones Médicas. Delegación No.2 Noreste del D.F. I.M.S.S. Departamento de Medicina Interna. Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza".

Introducción

La neuropatía diabética (ND) puede manifestarse con diversos síndromes, pero en la práctica se pueden englobar en dos grandes grupos: polineuropatía diabética (o neuropatía diabética difusa) y mononeuropatía (o neuropatía focal). La primera es muy frecuente, afecta en mayor o menor grado a la mayoría de los nervios del organismo, pero principalmente a los nervios largos en su porción distal; se manifiesta como polineuropatía sensitivo-motora distal y simétrica, por alteraciones autonómicas, o por ambas; los síntomas son insidiosos, la ND está relacionada con la evolución del trastorno metabólico y tiende a ser progresiva. La segunda es poco frecuente, afecta en forma brusca a un nervio, a una raíz nerviosa o a un plexo nervioso; no tiene relación con la evolución de la diabetes y tiende a la resolución espontánea. Además los pacientes con diabetes mellitus pueden cursar con síndromes de atrapamiento nervioso con más frecuencia que en la población general.^{1,4}

La frecuencia informada de la ND depende de los métodos utilizados para el diagnóstico, puesto que con el solo criterio clínico, el diagnóstico puede ser incierto y la frecuencia errónea, mientras que con sólo criterios paraclínicos, la importancia puede sobrestimarse.⁹⁻¹³ Con ambos criterios de diagnóstico en México se ha encontrado una prevalencia de polineuropatía sensitivo motora de 45% en un grupo de pacientes con diabetes mellitus no dependientes de insulina. En ese mismo estudio, la prevalencia de neuropatía autonómica fue similar; la polineuropatía se presentó en casi todos los individuos con más de 15 años de duración de la diabetes.^{12,13}

A continuación se hará referencia sólo al tratamiento de la polineuropatía diabética, puesto que ésta es muy frecuente, constituye un problema grave que deteriora la calidad de vida y origina amputaciones de las extremidades; además recientemente se han desarrollado avances en el conocimiento de su fisiopatología y terapéutica. Analizaremos estas medidas terapéuticas.

I. Corrección de la hiperglucemia

Fundamentos

Hoy día se acepta que existe una relación patogénica entre la hiperglucemia y la ND, lo cual se basa en:

- En los pacientes con diabetes mellitus tipo I (en la que se sabe con cierta precisión, cuando inicia la alteración metabólica) nunca aparece la neuropatía clínica antes o al momento del diagnóstico de la diabetes. En cambio en algunos pacientes con diabetes mellitus tipo II^{14,15} (en los que el principio de la hiperglucemia es incierto), se ha observado ND al momento del diagnóstico. A este respecto, extrapolando la prevalencia de retinopatía, se ha calculado que la diabetes mellitus tipo II inicia de 4 a 7 años antes del diagnóstico.¹⁶
- La prevalencia de ND tiene una relación directa con la duración de la diabetes mellitus.^{17,18}
- La ND es más frecuente y más grave en los diabéticos mal controlados.^{18,21}
- La corrección de la hiperglucemia mejora la velocidad de conducción nerviosa.
- Se conocen varios mecanismos patogénicos que explican cómo la hiperglucemia puede causar ND.

Resultados terapéuticos

El control estricto de la glucemia ha resultado en mejoría clínica y electrofisiológica (velocidad de conducción nerviosa) de la ND. Esto se ha demostrado en forma aguda al controlar la glucemia con páncreas artificial, y en diabéticos tipo I a largo plazo en estudios realizados en Europa y en los Estados Unidos de América. En éstos se ha comparado el tratamiento intensivo con insulina vs el tratamiento convencional con insulina. Con el tratamiento intensivo se logró mejor control de la glucemia, menor progresión de la neuropatía y menor proporción de nuevos casos con ND.¹⁹ En el estu-

dió multicéntrico americano para el control de las complicaciones crónicas (DCCT),¹⁹ con el tratamiento intensivo, se redujo en 70% el riesgo de aparición de neuropatía y en 68% el riesgo de progresión de la ND, respecto al tratamiento convencional. Con trasplante de páncreas también se comprobó la mejoría clínica y electrofisiológica de la ND en un lapso de 42 meses.²²⁻²⁴

En suma, los resultados de estos estudios en diabéticos tipo I demuestran que:

- a) El control estricto de la glucemia puede prevenir la aparición de ND.
- b) Entre mejor el control de la hiperglucemia, menor es la progresión de la ND.
- c) Con el trasplante de páncreas puede lograrse la normalización clínica y funcional (electrofisiológica) de la ND. Presumiblemente también podría existir regresión de las alteraciones neuropatológicas.

Pero:

- a) A pesar del trasplante de páncreas, en algunos pacientes no se logra la curación de la ND a las 42 semanas.
- b) En algunos casos aparece ND a pesar del control estricto.
- c) En muchos casos no se logra o no está indicado el control estricto de la diabetes, ni el trasplante renal, particularmente en los diabéticos tipo II.
- d) No existen investigaciones similares en diabéticos tipo II. Aunque no hay duda que en todos los diabéticos debe buscarse el mejor control metabólico posible, no siempre se obtiene un control óptimo, por lo que se han investigado otras alternativas terapéuticas que intentan interrumpir las vías patogénicas que están entre la causa (hiperglucemia) y la ND (daño estructural de los nervios).

Inhibición de la aldosa reductasa

Fundamento

No se sabe con certeza el mecanismo por el cual la hiperglucemia causada daña nervioso, aunque es probable que concurren varios procesos

fisiopatológicos. De éstos, el que ha recibido más atención, por el gran número de evidencias experimentales y porque tiene tratamiento específico, es el que implica la activación de la aldosa reductasa y el acúmulo de sorbitol (o activación de la vía de los polioles).

En los nervios (axones y células de Schwann), en las células endoteliales de los capilares y otras células, la glucosa penetra por gradiente de concentración, sin necesidad de insulina; de manera que en presencia de altas concentraciones de glucosa extracelular, también existe aumento de la glucosa intracelular. Además estas células son ricas en la enzima aldosa reductasa, por lo que cuando la cantidad de glucosa sobrepasa la capacidad de la hexoquinasa (que en condiciones normales convierte a casi toda la glucosa en glucosa 6P), por acción de la aldosa reductasa, la glucosa se reduce a sorbitol y éste se transforma en fructosa (Figura?). La formación de estos compuestos es más rápida que su catabolismo y se acumulan sorbitol y fructosa intracelulares. El acúmulo de sorbitol origina aumento de la osmolaridad intracelular y depleción recíproca de otro "osmolito" intracelular, el mioinositol. Este compuesto se capta del exterior de la célula por un mecanismo activo que requiere energía. El mioinositol es importante en el metabolismo celular, porque se convierte en varios fosfoinositidos que activan procesos y enzimas intracelulares, entre ellas la proteína cinasa C que a su vez activa a la Na^+/K^+ ATPasa de la membrana.

Por disminución del mioinositol intracelular o por el aumento de sorbitol intracelular va seguido de la disminución en la actividad de la Na^+/K^+ ATPasa, que es necesaria para la captación del mioinositol extracelular y para el intercambio de Na^+ y K^+ a través de la membrana celular. Lo anterior además de acentuar la depleción de mioinositol intracelular, promueve la retención de sodio. Estos cambios al parecer ocurren principalmente en el nodo de Ranvier, en donde aparece edema. El edema nodal va seguido de separación de las vainas de mielina ("separación axoglial"), desmielinización paranodal y segmentaria, degeneración Walleriana y pérdida de fibras nerviosas.¹² La mayoría de estos pasos se han comprobado en animales de experimentación y algunos pacientes con neuropatía diabética.²⁵⁻²⁹

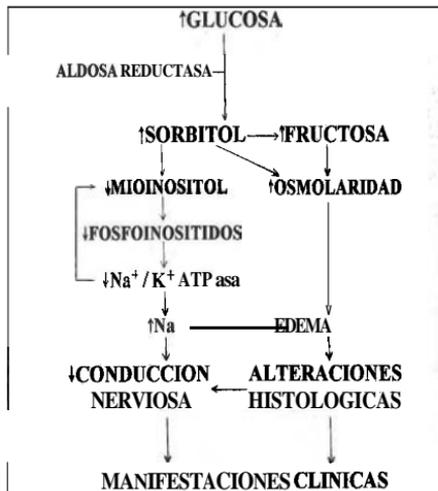


Fig 1 Activación de la vía de los polioles. En presencia de aldosa reductasa las altas concentraciones intracelulares de glucosa se convierten en sorbitol y éste en fructosa. La acumulación de estos metabolitos incrementa la osmolaridad intracelular y reduce la concentración de mioinositol intracelular, esto último disminuye la actividad de la bomba de sodio/potasio. Estos fenómenos transforman la conducción nerviosa, causan edema e inician las alteraciones histológicas.

Resultados terapéuticos

Los experimentos en animales han demostrado que la administración de sustancias que inhiben la aldosa reductasa puede prevenir la aparición de neuropatía en la diabetes experimental. Una vez instalada la neuropatía la administración de estos medicamentos logra detener el avance del trastorno neurológico en forma similar a la aplicación de insulina.

En los últimos 15 años se han ensayado varios inhibidores de la aldosa reductasa en pacientes con neuropatía diabética. El único que ha demostrado resultados favorables en forma consistente y con buena tolerancia es el tolrestato. La administración a largo plazo de este medicamento en humanos, en diversos estudios ha mostrado:³⁰⁻³⁷

- Buena concentración del tolrestato en el nervio sural.

- Disminución de la concentración de sorbitol y fructosa en el nervio sural, comparada a la del grupo testigo.
- Mejoría de los parámetros electrofisiológicos en polineuropatía periférica asintomática.
- Mejoría de las pruebas autonómicas en pacientes con ND asintomática.
- Mejoría de las parestias en paciente con ND sintomática.
- Mejoría de las medidas electrofisiológicas en ND avanzada.
- Mejoría concordante, clínica y de la velocidad de conducción nerviosa, en pacientes con ND clínica.

Pero:

- A pesar de lo anterior, en los pacientes con ND avanzada, la mejoría clínica es leve y en todos los casos la administración del tolrestato debe ser prolongada.
- Con frecuencia se observa un aumento transitorio del dolor neurítico que también se ha observado al iniciar la insulina.
- El costo de los medicamentos es relativamente alto.
- Recientemente los fabricantes del tolrestato valoraron las investigaciones conducidas por la casa comercial, en más de 600 pacientes durante dieciocho meses, en los que además de resultados no congruentes, encontraron efectos secundarios (hepatopatía en 5 al 7 por ciento) que les hicieron decidir retirarlo de las investigaciones y del mercado.

III. Prevención de la glucosilación de proteínas

Fundamento

La glucación o glucosilación de las proteínas, es la unión no enzimática de la glucosa con las proteínas; depende tanto de la magnitud como de la duración de la hiperglucemia. Los productos avanzados de la glucación originan severos cambios estructurales y funcionales de las proteínas. Una unión similar de las proteínas ocurre también con otros azúcares, a veces incluso más fácil y rápido, como por ejemplo con la fructosa. Entre las diversas proteínas que sufren glucación están las de

algunas proteínas estructurales de los nervios y la mielina. Sin embargo no existen datos claros de la participación directa de la glucación proteínica en la ND. La glucación parece intervenir en la génesis de la microangiopatía y de la aterosclerosis, las que a su vez pueden también afectar a los nervios a través de isquemia.³⁸⁻⁴⁰

Resultados terapéuticos

Los productos finales de la glucación son irreversibles. Su depuración metabólica depende del recambio de la proteína que se trate. Por ejemplo, la hemoglobina cambia en aproximadamente tres meses, pero la velocidad de recambio de la colágena y otras proteínas es mucho más lenta. Por lo tanto, la intervención terapéutica se basa más en la prevención de la glucación. Esta se consigue: (a) controlando la glucemia. (b) con la administración de aminoguanidina, la que se ésta empezando a probar en humanos,⁴¹ (c) con la administración de inhibidores de aldosa reductasa (por mecanismos poco conocidos, pero tal vez también por disminución de defructosa, y (d) con la ingestión de piridoxina.

Pero no se ha demostrado que la disminución de la glucación mejore o prevenga la ND en humanos.

IV. Disminución de la isquemia nerviosa

Fundamento

Varios autores apoyan el papel de la isquemia en la ND, porque con mucha frecuencia la neuropatía coexiste con las complicaciones tardías microangiopáticas (retinopatía) y prácticamente en todos los casos se encuentra engrosamiento de la membrana basal y del endotelio de los vasos *neruorum*. Además algunos experimentos en animales apoyan la presencia de isquemia en la ND. De manera adicional se ha observado que la hipoxemia crónica por enfermedad pulmonar se acompaña de trastornos neurofuncionales.

Sin embargo: (a) la presencia y magnitud de las alteraciones microvasculares de los nervios no guarda relación con la presencia y la gravedad de la ND, (b) la oclusión de los *vasa nervorum* parece tener más relación con la edad de los pacientes que

con la presencia de ND, (c) la neuropatía "isquémica" de la enfermedad pulmonar crónica no tiene manifestaciones clínicas, además (d) Los nervios de los diabéticos parecen tener una excepcional resistencia a la isquemia.⁴³⁻⁴⁵

Resultados terapéuticos

No se han informado estudios clínicos acerca del efecto de vasodilatadores en los síntomas de la ND, pero se ha mencionado que la administración de prazocin aumenta la velocidad de conducción nerviosa motora en pacientes con ND.

Se ha utilizado un ácido graso esencial, el goma linolénico, que a través de modificar la proporción de prostaglandinas (aumentando araquidonato entre otros) tiene un efecto vasodilatador. En animales puede prevenir el deterioro de la velocidad de conducción nerviosa en la ND experimental. Recientemente se ha informado que la administración de ácido gamalinolénico en pacientes con ND es capaz de mejorar ciertos parámetros clínicos y electrofisiológicos.^{46,47}

Pero la mejoría clínica es pobre y la experiencia es aún limitada.

V. Administración de los factores neurotróficos

Fundamento

Aunque no parece probable que la deficiencia de factores neurotróficos sea responsable directa de la ND, la importancia de éstos en la reparación y regeneración nerviosa, se ha demostrado con claridad en experimentos en animales. Los factores neurotróficos protegen a los nervios de lesiones diversas, incluso tóxicas y traumáticas, ayudan a mantener la integridad de los axones y promueven su regeneración. De los varios factores neurotróficos, el mejor conocido es el factor de crecimiento nervioso (NGF) que se produce en los tejidos blanco (tejidos sinervados) y se transporta en forma retrógrada por los axones hasta el cuerpo neuronal. La producción de NGF aumenta cuando hay una lesión nerviosa. En la diabetes experimental tanto la producción como el transporte retrógrado de NGF están disminuidos y mejoran con la administración de insulina y de inhibidores de aldosa reductasa.

Resultados terapéuticos

La aplicación de NGF en animales diabéticos mejora el transporte axonal retrógrado del factor, aumenta su concentración en los ganglios nerviosos (cuerpos neuronales) y aparecen varios efectos del NGF. La utilización de este factor en humanos apenas se está iniciando.

En cambio se han probado compuestos derivados del ácido siálico. Los gangliósidos, que actúan en forma similar a los factores neurotróficos. Su acción neuroprotectora se ha comprobado en experimentos animales. En humanos, se han utilizado los gangliósidos en el tratamiento de neuropatías de oríen diverso. En pacientes con ND se ha demostrado que la administración de gangliósidos por varios meses mejora la velocidad de conducción nerviosa y ligeramente los síntomas.⁴⁸⁻⁵⁰

Pero en Italia, Alemania y España, se han informado algunos casos de síndrome de Guillain-Barré consecutivo a la aplicación de gangliósidos, en quienes además se demostraron títulos altos de anticuerpos circulantes en contra de gangliósido. Por ello su indicación terapéutica es cuestionable.⁵¹

Conclusiones

Todos los tratamientos que interfieren con los procesos patogénicos involucrados en la ND han demostrado tener alguna utilidad en animales de

experimentación en humanos con ND (Cuadro I). Los únicos que han mostrado evidencia de prevención y mejoría en animales de experimentación, así como en seres humanos con diabetes mellitus son el control estricto de la glucemia y en menor grado los inhibidores de aldosa reductasa, aunque los últimos tienen efectos secundarios que los han excluido de la terapéutica.

En todos los casos de neuropatía avanzada, no debe esperarse un resultado espectacular, pues ya existe la pérdida de gran número de fibras nerviosas, la respuesta suele ser lenta, en muchos casos incompleta, y a veces lo único que se consigue, es la detención del daño neurológico o incluso sólo una progresión más lenta.

En la ND se ha investigado ampliamente la patogenia, pero de estos conocimientos aún no se han derivado tratamientos farmacológicos eficaces. En la actualidad el control glucémico temprano y constantes sigue siendo el pilar de la terapéutica en la ND.

Referencias

1. **Zorrilla E, Frati A, Lozano O, Villalpando S, Boulton AMJ.** Neuropatía diabética. Conceptos actuales sobre diagnóstico y tratamiento. *Gac Méd Méx* 1994; 130: 18-25.
2. Frati AC, **Ariza CR.** Neuropatía diabética. En Ariza CR, Frati AC (ed): *Diabetes mellitus*. México. Interamericana Mc Graw Hill 1993:2141 (Ramiro M, Salta O, ed. Temas de medicina interna: vol 1)
3. **Vinik AI, Holland MT, Le Beau JM, Ljuzzi FJ, Stansberry KB, Colen LB.** Diabetic neuroathies *Diabetes Care* 1992; 15: 1926-74

Cuadro I. Acción de diversos tratamientos de la neuropatía diabética (ND)

Experimentos en animales	Aplicación en humanos					
	Prevención de ND	Mejora de ND	Prevención de ND	Mejora Clínica	Mejoría Funcional	Mejoría Histología
Transplante de páncreas	+	+		+	+	
Insulina (control estricto)	+	+	+	+	+	
Inhibidores de aldosa reductasa	+	+		+	+	+
Miocolositol	+	+				
Vasodilatadores					+	
Acido linoléico		+		+	+	
Factor de crecimiento nervioso (NGF)		+		+	+	
Gangliósidos		+		+	+	
Vitaminas B				-	-	

4. Greene DA, Sima AAF, Albers JW, Pfaidler MA. Diabetic neuropathy. En Eilenberg and Rifkins (ed) Diabetes mellitus. New York: Elsevier 1990;710-55.
5. Britlands ST, Youns RJ, Sharma AK, Clarke BF. Association of painful and painless diabetic polyneuropathy with different patterns of nerve fiber degeneration and regeneration. *Diabetes* 1990;39:898-908.
6. Dyck PJ, Karnes J, O'Brien PC. Diagnosis, staging and classification of diabetic neuropathy and association with other complications. En Dyck PJ (ed) Diabetic neuropathy. Philadelphia: WB Saunders 1987;36-44.
7. Asbury AK: Focal and multifocal neuropathies of diabetes. En Dyck PJ (ed) Diabetic neuropathy. Philadelphia: WB Saunders 1987: 45-55.
8. ADA Consensus statement. Standardized measures in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1996;19 (Suppl 1): S72-S92.
9. Ziegler D, Gries FA, Spuler M, Lessman F. Epidemiology of diabetic neuropathy. *J Diab Comp* 1992; 6:25-33.
10. Mc Daid EA, Managhan B, Parker AI: Peripheral autonomic impairment in patients newly diagnosed with type II diabetes. *Diabetes Care* 1994; 17: 1422-27.
11. Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, Kuller LH, Greene DA, Orchard TJ: Pittsburgh epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 1992;15: 525-27.
12. Frati AC, Vargas R, Moreno FJ, Ariza CR, Alfaro A. Umbral de sensibilidad vibratoria en diabetes mellitus no dependiente de insulina. *Rev Méd IMSS* 1993; 31:165-171.
13. Frati AC, Moreno FJ, Vargas R, Ariza CR, Alfaro A. Prevalencia de neuropatía en diabetes mellitus tipo II en México. *Rev Méd IMSS* 1994;32: 327-331.
14. Jeyaraj R, Samarawickrama P, Jameel MM. Autonomic function tests in non-insulin diabetic patients and apparently healthy volunteers. *J Chronic Dis* 1986; 39: 479-84.
15. López-Ledesma R, De la Riva H, Frati AC. Hipotensión ortostática como manifestación inicial de diabetes mellitus. *Rev Méd IMSS* 1983; 21: 497-99.
16. Harris ML, Klein R, Welborn TI, Knuiam MW. Onset of NIDDM occurs at least yr 4-7 before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992;15: 815-9.
17. Boulton AJM, Knight G, Drury J, Ward JD. The prevalence of symptomatic diabetic neuropathy in an insulin-treated population. *Diabetes Care* 1985;8:125-8.
18. Veslivo MP, Carpano-Fongliali P, Tonda L, Quadri RI, Giannello R, Rosa C, Fonzo D. Autonomic neuropathy in non-insulin-dependent diabetic patients: correlation with age, sex, duration and metabolic control of diabetes. *Diabetes Metab* 1990;16:200+6.
19. The DCCT 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: 977-86.
20. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: A prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978: 1:168-8.
21. Young RJ, Ewing DJ, Clarke BJ: Nerve function and metabolic control in teen-age diabetics. *Diabetes* 1983; 32:142-7.
22. Kennedy W, Navarro X, Sutherland DER. Neuropathy profile of diabetic patients in a pancreas transplantation program. *Neurology* 1995; 45: 773-80.
23. Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T. Two-years experience with Continuous subcutaneous insulin infusion in relation to retinopathy and neuropathy. *Diabetes* 1985; 34 (suppl):74-9.
24. Kennedy WR, Navarro X, Goetz FC, Sutherland DER, Najarian JS. Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1990;332:1031-7.
25. Dvornik D. Aldose reductase inhibitors as pathobiochemical probes *J Diab Comp* 1996;6:1-10.
26. Greene DA. Effects of aldose reductase inhibitors of the progression of nerve fiber damage in diabetic neuropathy. *J Diab Comp* 1992;6:11-4.
27. Brismar T, Sima AAF. Changes in nodal function in nerve fibers at spontaneously diabetic BB-wistar rat: potential clamp analysis. *Acta Physiol Scand* 1981;113: 499-506.
28. Lee TS, Mc Gregor LC, Fluharty SJ, King GL. Differential regulation of protein kinase C and (Na,K)-adenosine triphosphatase activity by elevated glucose levels in retinal capillary endothelial cells. *J Clin Invest* 1989; 83: 90-4.
29. Sima AAF, Nathaniel V, Bril V, Mc Ewen TAJ, Greene DK. Histopathological heterogeneity of neuropathy in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes, and demonstration of axo-glial dysjunction in human diabetic neuropathy. *J Clin Invest* 1988; 81:349-64.
30. Frati AC, Ariza CR. Inhibidores de aldosa reductasa. Experiencia clínica en neuropatía diabética. *Rev Méd IMSS* 1994; 32: 223-9.
31. Van Gerven JMA, Lemken HHPJ, Van Dijk JG. Long-term effects of tolrestat on symptomatic diabetic sensory polyneuropathy. *J Diab Comp* 1992; 6: 21-4.
32. Krans HMJ. Recent clinical experience with aldose reductase inhibitors. *J Diab Comp* 1992;6:15-20.
33. Boulton AJM, Levin S, Comstock J. A multicenter trial of the aldose reductase inhibitor, tolrestat, in patients with symptomatic diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1990;33: 431-7.
34. Green AJ, Jaspas JB. Treatment of diabetic neuropathy with inhibitors of the aldose reductase enzyme. *J Diab Comp* 1990; 4: 138-44.
35. Greene DA, Sima AAF. Aldose reductase inhibitor treatment normalizes axo-glial dysjunction and improves nerve fiber pathology in advanced axonal neuropathy. *Diabetes* 1991;40 (suppl 1): 9A (abstr.).
36. Giugliano D, Martella R, Quattraro A, De la Rosa N, Salvatore T, Cozzolino D, et al. Tolrestat for mild diabetic neuropathy. A 52 week, randomized placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1993;118:7-11.
37. Sima AAF. Structure-function interactions in the therapeutic response of diabetic neuropathy. *J Diab Comp* 1992; 6:40-44.
38. Brownlee MA, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation in endoproteolysis, insulin resistance and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988; 318: 1315-21.
39. Brownlee M. Glycation and diabetic complications. *Diabetes* 1994; 43: 836-41.

40. Edelstein D, **Brownlee M**. Mechanistic studies of advanced glycosylation and product inhibition by aminoguanidine. *Diabetes* 1992; 41: 26-29.
41. Cameron NE, Cotter MA, Dines K, Leve A. Effects of aminoguanidine on peripheral nerve function and polyol pathway metabolites in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* 1992; 35: 946-50.
42. Tuck RR, **Schmelzer JD**, Low PA: Endoneurial blood flow and oxygen tension in the sciatic nerves of rats with experimental diabetic neuropathy. *Brain* 1984; 107: 935-50.
43. **Yasuda H**, **Dyck PJ**. Abnormalities of endoneurial microvessels and sural nerve pathology in diabetic neuropathy. *Neurology* 1987; 37: 20-8.
44. Dyck PJ. Hypoxic neuropathy does hypoxia play a role in diabetic neuropathy?. *Neurology* 1989; 39: 111-8.
45. Mitchell BD, Hawthorne VM, Vinik AJ. Cigarette smoking and neuropathy in diabetic patients. *Diabetes Care* 1990; 13: 434-7.
46. **Jamal GA**, Carnichael H, Weir AI. Gamma-linolenic acid in diabetic neuropathy. *Lancet* 1986; 1: 1098.
47. The **Gamma-Linolenic Acid Multicentre Trial** Group. Treatment of diabetic neuropathy with gamma-linolenic acid. *Diabetes Care* 1993; 16: 8-15.
48. **Horowitz SH**. Ganglioside therapy in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1986; 9: 531-6.
49. Crepaldi G, **Fedele D**, Tiengo A, Battistin L, Negrin P, **Pozza G**, Canal N, et al. Ganglioside treatment in diabetic peripheral neuropathy: a multicenter trial. *Acta Diabetol Lat* 1983; 20: 265-76.
50. Abraham RR, Abraham DM, Wynn V. A double blind placebo controlled trial of mixed gangliosides in diabetic peripheral and autonomic neuropathy. *Adv Exp Med Biol* 1984; 174: 607-24.
51. Anonymous. Gangliosides. *WHO Drug Information* 1994; 8: 31-2.