

## REVISIÓN DE LITERATURA

# NEUROPATÍA DIABÉTICA: ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGIA

*Dr. Wilfredo Morazán García (\*)*

Esta complicación de la Diabetes Mellitus, es una de las más frecuentes y a la que casi no se le presta la atención debida y por consiguiente poco se investiga en los pacientes que se presentan a las consultas de endocrinología, Medicina Interna o Medicina general.- Hasta el momento los pacientes con esta complicación de la Diabetes Mellitus, no gozan de formas efectivas de tratamiento, y todo lo que se ha intentado, no ha dado los frutos deseados.

Trataré de hacer una revisión más o menos completa de la etiopatogenia y fisiopatología de la neuropatía diabética.

Antes del descubrimiento de la insulina por Banting y Best en 1921, las complicaciones crónicas de la Diabetes Mellitus no eran tan frecuentes como en la actualidad, ya que los pacientes diabéticos morían antes de que estos problemas se hicieran manifiestos.

Actualmente se sabe que no hay órgano o sistema que se escape a ser involucrado por la diabetes Mellitus.

La neuropatía como complicación de la Diabetes Mellitus ha sido reconocida desde 1864(1), las alteraciones neurológicas en cualquier parte de la economía en los pacientes diabéticos, prácticamente son un reto a todo médico involucrado en el tratamiento de la Diabetes Mellitus y sus complicaciones, ya que se haya en problemas tanto en cuanto a diagnóstico diferencial y principalmente en el tratamiento.

La Neuropatía diabética al parecer, según algunos autores, no guarda ninguna relación con la dura-

ción de la enfermedad, ya que se ha presentado antes de la aparición de la diabetes clínicamente manifiesta. Se ha dicho que existen alteraciones subclínicas de neuropatía en el 25o/o de los diabéticos adultos.- Existiendo así estudios en que demuestran que la neuropatía autonómica, se encuentra con mayor frecuencia en pacientes diabéticos con una duración de la enfermedad de más de 15 años (2).

Hasta el momento, no se ha establecido la prevalencia real de la neuropatía autonómica, aunque existe evidencia por estudios realizados en diabéticos seleccionados al azar, en los cuales se encontró que al menos el 20o/o de los pacientes tenían reflejos cardiovasculares anormales; esto nos demuestra que el daño autónomo es más común de lo que previamente se creía (3). Hilsted y Jensen(2), demostraron daño autónomo en 40o/o de pacientes diabéticos seleccionados al azar.

Es importante darse cuenta si un paciente diabético es portador de neuropatía diabética autonómica (clínica o subclínica), puesto que esto tiene implicaciones pronósticas. Se hizo un estudio prospectivo en 76 diabéticos observados en un período de 5 años, 26 de los 76 pacientes (36o/o), murieron durante el período de observación, de estos 26, 21 pacientes (53o/o) tenían pruebas cardiovasculares anormales al momento del examen inicial, en cambio únicamente 5 pacientes con pruebas cardiovasculares normales murieron durante el período de observación(4). En estos pacientes, los reflejos cardiovasculares que muestran función parasimpática, **Agg\$HG98t&** se afectan más tempranamente que los que reflejan función simpática

\* Médico Internista del Hospital Escuela.

La etiopatogenia de la neuropatía diabética, ha sido un tema que ha tenido muchas controversias, y así, se habla que la deficiencia absoluta o relativa de insulina puede jugar un papel importante como factor etiopatogénico. Jakobsen J. et. al. (5), demostró en un estudio experimental en ratas, que había disminución de calibre de las fibras nerviosas, así como disminución de la velocidad de conducción nerviosa en las ratas diabéticas, en comparación con las ratas control, y el tratamiento con insulina, fue capaz de disminuir o prevenir el empeoramiento de la función nerviosa periférica; la velocidad de conducción para el grupo de ratas diabéticas tratadas con insulina, no difirió significativamente del valor de las ratas control, y fue significativamente más rápida que para el grupo de ratas diabéticas no tratadas. Fraser DM et. al. (6), demuestra que en los diabéticos con alteraciones en la velocidad de conducción nerviosa, ésta mejora únicamente en aquellos pacientes tratados con insulina, pero no hay mejoría en los pacientes tratados con hipoglicemiantes orales.

Hay estudios que demuestran que la insulina *in vitro* produce una estimulación en la incorporación de leucina hacia las proteínas de la mielina en ratas normales, también se ha demostrado que hay una disminución en la incorporación de los precursores de los componentes de la mielina en los ratones con diabetes experimental(7).

Las alteraciones funcionales nerviosas, ya se pueden observar incluso después del primer día de la enfermedad(5).

Existen evidencias, que alteraciones metabólicas tales como alteraciones en la vía del sorbitol y mioinositol correlacionan con las alteraciones funcionales de los nervios (8,9,10).

Ya es sabido que en la diabetes Mellitus descontrolada, se encuentra aumentada la formación de sorbitol; ya que a nivel intracelular hay un gran almacén de aldosas, las cuales transforman la glucosa en sorbitol, una vez formada dicha sustancia, ésta es poco difusible a través de las membranas, o sea, que una vez formada, queda atada intracelularmente; ya que su salida es lenta y su conversión a fructosa también, el efecto neto es la acumulación de dicho soluto dentro de la célula con los resul-

tantes efectos osmóticos produciendo tumefacción de las células nerviosas. Lo anterior ha motivado a algunos investigadores a utilizar sustancias inhibitoras de la aldosa-reductasa como ser el "Alrestin" (AY-22284) (11), como tratamiento para prevenir o tratar la neuropatía diabética, y hasta aquí los resultados no han sido estadísticamente significativos, así es que se necesita mayor investigación sobre esto.

No se ha encontrado una correlación directa entre los niveles de sorbitol y la presencia de neuropatía diabética; el sorbitol correlaciona directamente con la descomposición de la diabetes.

Se ha encontrado una correlación directa entre la disminución de los niveles de mioinositol en el líquido cefaloraquídeo y la presencia de neuropatía diabética (10), esto contrasta con los hallazgos de Reznik et al. (12) quienes encuentran que la velocidad de conducción nerviosa motora en pacientes con insuficiencia renal crónica severa, se encuentra disminuida, correlacionando esto con la presencia de hipermioinositolemia pero sin correlacionar con la presencia de neuropatía clínicamente manifiesta como el estudio de Cervo C. et. al. (10).

La anomalía en la conducción nerviosa motora, está relacionada con el grado de hiperglicemia y el grado de glicosilación de la hemoglobina; y en estudios preliminares realizados por Graf RH et. al. (13), demuestran que algunas irregularidades en la velocidad de conducción nerviosa motora, son reversibles con el tratamiento insulínico. En este mismo estudio, se demuestra que la función sensorial no está relacionada con el grado de hiperglicemia o con la concentración de hemoglobina glicosilada, y estas anomalías no fueron reversibles con el tratamiento insulínico. Probablemente los mecanismos fisiopatológicos en cuanto a la producción de las alteraciones motoras, sean diferentes a los mecanismos para la producción de las alteraciones sensitivas, y esto tal vez puede ser apoyado por el trabajo de Clements R. et. al. (14), quienes demuestran que los pacientes tratados con mioinositol presentaron mejoría en la velocidad de conducción nerviosa en nervios sensoriales pero no en los nervios motores.

Como puede observarse, en el campo de la patogenia y fisiopatología en la neuropatía diabética, aun

existen dudas que son difíciles de aclarar.- Lo que sí se tiene claro, es que ciertos síndromes neuropáticos, se atribuyen a insultos vasculares como ser la parálisis de los nervios craneales, lesiones de nervios periféricos aislados y mononeuritis multiplex (15).

Con respecto a la neuropatía autónoma en pacientes con diabetes mellitus, sus manifestaciones están dadas de acuerdo a que rama del sistema nervioso autónomo está afectada, demostrándose que es la función parasimpática la que se afecta más tempranamente(6).

Debemos recordar algunas regulaciones normales que se llevan a cabo en los sujetos sanos, por ejemplo, las catecolaminas tienen funciones hemodinámicas y metabólicas, estas últimas por efecto directo a través de cambios en la secreción de hormonas contra-reguladoras en el mantenimiento de la glicemia.

Hemodinámicamente sabemos que una persona al incorporarse abruptamente, hay una tendencia a la baja de la presión arterial, sin embargo, existe un reflejo neural simpático iniciado en los baroreceptores y mediados por el sistema nervioso central, aumentando la resistencia vascular periférica y así manteniendo la presión arterial sin variación cuando el individuo se mantiene de pie. La activación de este reflejo da como resultado un aumento de la norepinefrina plasmática de aproximadamente 2 veces el valor basal, y un pequeño aumento en la epinefrina (16). El aumento de la norepinefrina es debida a la liberación de las neuronas post-ganglionares simpáticas, ya que aumentos similares ocurren en pacientes con adrenalectomía bilateral.

En pacientes con diabetes Mellitus con neuropatía autónoma simpática, se quejan de hipotensión postural y ésta se acompaña frecuentemente de niveles bajos de norepinefrina sérica (17). Es por lo anterior que los niveles de catecolaminas plasmáticas han sido utilizados para valorar la actividad nerviosa simpática en diabéticos en que se sospecha neuropatía autonómica (16, 18).

Ha sido demostrado que la secreción de glucagón en hipoglicemia inducida por insulina, se encuentra disminuida en Diabetes Insulinodependiente y lo

mismo sucede con las catecolaminas (21). Además como se mencionó en párrafos anteriores, hay una disminución en la producción de catecolaminas por las terminaciones nerviosas simpáticas post-ganglionares en pacientes con neuropatía autónoma- (18); se deduce el por qué los pacientes con neuropatía autónoma tienen dificultad para recuperarse de la hipoglicemia inducida por insulina (1, 21).

Normalmente en una hipoglicemia inducida por insulina, se liberan las hormonas contra-reguladoras: Adrenalina, noradrenalina, glucagon y hormona del crecimiento (GH). El glucagon es el principal regulador de la glucosa en la hipoglicemia inducida por insulina, pero cuando la secreción de éste se encuentra menoscabada, son los mecanismos adrenérgicos los que se hacen críticos en la hipoglicemia inducida por insulina, aquí la GH tiene muy poca importancia (22, 23).

Maher et. al. (24), confirman la disminución de glucagon en respuesta a la hipoglicemia en diabéticos insulinodependientes sin neuropatía autonómica, y ausencia de dicha secreción en diabéticos con neuropatía autonómica.

La falta de secreción de glucagon por hipoglicemia inducida por insulina, es evidente de lesión parasimpática, ya que el control de secreción de ésta hormona está mediado por el vago (25).

También cuando está involucrado el vago, hay aumento de la frecuencia cardíaca y el paciente mantiene taquicardia permanente que no responde a ninguna medicación; también hay ausencia de la arritmia sinusal respiratoria (19) manteniendo frecuencia cardíaca fija que no varía con los movimientos respiratorios.

En conclusión parece que en la actualidad se orienta más hacia el uso de insulina para el control de la diabetes Mellitus, para prevenir en parte la aparición de neuropatía.

El control de la glicemia no nos mejora las alteraciones sensoriales, pero sí nos previene la aparición de las alteraciones motoras.

No tenemos ningún tratamiento efectivo para la neuropatía diabética.

No tenemos estudios comparativos longitudinales a largo plazo acerca del uso de insulina e hipoglicemiantes orales y la presencia o empeoramiento de la neuropatía diabética.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Hilsted J.: Pathophysiology in diabetic autonomic neuropathy cardiovascular, hormonal, and metabolic studies. *New York State J. Med.* May; 892-903; 1982.
- 2.- Hilsted J. Jensen Sb: A simple test for autonomic Neuropathy in juvenil diabetes. *Acta Med. Scand.* 205:385-87, 1979.
- 3.- Sharpey-Shafer EP, et al. Abscent circulatory reflexes in Diabetes Neuritis. *LANCET* 1:559-562; 1960.
- 4.- Clarke BF; Ewing DJ.- Cardiovascular reflex test: In natural history of diabetic autonomic neuropathy. *New York State J. Med.* May. 903-908; 1982.
- 5.- Jakobsen J.- Early and preventable changes of peripheral nerve structure and function in insulin-deficient diabética rats. *J. Neurol Neurosurg., psychiat.* 42:509-18;1979.
- 6.- Frasar DM; et al.- Peripheral and autonomic nerve function in newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes* 26:546-50; 1977.
- 7.- Norton S, et al.- Metabolism of peripheral nerve myelin in experimental diabetes. *J. Clin. Invest.* 55(5): 1049-56; 1975.
- 8.- Gabbay KH. The sorbitol pathway and the complications of diabetes. *N. Engl. J. Med.* 288(16): 831-36 1973.
- 9.- Salway JB, et al. Effects of myo-inositol on peripheral nerve functin in diabetes. *LANCET* 2(8103): 1282-4; 1978.
10. Servo C, et al,- Cerebrospinal fluid sorbitol and myo-inositol in diabetic polyneuropathy. *Acta Med. Scand* 202(4):301-4;1977.
11. Culebras A; Alio J, et al. Effect of an ald ose-reducíase inhibitor on diabetic peripheral neuropathy. *Arch. Neurol* 38:133-4; 1981.
12. Reznik RH; et al. Plasma myo-inositol concentrations in uremic neuropathy. *LANCET* 1(8013): 675-6, 1976.
13. Graf RJ; et al. Nerve conduction anormalities in untreated maturity oncet diabetes: Relaüon to levéis of fasting plasma glucosa and glycosylated hemoglobin. *Ann. Intern Med.* 90:298-303; 1979.
14. Clemente R, et al.- Dietary myo-inositol intake and peripheral nerve function in diabetic neuropathy. *Metabolism* 28:477-83; 1979.
15. Raff MC, et al. Ischemic mononeuropathy multiplex associated with diabetes Mellitus. *Arch. Neurol.* 18:487-99; 1968.
16. Cryer PE, et al. Plasma catecolamines en diabetes. The syndromes of hypoadrenergic and hyperadrenergic postura! hypotension. *Am. J. Med.* 64:407-16; 1978,
17. Leveston SA, et al. Cholinergic stimulation of norepinephrine release in man: Evidence of a sympatetic postganglionic axonal lesión in diabetic adrenergic neuropathy. *J. Clin. Invest* 64: 374-80; 1979.
18. Christensen NJ. Plasma catecolamines in long term diabéticos with and without neuropathy and hypophysectomized subjets. *J. Clin. Invest.* 51:779-87; 1972.
19. Lloyd RH, et al. Defective innervation of heart in diabetic autonomic neuropathy. *Br. Med. J.* 3:15-17; 1975.
20. Ellemberg M. Diabetic Neuropathy: Clinical aspeets. *Metabolism* 25:1627-1655; 1976.
21. Benson JW, et al. Glucagon and catecholamines secretion during hypoglycemia in normal and diabetic man. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 44:459-64; 1977.
22. Rizza et al. Role of glucagon, catecholamines and growth hormone in human glucose counterregulation Effects of somatostatine and combined alfa and beta adrenergic blockade on plasma glucose recovery and glucose flux rates after insufin-induced hypoglycemia. *J. Clin Invest* 64:62-71; 1979.
23. Clarke WL, et al. Adrenergic mechanisms in recovery from hypoglycemia. *Am. J. Physiol* 236(2): E147-152; 1979.
24. Maher et al. Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 26:196-200; 1977.
25. Bloom SR, et al. Vagal conrol of glucagon release in man. *LANCET* 2(7880):546-49; 1974.