
LAS NEUROPATÍAS DIABÉTICAS

Dr. med Alejandro Marfil Rivera

*Clínica de Cefaleas y Dolor Crónico del Servicio
de Neurología, Hospital Universitario, UANL*

Diplomado en Diabetes. ITESM, 01 de febrero de 2014

-
- Las neuropatías diabéticas son importantes porque pueden producir un gran impacto en la calidad de vida del enfermo.
 - Un enfermo se puede adaptar a otras complicaciones diabéticas, pero el dolor o las molestias sensitivas perennes son difíciles de sobrellevar.
-

-
- El tratamiento más efectivo para la neuropatía diabética es el preventivo.
 - Una vez instalada, la neuropatía tiende a tener un curso progresivo.
-

Definición

Trastorno de afección de nervio periférico demostrable en forma clínica o subclínica en pacientes diabéticos sin otras causas de neuropatía.

Epidemiología

	IDDM (1/3)	NIDDM (2/3)
Prevalencia	66	59
Sintomáticos	15	13%
PNSMSD	54 (13% Sx's)	45
Túnel carpo	33	35
Visceral	7	5
Otras DM	3	3
Otras neuropatías	10	

Rochester Diabetic Neuropathy Cohort
Dick PJ, Kratz KM, Kames JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population – based cohort. *Neurology* 1993;43:817-824.

Fisiopatología

1. Glicosilación no enzimática de las proteínas
2. Aumento en la actividad de los polioles
3. Cambios isquémicos
4. Factores tróficos neurales y deficiencia de insulina
5. Disfunción de canales iónicos de membrana
6. Estrés oxidativo y disfunción mitocondrial y del retículo endoplásmico

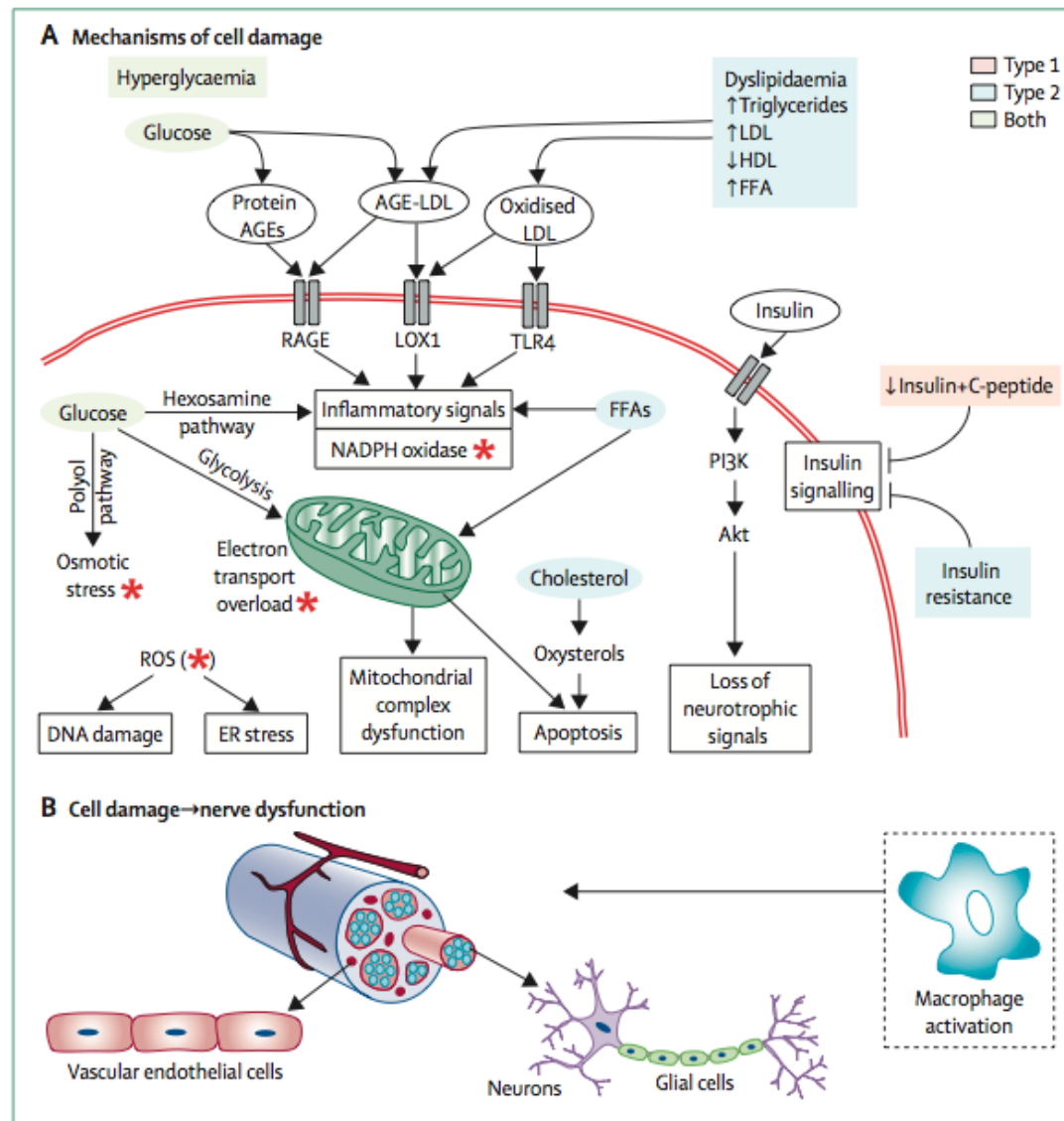


Figure 3: Mechanisms of diabetic neuropathy

Factors linked to type 1 diabetes (orange), type 2 diabetes (blue), and both (green) cause DNA damage, endoplasmic reticulum stress, mitochondrial complex dysfunction, apoptosis, and loss of neurotrophic signalling (A). This cell damage can occur in neurons, glial cells, and vascular endothelial cells, as well as triggering macrophage activation, all of which can lead to nerve dysfunction and neuropathy (B). The relative importance of the pathways in this network will vary with cell type, disease profile, and time. AGE=advanced glycation end products. LDL=low-density lipoprotein. HDL=high-density lipoprotein. FFA=free fatty acids. ROS=reactive oxygen species (red star). ER=endoplasmic reticulum. PI3K=phosphatidylinositol-3-kinase. LOX1=oxidised LDL receptor 1. RAGE=receptor for advanced glycation end products. TLR4=toll-like receptor 4.

Glicosilación no enzimática

- Productos finales de la glicosilación avanzada (AGE's)
- Alteración en la señalización
- HbA1c correlaciona con disminución de la velocidad de conducción nerviosa
- Aumento de la lesión por oxidación (activación de la vía de NADPH)

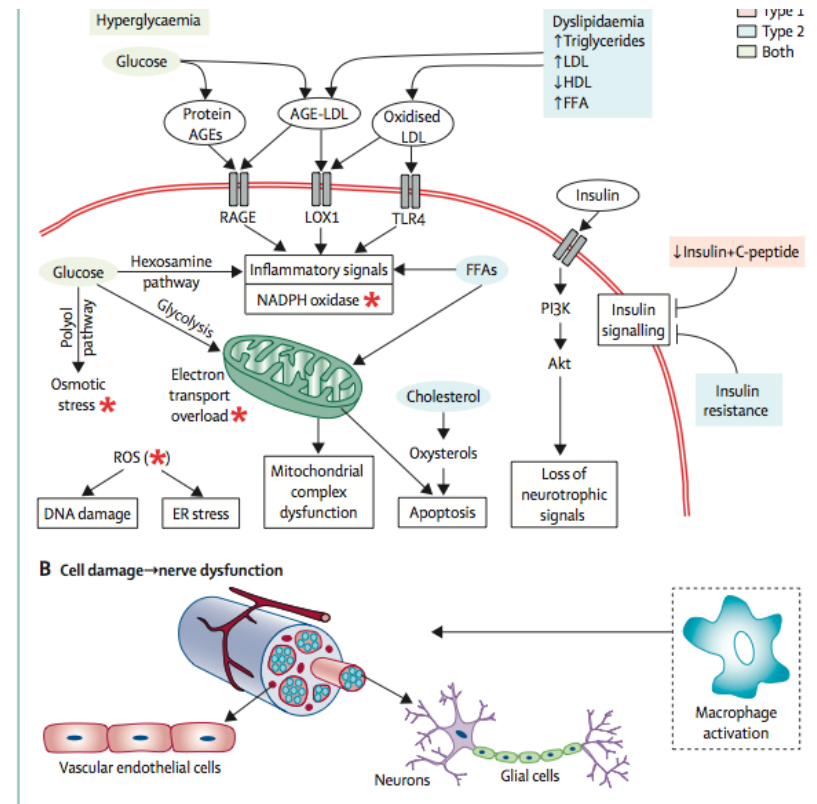


Figure 3: Mechanisms of diabetic neuropathy

Factors linked to type 1 diabetes (orange), type 2 diabetes (blue), and both (green) cause DNA damage, endoplasmic reticulum stress, mitochondrial complex dysfunction, apoptosis, and loss of neurotrophic signalling (A). This cell damage can occur in neurons, glial cells, and vascular endothelial cells, as well as triggering macrophage activation, all of which can lead to nerve dysfunction and neuropathy (B). The relative importance of the pathways in this network will vary with cell type, disease profile, and time. AGE=advanced glycation end

Activación de la vía de los polioles

- Exceso de sorbitol y fructosa
- Aumento de la osmolaridad intracelular
- Incremento de la actividad de la aldosa reductasa
- Disminución de NADPH
- Disminución de glutatión reducido
- Disminución de la sintetasa de óxido nítrico y del óxido nítrico
- Ensayos clínicos decepcionantes

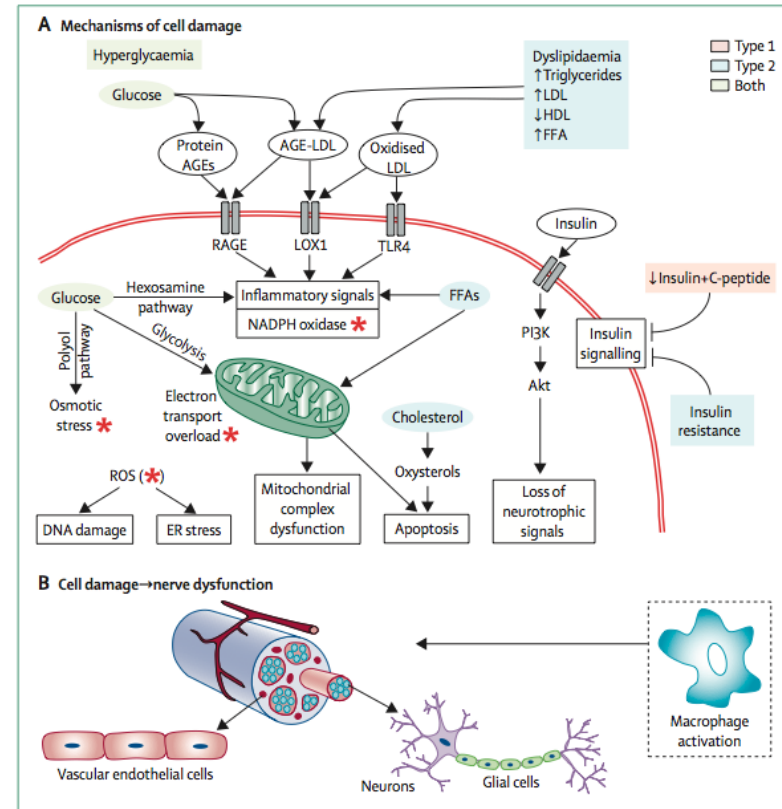
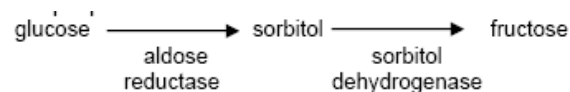


Figure 3: Mechanisms of diabetic neuropathy

Factors linked to type 1 diabetes (orange), type 2 diabetes (blue), and both (green) cause DNA damage, endoplasmic reticulum stress, mitochondrial complex dysfunction, apoptosis, and loss of neurotrophic signalling (A). This cell damage can occur in neurons, glial cells, and vascular endothelial cells, as well as triggering macrophage activation, all of which can lead to nerve dysfunction and neuropathy (B). The relative importance of the pathways in this network will vary with cell type, disease profile, and time. AGE=advanced glycation end products. LDL=low-density lipoprotein. HDL=high-density lipoprotein. FFA=free fatty acids. ROS=reactive oxygen species (red star). ER=endoplasmic reticulum. PI3K=phosphatidylinositol-3-kinase. LOX1=oxidised LDL receptor 1. RAGE=receptor for advanced glycation end products. TLR4=toll-like receptor 4.

Isquemia

- Nivel macro y microcirculatorio
 - Disminución de NO con aumento de la isquemia
 - Disminución de síntesis de prostaciclina
-

Factores tróficos neurales y deficiencia de insulina

- Insulina y péptido C tienen función trófica en las neuronas
- Anormalidades en señalización de insulina, por deficiencia o por resistencia
- Tratamiento con péptido C ha mejorado la NP en los tipo 1

Papel del síndrome metabólico

- Se sabe que los AGL causan daño directo a las células de Schwan
- Hay liberación de citocinas proinflamatorias a partir de la grasa visceral, adipocitos y macrófagos
- Las LDL se pueden modificar por oxidación o glicosilación, se unen a receptores de membrana y originan cascadas metabólicas que llevan al estrés oxidativo
- HTA?

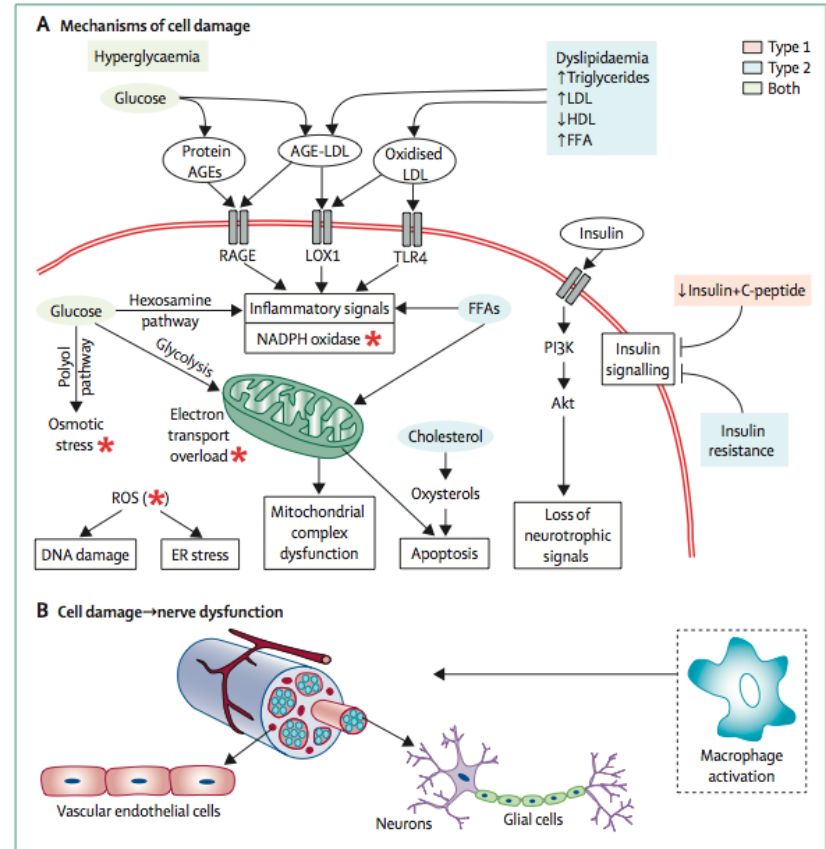


Figure 3: Mechanisms of diabetic neuropathy

Factors linked to type 1 diabetes (orange), type 2 diabetes (blue), and both (green) cause DNA damage, endoplasmic reticulum stress, mitochondrial complex dysfunction, apoptosis, and loss of neurotrophic signalling (A). This cell damage can occur in neurons, glial cells, and vascular endothelial cells, as well as triggering macrophage activation, all of which can lead to nerve dysfunction and neuropathy (B). The relative importance of the pathways in this network will vary with cell type, disease profile, and time. AGE=advanced glycation end products. LDL=low-density lipoprotein. HDL=high-density lipoprotein. FFA=free fatty acids. ROS=reactive oxygen species (red star). ER=endoplasmic reticulum. PI3K=phosphatidylinositol-3-kinase. LOX1=oxidised LDL receptor 1. RAGE=receptor for advanced glycation end products. TLR4=toll-like receptor 4.

Papel de la Pre-diabetes

- Hay pocos estudios controlados
 - Fallas metodológicas y limitaciones propias de esta condición
 - Los resultados son contradictorios
 - No hay recomendaciones específicas
-

Vías finales

- Finalmente, los mecanismos de lesión desembocarán en:
 - ❑ Disfunción mitocondrial
 - ❑ Disfunción del retículo endoplásmico
 - ❑ Trastornos de la señalización intracelular con producción de citocinas
 - ❑ Lesión del ADN
 - ❑ Apoptosis
-

Clasificación

- Desde el punto de vista clínico, existen varios tipos de neuropatía en los diabéticos.
 - No se sabe si estas formas representan diferentes enfermedades o son parte de un espectro continuo de la misma enfermedad.
 - Para propósitos de clasificación, es importante recordar que 2/3 de los diabéticos tienen más de una forma de neuropatía.
-

Clasificación

- Es importante tener en mente que un diabético no está exento de tener neuropatías por mecanismos diferentes a la diabetes.
- Se pueden usar diversos parámetros para clasificar las neuropatías, dependiendo del sitio anatómico, si son autonómicas o somáticas, etc.

Clasificación de la neuropatías diabéticas

Polineuropatías simétricas

- ❑ Sensoriales o sensitivo-motoras
- ❑ Neuropatía motora proximal simétrica del MI
- ❑ Neuropatía motora distal aguda/subaguda
- ❑ Neuropatía autonómica

■ **Neuropatías focales y multifocales**

- ❑ Neuropatías craneales
- ❑ Mononeuropatía de tronco y MS
- ❑ Neuropatía motora asimétrica de Msls

■ **Formas mixtas**

Neuropatía simétrica distal sensitivo/motora

- Es la forma más común.
 - Inicia en Msls y progresa proximalmente. Conforme llegan los síntomas a las rodillas, involucra MsSs, cara anterior de tronco y finalmente el vértex, en ese orden. En caso de no seguirlo, deberán de buscarse explicaciones alternativas.
-

Neuropatía simétrica distal sensitivo/motora

- Se puede subdividir en :
 - Neuropatía de fibras pequeñas
 - Neuropatía de fibras grandes
-

Neuropatía simétrica distal de fibras pequeñas

- Se caracteriza básicamente por la presencia de dolor (alodinia) y parestesias y disestesias con agravamiento nocturno.
- Patrón de “guante y calcetín”.
- La neuropatía autonómica es más prevalente.
- “Caquexia diabética”.
- En algún momento lleva a complicaciones ortopédicas y a ulceración.

Neuropatía simétrica distal de fibras grandes

- Predomina la ataxia sensitiva que se agrava en la oscuridad o al cerrar los ojos.
- Arreflexia, hipoestesia para la vibración y posición.
- “Pseudotabes diabética”.

Neuropatías diabéticas motoras proximales

- Ambas (simétricas y asimétricas) ocurren generalmente en adultos y ancianos con diabetes tipo II.
- Se involucran las raíces motoras y los plexos de los Msls.
- Hay dos tipos principales:
 - Subaguda de inicio insidioso
 - Mononeuropatía múltiple isquémica de inicio abrupto.

Neuropatías diabéticas motoras proximales

- Generalmente inician con dolor y parestesias en la cara anterior de los muslos, región perineal o cara posterior del abdomen, seguido de debilidad y atrofia del cuádriceps.
- A pesar del dolor, no hay evidencia clínica de alteraciones sensitivas excepto en la cara anterior del muslo.
- Se confunde fácilmente con lesiones intraespinales o medulares, HNP, etc.
- La mayoría mejoran.

Neuropatías diabéticas motoras proximales

- Es importante diferenciarlas de lesiones inflamatorias con mejor pronóstico, como la polineuropatía crónica inflamatoria-desmielinizante, que responde a terapia inmunosupresora.
 - Se sospecha cuando la neuropatía proximal es indolora o existe elevación de la sedimentación globular.
-

Neuropatías focales

- No existe una relación consistente entre estas neuropatías y el control diabético, la edad, el sexo o duración de la diabetes.
- Los nervios más frecuentemente involucrados son el cubital, mediano, ciático poplíteo externo y femoral.
- De los craneales son el III y el VI.

Neuropatías focales

- La neuropatía troncal puede semejar una condición abdominal o torácica grave.
 - Se confunde también con el herpes zoster en fase prevesicular.
 - Generalmente ocurre en diabéticos en la 5a.-6a. décadas y es de inicio insidioso o subagudo con alteraciones sensitivas en la región toracoabdominal anterior.
-

Neuropatía autonómica

- Es muy raro que ocurra en forma aislada, pero a veces ocasiona los síntomas predominantes.
 - Cerca del 40% de los diabéticos con neuropatías somáticas tienen componente autonómico.
 - Existe una correlación entre el involucro cardiovascular, prolongación del Q-T y la muerte súbita.
-

Manifestaciones de la neuropatía autonómica

■ **Cardiovascular**

- ❑ Hipotensión postural
- ❑ Taquicardia de reposo
- ❑ Infarto al miocardio silencioso
- ❑ Muerte súbita
- ❑ Prolongación del Q-T

■ **Gastrointestinal**

- ❑ Incoordinación motora esofágica
- ❑ Gastroparesia
- ❑ Motilidad intestinal incoordinada
- ❑ Constipación
- ❑ Hipocontracción vesicular
- ❑ Disfunción anorrectal

■ **Genitourinario**

- ❑ Cistopatía diabética
- ❑ Impotencia eréctil
- ❑ Trastornos eyaculatorios

- ❑ Disminución de lubricación vaginal. dispareunia

■ **Termorregulador**

- ❑ Sudomotor
- ❑ Vasomotor

■ **Pupilas**

- ❑ Miosis
- ❑ Alteración de dilatación
- ❑ Pseudo Argyll-Robertson

■ **Neuroendócrino**

- ❑ Disminución de polipeptidasa pancreática
- ❑ Dism. liberación de somatostatina
- ❑ Dism. liberación de motilina y péptido gástrico inhibitorio
- ❑ Aum. liberación de gastrina
- ❑ Dism. liber. noradrenalina
- ❑ Alteración de mecanismos contrarreguladores

Cardiovascular

- Hipotensión postural
 - Taquicardia de reposo
 - Infarto al miocardio silencioso
 - Muerte súbita
 - Prolongación del Q-T
-

Gastrointestinal

- Incoordinación motora esofágica
 - Gastroparesia
 - Motilidad intestinal incoordinada
 - Constipación
 - Hipocontracción vesicular
 - Disfunción anorrectal
-

Genitourinario

- Cistopatía diabética
 - Impotencia eréctil
 - Trastornos eyaculatorios
 - Disminución de lubricación vaginal, dispareunia
-

Termorregulador

- Sudomotor
- Vasomotor

Pupilas

- Miosis
 - Alteración de dilatación
 - Pseudo Argyll-Robertson
-

Neuroendócrino

- Disminución de polipeptidasa pancreática
- Disminución de liberación de somatostatina
- Disminución de liberación de motilina y péptido gástrico inhibitorio
- Aumento de liberación de gastrina
- Disminución de liberación de noradrenalina
- Alteración de mecanismos contrarreguladores

Abordaje diagnóstico

- En diabéticos con cuadro clínico clásico, el diagnóstico no representa problema, si acaso la extensión.
- Las situaciones conflictivas surgen en estos contextos:
 - ❑ Paciente diabético de diagnóstico reciente
 - ❑ Paciente con neuropatía focal
 - ❑ Paciente diabético con signos autonómicos no interrogados o no declarados
 - ❑ Paciente diabético no conocido.

Abordaje diagnóstico

- El estudio más sensible para detectar disfunción de nervios periféricos es la medición de las velocidades de neuroconducción sensitiva o motora.
- A veces es necesario practicar otros estudios neurofisiológicos como los potenciales evocados somatosensoriales o potenciales evocados motores.

Abordaje diagnóstico

- Raramente se necesitará de la biopsia de nervio, punción lumbar, IRM del SNC, etc.
 - Siempre se tendrá en mente la posibilidad de una etiología mixta en los pacientes diabéticos.
-

Abordaje diagnóstico

- ❑ El estudio de las alteraciones autonómicas dependerá del sistema o sistemas afectados.
 - ❑ Pueden requerirse estudios especializados para la sudoración, reflejos vasomotores, disfunción vesical, del tracto GI, pruebas de función eréctil, etc.
-

Tratamiento

- Tres principios:
 - ❑ Control glucémico estricto
 - ❑ Manejo sintomático
 - ❑ Fisioterapia
-

Tratamiento

- Control del síndrome metabólico??

Table 1—Treatment of diabetic neuropathy based on the putative pathogenetic mechanisms

Abnormality	Compound	Aim of treatment	Status of randomized clinical trials
Polyol pathway ↑	Aldose reductase inhibitors Sorbitol Tolrestat Ponalrestat Zopolrestat Zenarestat Lidorestat Fidarestat Ranirestat Epalrestat	Nerve sorbitol ↓	Withdrawn (adverse events) Withdrawn (adverse events) Ineffective Withdrawn (marginal effects) Withdrawn (adverse events) Withdrawn (adverse events) Effective in phase II trials Effective in phase II trial Marketed in Japan
myo-Inositol ↑	myo-Inositol	Nerve myo-inositol ↑	Equivocal
γ-Linolenic acid synthesis ↓	γ-Linolenic acid	Essential fatty acids metabolism ↑	Withdrawn (effective: deficits)
Oxidative stress ↑	α-Lipoic acid	Oxygen free radicals ↓	Effective in randomized clinical trials (studies ongoing)
	Vitamin E	Oxygen free radicals ↓	Effective in one randomized clinical trial
Nerve hypoxia ↑	Vasodilators ACE inhibitors Prostaglandin analogs PhVEGF ₁₆₅ gene transfer	Nerve blood flow ↑ Angiogenesis ↑	 Phase III trial ongoing
Protein kinase C ↑	Protein kinase C β inhibitor (ruboxistaurin)	Nerve blood flow ↑	Phase III trial ongoing
C-peptide ↓	C-peptide	Nerve blood flow ↑	Effective in phase II trials
Neurotrophism ↓	Nerve growth factor (NGF) BDNF	Nerve regeneration, growth ↑ Nerve regeneration, growth ↑	Ineffective Ineffective
Long-chain fatty acid metabolism ↓	Acetyl-L-carnitine	Long-chain fatty acid accumulation ↓	Ineffective
Nonenzymatic glycation ↑	Aminoguanidine	Advanced glycation end product accumulation ↓	Withdrawn

Tratamiento etiológico

- ❑ Inhibidores de aldosa reductasa: negativos
- ❑ Ácido α -lipóico: posiblemente efectivo
- ❑ Inmunoterapia: pendiente

	Trial size	Length of study (years)	Clinical outcome	Other outcomes	Enhanced glycaemic control superior?
Type 1 diabetes					
Holman et al ⁵⁶	74	2.0	No	QST	Yes
Lauritzen et al ⁵⁷	30	2.0	No	QST	No
Dahl-Jorgensen et al ⁵⁸	45	2.0	No	NCS	Yes
Jakobsen et al ⁵⁹	24	2.0	No	QST	Yes
DCCT ⁴²	1441	5.0	Yes	NCS	Yes
Reichard et al ⁶⁰	102	7.5	No	NCS, QST	Yes
Linn et al ⁶¹	49	5.0	Yes	None	Yes
Type 2 diabetes					
Kawamori et al ⁶²	50	4.0	No	NCS	Yes
UKPDS ⁴³	3867	10.0	No	QST	Yes
Tovi et al ⁶³	38	1.0	Yes	None	No
Azad et al ⁶⁴	153	2.0	Yes	None	No
Shichiri et al ⁶⁵	110	8.0	No	NCS, QST	Yes
Gaede et al ⁶⁶	160	8.0	No	QST	No
Duckworth et al ⁶⁷	1791	5.6	Yes	None	No
Ismail-Beigi et al ⁶⁸	10 251	3.7	Yes	None	No

QST=quantitative sensory testing. NCS=nerve conduction studies. DCCT=Diabetes Control and Complications Trial research group. UKPDS=UK Prospective Diabetes Study.

Table 1: Clinical trials investigating effects of enhanced glucose control on neuropathy

Table 1 **Summary of recommendations**

	Recommended drug and dose	Not recommended
Level A	Pregabalin, 300–600 mg/d	
Level B	Gabapentin, 900–3,600 mg/d	Oxcarbazepine
	Sodium valproate, 500–1,200 mg/d	Lamotrigine
	Venlafaxine, 75–225 mg/d	Lacosamide
	Duloxetine, 60–120 mg/d	Clonidine
	Amitriptyline, 25–100 mg/d	Pentoxifylline
	Dextromethorphan, 400 mg/d	Mexiletine
	Morphine sulphate, titrated to 120 mg/d	Magnetic field treatment
	Tramadol, 210 mg/d	Low-intensity laser therapy
	Oxycodone, mean 37 mg/d, max 120 mg/d	Reiki therapy
	Capsaicin, 0.075% QID	
	Isosorbide dinitrate spray	
	Electrical stimulation, percutaneous nerve stimulation ×3–4 weeks	

	Dose	Study design	Result	Number needed to treat	Class of evidence (EFNS)	Class of evidence (AAN)
Pregabalin						
Trial size						
146	300 mg	Parallel, 8 weeks	Pregabalin>placebo ⁷⁵	3-9	I	I
338	75 mg, 300 mg, 600 mg	Parallel, 5 weeks	Pregabalin (300 mg, 600 mg)>placebo ⁷⁶	3-6 (300 mg group); 3-3 (600 mg group)	I	I
246	150 mg, 600 mg	Parallel, 6 weeks	Pregabalin (600 mg)>placebo ⁷⁷	4-2 (600 mg group)	I	I
338	Fixed or flexible: 150-600 mg	Parallel, 12 weeks	Fixed and flexible>placebo ⁷⁸	3-6	..	II
167	600 mg	Parallel, 13 weeks	Pregabalin (600 mg)>placebo ⁷⁹	..	I	I
396	150 mg, 300 mg, 600 mg	Parallel, 12 weeks	Pregabalin (600 mg)>placebo ⁸⁰	6-3 (600 mg group)
Gabapentin						
Trial size						
165	<3600 mg	Parallel, 8 weeks	Gabapentin>placebo ⁸¹	4	I	I
40	900 mg	Crossover, 2x6 weeks	Gabapentin=placebo ⁸²	II
Lamotrigine						
Trial size						
59	<400 mg	Parallel, 8 weeks	Lamotrigine>placebo ⁸³	4	I	II
360	200 mg, 300 mg, 400 mg	Parallel, 19 weeks	Lamotrigine=placebo ⁸⁴	..	I	I
53	200 mg vs 75 mg amitriptyline	Parallel, 6 weeks	Lamotrigine=amitriptyline ⁸⁵	..	II	..
Valproate						
Trial size						
52	600-1200 mg	Parallel, 4 weeks	Valproate>placebo ⁸⁶	..	II	II
39	500 mg	Parallel, 16 weeks	Valproate>placebo ⁸⁷	..	II	II
31	1500 mg	Parallel, 4 weeks	Valproate=placebo ⁸⁸	..	I	..
Amitriptyline						
Trial size						
29	≤150 mg	Crossover, 2x6 weeks	Amitriptyline>placebo ⁸⁹	2-1	..	II
24	25-75 mg	Crossover, 2x6 weeks	Amitriptyline>placebo ⁹⁰	II
19	75 mg	3-phase, crossover amitriptyline and maprotiline	Amitriptyline>maprotiline>placebo ⁹¹	I
Desipramine						
Trial size						
20	Mean 201 mg	Crossover, 2x6 weeks	Desipramine>placebo ⁹²	2-2	..	II
Venlafaxine						
Trial size						
244	150-225 mg	Parallel, 6 weeks	Venlafaxine>placebo ⁹³	4-5	I	I
60	75-150 mg	Parallel, 8 weeks	Venlafaxine>placebo ⁹⁴	..	II	..
Venlafaxine + gabapentin						
Trial size						
11 and 42	..	Parallel, 2x8 weeks	Venlafaxine + gabapentin>placebo in patients unresponsive to gabapentin ⁹⁵	II and III

(Continues on next page)

	Dose	Study design	Result	Number needed to treat	Class of evidence (EFNS)	Class of evidence (AAN)
(Continued from previous page)						
Duloxetine						
Trial size						
457	20 mg, 60 mg, 120 mg	Parallel, 12 weeks	Duloxetine (60 mg, 120 mg)>placebo ¹⁶	4.3 (60 mg group); 3.8 (120 mg group)	I	II
348	60, 120 mg	Parallel, 12 weeks	Duloxetine (60 mg, 120 mg)>placebo ¹⁷	11 (60 mg group); 5 (120 mg group)	I	I
334	60 mg, 120 mg	Parallel, 12 weeks	Duloxetine (60 mg, 120 mg)>placebo ¹⁸	6.3 (60 mg group); 3.8 (120 mg group)	I	II
Oxycodone						
Trial size						
159	10-100 mg	Parallel, 6 weeks	Oxycodone>placebo ¹⁹	NA	I	II
338	10-80 mg + 100-3600 mg gabapentin	Parallel, 12 weeks	Oxycodone + gabapentin>placebo + gabapentin ²⁰	..	I	I
Morphine						
Trial size						
57	120 mg morphine, 60 mg morphine + 2400 mg gabapentin, 3600 mg gabapentin	Crossover, 4x4 weeks	Morphine + gabapentin>morphine>gabapentin>placebo ²¹	..	I	II
Tramadol						
Trial size						
127	100-400 mg (mean 210 mg)	Parallel, 6 weeks	Tramadol>placebo ²²	3.1	..	II
45	200-400 mg	Crossover, 2x6 weeks	Tramadol>placebo ²³	4.3	..	II
311	37.5 mg + 325 mg paracetamol	Parallel, 8 weeks	Tramadol/paracetamol>placebo ²⁴	..	I	..
Dextromethorphan						
Trial size						
19	400 mg	Crossover, 2x9 weeks	Dextromethorphan>placebo ²⁵	3.2	I	I
14	Mean 381 mg	Crossover, 2x6 weeks	Dextromethorphan>placebo ²⁶	4	II	II
Capsaicin						
Trial size						
252	0.075% four times a day	Parallel, 8 weeks	Capsaicin>placebo ²⁷	NA
22	0.075% four times a day	Parallel, 8 weeks	Capsaicin>placebo ²⁸	I
Isosorbide						
Trial size						
22	30 mg	Crossover, 2x4 weeks	Isosorbide>placebo ²⁹	I
Glyceryl						
Trial size						
48	..	Crossover, 2x4 weeks	Glyceryl>placebo ³⁰	..	II	..
ABT-594						
Trial size						
266	150 mg, 225 mg, 300 mg twice a day	Parallel, 7 weeks	ABT-594>placebo ³¹	..	I	..
Botulinum toxin						
Trial size						
18	Fifty units of subtype A in 1-2 mL 0.9% saline given intradermally into each foot, each injection 4 U subtype A	Crossover, 12x12 weeks	Botulinum toxin>placebo ³²	..	II	..
Levodopa						
Trial size						
25	100 mg + 25 mg benserazide three times a day	Parallel, 28 days	Levodopa + benserazide>placebo ³³	..	II	..
EFNS=European Federation of Neurological Societies task force. AAN=American Academy of Neurology. NA=not available.						

Table 2: Published class I and class II evidence for pharmacological treatment of diabetic neuropathic pain

Tratamientos sintomáticos no farmacológicos

- ❑ Acupuntura
- ❑ TENS/FREMS
- ❑ Otros