

## LA NEUROPATIA DIABETICA

### CONSIDERACIONES CLINICAS Y NEUROPATHOLOGICAS

Dr. Tulio E. Bertorini (\*)  
Dr. Daniel Jacome R. (\*\*)

(\*) Residente de Neurología, Georgetown University, Residente anexo en la División Neuromuscular, Departamento de Neurología, Massachusetts General Hospital, Boston, Mass.

(\*\*) Médico Cirujano de la Universidad Javeriana, Bogotá Colombia. Residente de Neurología, Georgetown University, Residente anexo en Neuropatología. Armed Forces Institute of Pathology, Walter Read Army Medical Center, Washington, D.C., U.S.A.

La Diabetes Mellitus es una enfermedad muy común; así por ejemplo se considera que en los Estados Unidos existen 3 millones de personas que la sufren(1). Es conocida desde tiempos muy remotos ya que los Papiros de Ebers la mencionan 3,500 años antes de Cristo(2).

Una de las complicaciones de esta enfermedad es la neuropatía periférica que aparentemente es también muy frecuente, pero en cuyo caso su prevalencia no está debidamente definida. Algunos(2) consideran que el 50% de los diabéticos pueden tener síntomas sensitivos. Piriat(3) estudió 1,175 diabéticos y encontró signos clínicos de neuropatía en un 20%; sin embargo, los hallazgos electrofisiológicos(4,5,6,7), demuestran que en general los diabéticos tienen la velocidad de conducción nerviosa disminuída, en relación a la población normal(8).

Nosotros creemos que si bien es cierto que los diabéticos están predispuestos a desarrollar neuropatías, el porcentaje que la presenta es difícil de determinar y depende de los métodos de estudio y la población seleccionada.

Las neuropatías han sido clasificadas en diferentes formas clínicas y frecuentemente la literatura se torna confusa al respecto(9); es por eso que hemos querido hacer la presente revisión con el fin de ayudar al médico general a reconocerlas, definir las y tratarlas, teniendo en cuenta que a veces las separaciones son artificiales y se deben a diferentes manifestaciones de un mismo proceso.

## A Clasificación.

### 1. Polineuropatía simétrica distal, predominantemente sensorial o sensorimotora

Esta es la forma más frecuente(3); los síntomas son generalmente insidiosos y se presentan en diabéticos crónicos; son parestesias, sensación de quemazón en los pies, adormecimiento y a veces calambre. El examen físico generalmente revela disminución de la sensibilidad vibratoria e hipoestesia en forma de "guantes" y "medias", razón por la que ha sido llamada anestesia dolorosa. Los reflejos aquiliaños están disminuídos o ausentes y puede haber debilidad distal, que a veces predomina sobre los signos sensitivos(10) . . . . .

Uno de los diagnósticos diferenciales más frecuentes es la neuropatía arterioesclerótica, tal es así que Plum(11) clasifica esta forma en: "Neuropatía periférica acompañada de arterioesclerosis severa en los diabéticos", sugiriendo que el trastorno vascular es la causa de ella, con lo cual están en desacuerdo diversos autores(3,9). Nosotros hemos encontrado con relativa frecuencia jóvenes diabéticos con signos de neuropatía y sin evidente arterioesclerosis. Otras causas de neuropatía periférica deben también ser descartadas, como son la neuropatía urémica, la deficiencia de tiamina, etc.

Los estudios de electromiografía generalmente revelan signos de denervación y la velocidad de conducción nerviosa está disminuída(4,5,6,7,12,13), el líquido céfalo-raquídeo puede mostrar ligero incremento de las proteínas.

El tratamiento debe ser conservador dirigido principalmente a corregir o prevenir el "pie caído"; y en cuanto al síndrome doloroso, debemos mencionar que Ellenberg(14) considera que éste es de corta duración(3 a 18 meses), habiendo obtenido buenos resultados con difenilhidantoína en los casos refractarios, hallazgos que no han sido debidamente corroborados por otros.

Aún existe controversia en cuanto a la evolución de la neuropatía con relación al control de la diabetes; así, Gregersen(15) encontró que la velocidad de conducción nerviosa mejora con el tratamiento, y Gabbay(16) demostró en ratas convertidas en "diabéticas" con estreptozotocina, que la disminución de la velocidad de conducción nerviosa mejora con insulina. Ellenberg(17) sin embargo, cree que no existe una buena relación entre la presentación de la neuropatía y el control de la diabetes.

A nuestro entender aún no ha habido un buen estudio proyectivo que sirva para dilucidar este problema.

## 2. Neuropatía asimétrica, predominantemente motora, Mononeuritis y Mononeuritis Múltiples

Esta forma tiene generalmente un inicio agudo, afectando mayormente a personas de edad madura, siendo a veces la primera manifestación de la diabetes. Usualmente se presenta con atrofia y debilidad de la musculatura proximal, muchas veces en forma asimétrica y con pocos síntomas sensitivos. Si los músculos de la región anterolateral de las piernas están comprometidos, se manifiesta como el síndrome del "compartimento anterior", y cuando afecta bilateralmente la musculatura posterior, adquiere la forma de la "paraplejía diabética de Charcot". Otras veces simula una radiculopatía de las extremidades superiores con la que puede confundirse<sup>(18)</sup>.

Puede manifestarse en un solo nervio. ("Mononeuropatía diabética"), también de inicio agudo, precedida de dolor y de cualquier localización, pero característicamente en el femoral, en cuyo caso debe descartarse la posibilidad de un tumor retroperitoneal o inguinal<sup>(19)</sup>.

Los diabéticos están también más expuestos a las llamadas neuropatías de entrapamiento como el "síndrome del túnel carpal"<sup>(4)</sup>.

Cuando la neuropatía diabética se presenta en forma aguda en los nervios de la musculatura ocular, recibe el nombre de "oftalmoplejía diabética"<sup>(20)</sup>; casi siempre va precedida de dolor en la distribución de la rama oftálmica del trigémino. La parálisis puede afectar cualquiera de los nervios oculares, e incluso otros pares craneales, siendo más frecuente el oculomotor, aunque sin mostrar trastornos pupilares<sup>(21)</sup>. El diagnóstico diferencial debe incluir la Miastenia Gravis y la presencia de un aneurisma intracraneal<sup>(22)</sup>. En general las mononeuritis y mononeuritis múltiples de los diabéticos deben diferenciarse de otras enfermedades del colágeno y también algunas hernias del núcleo pulposo<sup>(23)</sup>.

neralmente bueno, y el tratamiento debe ser conservador.

## 3. Amiotrofia Diabética.

Garland y Taverner<sup>(24)</sup> describieron en 1953, un síndrome consistente en debilidad muscular proximal, mayormente asimétrica, con marcada atrofia y pérdida de peso.

Ellos también encontraron signos piramidales y aumento de las proteínas del líquido céfalo-raquídeo, y concluyeron que ésta era una mielopatía (enfermedad de la médula espinal) diabética. En 1955 Garland<sup>(25)</sup> presentó otros 7 pacientes y decidió usar el término de "Amiotrofia diabética" (atrofia muscular diabética), por ser más descriptivo y porque la evidencia de que ésta era una mielopatía no era muy clara; los signos de Babinski no eran tan frecuentes y el líquido céfalo-raquídeo podría ser normal. Desde entonces se ha escrito mucho al respecto<sup>(2,26)</sup>, y aunque el lugar del proceso patológico no está definido, muy pocos autores piensan que ésta es una mielopatía; y el mismo Garland<sup>(2)</sup> considera ahora que ésta podría ser una forma de mononeuritis multiplex o radiculopatía. Aunque todavía la consideran como entidad definida aún reconociendo que la presencia del signo de Babinski es muy rara, al igual que la de los signos sensitivos. Sin embargo, a veces la amiotrofia se superpone a una neuropatía simétrica<sup>(26)</sup>.

Con el electromiograma se encuentra evidencia de denervación sin cambios "miofáticos", lo que es corroborado por los hallazgos patológicos<sup>(24)</sup>.

En resumen nosotros creemos que existe poca diferencia entre este síndrome y el de la mononeuritis multiplex, excepto quizás en que la amiotrofia es generalmente proximal y sin trastornos sensitivos. El pronóstico es también bueno y parece estar relacionado con un buen control de la diabetes.

#### 4. Neuropatía Predominantemente Autonómica

Muchas veces los síntomas y signos de la neuropatía diabética se presentan mayormente en el sistema nervioso autonómico; es así como muchos diabéticos pueden presentar trastornos pupilares(27), incluso en la forma de la pupila de Argyll-Robertson; presentan algunos pacientes otros signos muy similares a la Tabes Dorsalis (28), como marcada pérdida de la sensibilidad vibratoria, dolores abdominales y malfunción de la vejiga y a los que se les ha dado en llamar "pseudotabes diabética", demostrándose incluso cambios patológicos en las raíces posteriores y columna dorsal (29,30).

También algunos diabéticos tienen malestar epigástrico con pobre digestión de los alimentos y regurgitación, debido a un tardío vaciamiento del estómago, síndrome conocido como "gastroparesis diabetorum", en el que con la cineradiografía se ha encontrado peristalsis anormal del esófago(31); como es de suponer este tipo de complicación predispone a un pobre control de la diabetes. Estando el tratamiento dirigido a una dieta consistente en comidas pequeñas y frecuentes, en vez de las tres comidas diarias; los anticolinérgicos y antiácidos pueden a veces también ser beneficiosos, aunque teóricamente los primeros pueden contribuir a la retención gástrica. La llamada "enteropatía diabética" es también una complicación que puede manifestarse como "diarrea diabética", la cual es intermitente, mayormente nocturna y está asociada con incontinencia fecal(32,33). Habiéndose encontrado que estos pacientes tienen una mayor proliferación de bacterias en cultivos intestinales(34) el tratamiento antibiótico puede ser beneficioso. Otras veces los diabéticos presentan un síndrome de malabsorción típico que es imposible de diferenciar del Sprue no tropical y puede que sea una presentación coincidente de las enfermedades.(35).

Las complicaciones urinarias no son raras en esta enfermedad, pudiendo ser pro-

ducidas por la "vejiga neurogénica"(36), que se manifiesta por retención urinaria y sensación de vaciamiento incompleto encontrándose con el cistómetrograma una vejiga grande e hipotónica con una curva larga y baja. Las infecciones urinarias son frecuentes, pudiendo producir pneumaturia debido a la fermentación del azúcar urinario por las bacterias. La terapia consiste en el uso de drogas colinérgicas y antibióticos enseñando al paciente a orinar cada 3 horas ayudado de presión manual. El tratamiento quirúrgico se puede hacer con resección del cuello vesical, habiéndose usado marca pasos en forma experimental.(37).

La "impotencia" es otra manifestación probablemente debida a daño de las fibras colinérgicas, y mientras algunos estudios niegan la evidencia de trastornos hormonales(38), otros le adjudican un rol preponderante(39). En algunos casos la impotencia es debida a la "eyaculación retrógrada(40). Esta es causada por una disfunción autonómica que produce un cierre incompleto del esfínter vesical durante el coito, es decir que estos pacientes llegan a tener orgasmo, pero no emiten la esperma ya que ésta va hacia vejiga.

"La artropatía neurogénica" es otra complicación que puede incluso presentarse como la típica articulación de Charcot(41,42), pero las articulaciones tarso-metatarso-falángicas, están comprometidas más frecuentemente, a diferencia de tabes con manifestaciones en las rodillas. El comienzo es insidioso y se postula que se produce con la pérdida de sensibilidad en la articulación, la cual al estar expuesta a continuos pequeños traumatismos, se daña por no tener los mecanismos reflejos protectores(43,44).

Las deformidades de los pies causadas por las neuropatías pueden producir áreas de presión anormales, que en la piel sin sensibilidad predisponen al desarrollo de úlceras llamadas "úlceras neurotróficas"(14). Otra complicación, muy frecuente es la llamada "hipotensión ortostática", que es debida a la pérdida del tono vascular produciendo muchas veces síncope, debido a

un pobre flujo cerebral. El tratamiento más común es a base de efedrina y últimamente se está usando la 9-alfa-fluor-hidroclorona en los casos refractarios. En algunos pacientes se han obtenido resultados dramáticos con la vestimenta de antigравidad de la aeronáutica(14).

Por último debemos mencionar otra manifestación o síntoma que es la "anhidrosis diabética", caracterizada por una pérdida de sudoración en algunas zonas del cuerpo, usualmente en las extremidades inferiores, y en algunos pacientes incremento de la sudoración en las áreas no afectadas (torso)(45).

## B. Hallazgos Neuropatológicos

Uno de los hallazgos más frecuentes en la neuropatía diabética simétrica distal es el de la demielinización segmentaria, que ha sido muy bien demostrada por Thomas y Lascelles con la técnica del Tetróxido de Sodio(46,47): estableciendo que la relación entre el diámetro y la distancia entre los nudos Ranvier de las fibras nerviosas era muy irregular, a diferencia de la relación lineal que existe en personas normales, sugirieron la presencia de demielinización y remielinización en los nervios de los diabéticos(47,48,49). Aunque también encontraron cambios en los axones e incluso degeneración walleriana, consideraron que el trastorno de la mielina era predominante.

Otros autores consideran que la degeneración axonal es el problema fundamental(30), aunque ésta siempre se encontró en fibras mielinizadas; se demostró también degeneración y vacuolización de las neuronas motoras y los ganglios de las raíces posteriores.

Otro cambio patológico frecuente es el de la presencia de fibrosis intersticial y engrosamiento vascular(50). Recientemente Dyck y colaboradores(51) encontraron que la demielinización segmentaria de la neuropatía urémica era secundaria a trastornos axonales, a diferencia de otras enfermedades en las que el proceso afecta primariamente la mielina (síndrome de Guillain-

Barré, enfermedad de Charcot-Marie Tooth, etc.). Se postuló que la neuropatía urémica era debida a una "muerte distal" de las fibras nerviosas, secundaria a trastornos metabólicos de la neurona ("dying back").

Nosotros no hemos encontrado un estudio similar en los diabéticos aunque debemos recordar que Olson(52) demostró que en esta enfermedad la demielinización de los nervios era predominantemente distal a diferencia de las otras neuropatías antes señaladas, en que la distribución del proceso es en toda la fibra nerviosa. Son estos hallazgos los que nos hacen pensar que existe un trastorno similar al de la uremia, sobre todo si recordamos que la velocidad de conducción nerviosa en ambas enfermedades no se encuentra tan disminuída, como en las enfermedades primarias de la mielina(5, 53). Quedan, sin embargo, muchas preguntas sin responder, aunque actualmente la mayoría de los autores se inclinan a pensar que las neuropatías diabéticas afectan primariamente las células de Schwann y la mielina, lo que parece corroborarse en los estudios experimentales (vide infra).

En cuanto a la mononeuritis múltiple, es frecuente encontrar engrosamiento vascular e incluso infartos nerviosos(54). Dreyfus y colaboradores(21) encontraron en un paciente, que murió luego de presentar oftalmoplejía diabética, cambios compatibles con isquemia de los nervios oculares pero sin demostrar el vaso ocluído. Todo hace suponer, sin embargo, que esta modalidad es debida a trastornos vasculares. La amiotrofia diabética parece tener la misma causa(54,55), y es evidente que los músculos demuestran claramente signos de denervación sin cambios "miopáticos"; aunque Locke sólo encontró algunas fibras atroficas diseminadas, sin formar grupos (56), lo que no niega, a nuestro entender, su origen "neuropático". En las neuropatías autonómicas la patología es la misma que en la forma simétrica distal, quizá con un mayor trastorno de los nervios vegetativos.

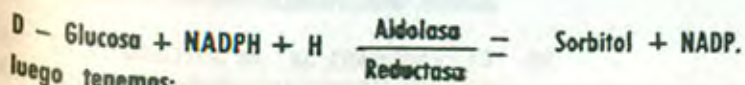
### C. Etiología

Si como hemos señalado la causa más probable de las mononeuritis multiplex es vascular, no podemos decir lo mismo de las neuropatías simétricas, ya que existen serias controversias al respecto; y aunque en ellas se pueden encontrar daños vasculares a los que algunos<sup>(50)</sup> señalan como factor etiológico fundamental, la posibilidad de un trastorno metabólico de los nervios y su vaina de mielina, es muy atractiva. Así, se han encontrado anomalías en el metabolismo lípido<sup>(57,58)</sup> y de los hidratos de carbono<sup>(16)</sup>.

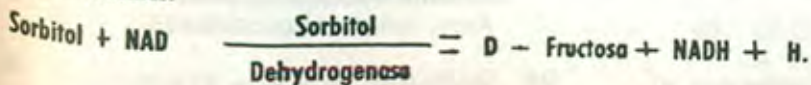
Gabbay<sup>(16)</sup> ha encontrado que las ratas diabéticas que tienen disminuída la velocidad de conducción nerviosa, mejoran con insulina; y de acuerdo con algunos autores<sup>(15)</sup> lo mismo pasa en humanos.

Es sabido que los tejidos que usualmente presentan las complicaciones de la Diabetes (nervio, retina, vasos, riñón, cristalino) son libremente permeables a la glucosa y no requieren insulina. Otros tejidos, como el músculo, sí la requieren.

Se halló que la vía metabólica del sorbitol existe en muchos tejidos; esta vía convierte a la glucosa en sorbitol y fructosa, los cuales una vez formados cruzan pobremente las membranas celulares y son encontrados en concentraciones altas en personas con galactosemia y diabetes, produciendo un aumento de la osmolaridad y edema, concomitantes con el desarrollo de cataratas y destrucción de las células de Schwan donde se encuentra la enzima aldolasa-reductasa, que convierte glucosa en sorbitol, así



luego tenemos:



Es fácil suponer que en los diabéticos existe una anomalía metabólica que deriva glucosa hacia la vía del sorbitol.

Esta es una teoría muy llamativa pero que aún deja muchos interrogantes y necesita estudios confirmatorios, especialmente en humanos.

Esperamos que en un futuro no lejano podamos tener una más clara apreciación de la etiología y quizá del tratamiento de las neuropatías diabéticas.

## BIBLIOGRAFIA

1. BRUYN, G.W. and GARLAND, H.  
Neuropathies of endocrine origin in: Diseases of nerves, Part 2.  
Handbook of Clinical Neurology.  
North Holland Publishing Co, Amsterdam, Holanda.
2. GARLAND, H.:  
Neurological Complications of Diabetes Mellitus; Clinical aspects,  
Proc Roy Soc Med 53:137,1960
3. PIRIART J.:  
Diabetic Neuropathy: a metabolic or a vascular disease?  
Diabetes 14:1,1965.
4. MULDER, D.:  
Diabetic neuropathies,  
G P. 2:113.1964.
5. LA MONTAGNE, et al:  
Electrophysiological Studies in Diabetic Neuropathy,  
J. Neurol & Neurosurg. sy. 33:442-452. 1970.
6. DOWNIE, A.W. et al:  
Sensory Nerve Conduction in Patients with Diabetes Mellitus and Controls.  
Neurology 11:876-882, 1961.
7. LAURENCE, D.G. et al:  
Motor Nerve Conduction Velocity in Diabetes.  
Arch Neurol. 5:483-489, 1961.
8. BERTORINI, T.E.:  
Velocidad de conducción Nerviosa en Peruanos Supuestamente Sanos.  
Tesis de Bachiller, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Lima-Perú. 1970.
9. COLBY, A.O.:  
Neurologic disorders of Diabetes Mellitus  
Diabetes. 14:424-429. 516-525, 1965.
10. SULLIVAN, J.:  
The Neuropathies of Diabetes.  
Neurology 8:243-249,1958.
11. PLUM, F.  
Diabetes, The Neurological complications of Diabetes Mellitus  
Chapter 41, pp602-620  
Harper and Row Publishers, U.S.A.
12. SKILLMAN, T.G. et al:  
Motor Nerve conduction velocity in Diabetes Mellitus  
Diabetes 10:46-51 1961
13. KRAFT, G.H. et al:  
Follow up Study of Motor Nerve Conduction Velocity in Patients with Diabetes Mellitus.  
Arch. Phys. Med. 51:207-209.1970
14. ELLEMBERG, M.:  
Treatment of Diabetic Neuropathy,  
Mod. Trament 2:44,1967.
15. GREGERSEN, G.  
Variations in Motor conduction Velocity by acute changes of metabolic State in diabetic patients.  
Diabetologia 4:27 -277,1968.
16. GABBAY, K.  
The Sorbitol Pathway and the complications of Diabetes.  
N.E.J.M. 288:831,1971.
17. ELLEMBERG, M.:  
Diabetic Neuropathy,  
Considerations of factors in onset,  
Ann. Int. Med., 52:1067,1960
18. ELLEMBERG, M.:  
Diabetic Neuropathy in the upper extremities.  
J. Mount Sinai Hospital. 35:134,1968.
19. CALVERLEY, J.R. et al:  
Femoral Neuropathy.  
Neurology. 10:963-967.1960.
20. JONES, H.:  
Ocular nerve palsies with headaches in Diabetes Mellitus.  
Diabetes 5:128,1956.
21. DREYFUS, p. et al:  
Diabetic Ophthalmoplegia  
Arch. Neurol. Psych. 77:337-349,1957.
22. WILFE, E.S.:  
Cranial Neuropathy in Diabetes Mellitus, a problem in Differential Diagnosis.  
J. Med. Soc. New Jer. 66:75.1969.
23. ELLEMBERG, M.  
Diabetic Neuropathy; Pitfalls in Diagnosis.  
Arch. Int. Med. 100:906.1957.
24. GARLAND, H. et al:  
Diabetic Myelopathy.  
Brit. Med. J. 1:1405-1408.1953.
25. GARLAND, H.:  
Diabetic Amyotrophy.  
British Medical Journal  
26:1287,1955.

26. HAMILTON, C.R. et al:  
Diabetic Amyotrophy, clinical and electromyographic studies in six patients,  
*Amer. J. Med. Sci.* 256:81-90, 1968.
27. FRIEDMAN, S. et al:  
Pupillary abnormalities in Diabetic Neuropathy  
*Ann. Int. Med.* 67:977-983, 1967.
28. APPELMAN, D.H.:  
The Pseudotabes Syndrome in Diabetes.  
*J. Amer. Geriat. Soc.* 12:602-606, 1964.
29. BUNTING, J.J.:  
Diabetic Dorsal Sclerosis of the Spinal cord.  
*Dis. Nerv. Syst.* 12:245-47, 1951.
30. GRÜNBAUM, P.C. et al:  
Pathologic observations on six cases of Diabetic neuropathy.  
*Brain*, 87: part 2, 1964.
31. MANDELSTEN, CH. et al:  
The swallowing disorder in patients with diabetic neuropathy.  
*Gastroenterology* 56:1-12, 1969.
32. BARGEN, J.A. et al:  
The "diarrhea of diabetes" and Steatorrhea of Pancreatic Insufficiency.  
*Proc. Mayo Clinic* 11:737-742, 1936.
33. BRANDON, H.  
Autonomic Nervous system in diabetic neuropathy with emphasis upon diarrhea as a manifestation.  
*Amer. J. Med.* 17:866, 1954.
34. GOLDSTEIN, F. et al:  
Diabetic Diarrhea and steatorrhea, microbiologic and clinical observations.  
*Ann. Int. Med.* 72:215, 1970.
35. ELLEMBERG, M.  
Diabetic Enteropathy.  
*Amer. J. Gastroent.* 40:269, 1963.
36. BARTLEY, O. et al:  
Neurogenic disorders of the bladder in Diabetes Mellitus; a clinical - roetgenological investigation.  
*Acta Med. Scand.* 180:187-198, 1966.
37. ELLEMBERG, M.  
Diabetic neurogenic vesical disfunction  
*Arch. Int. Med.* 117:348, 1966.
38. FAERMAN, O. et al:  
Impotence and Diabetes Mellitus, studies on androgen function in diabetic males.  
*Diabetes* 21:23-30, 1972.
39. SCHOFFLING, K. et al:  
Disorders of sexual function in male diabetics.  
*Diabetes* 12:519, 1963.
40. ELLEMBERG, M. et al:  
Retrograde ejaculation in diabetic neuropathy.  
*Ann. Int. Med.* 65:1237-1246, 1966.
41. BAYLEY, C.C. et al:  
Neuropathic foot lesions in Diabetes Mellitus.  
*N.E.J.M.* 236:397, 1947.
42. MARTIN, M.M.:  
Charcot joints in Diabetes Mellitus.  
*Proc Roy. Soc. Med.* 45:503-504, 1952.
43. FELDMAN, M. et al:  
Multiple neuropathy joints, including the wrist in a patient with Diabetes Mellitus.  
*J.A.M.A.* 209:1960, 1969.
44. SINHA, S. et al:  
Neuroarthropathy, Charcot joint in Diabetes Mellitus, review of 101 cases.  
*Medicine* 51:191-201, 1972.
45. GOODMAN, J.:  
Diabetic Anhydrosis.  
*Amer. J. Med.* 41:831-35, 1966.
46. THOMAS, P.K. et al:  
Schwan cell abnormalities un Diabetic Neuropathy.  
*Lancet.* 1355, 1965.
47. THOMAS, P.K. et al:  
Pathology of Diabetic Neuropathy.  
*Quart. Med. J.* 35:489-502, 1966.
48. LASCELLES, G. et al:  
Changes due to age in internodal length in the sural nerve in man.  
*J. Neurol., Neurosurg Psychiat.* 29:40, 1966.
49. CHOPRA, J.S. et al:  
The pathogenesis of sural nerve changes in Diabetes Mellitus.  
*Brain* 92:391, 1969.
50. FAGERBERG, S.E.:  
Diabetic Neuropathy, a clinical and histological study on the significance of Vascular affections.  
*Acta. Med. Scand. Suppl.* 345:5-80, 1959.
51. DICK, P.J. et al:  
Segmental demyelination secondary to axonal degeneration in uremic Neuropathy.  
*Mayo Clinic Proc* 46:400, 1971.
52. OLSSON, Y. et al:  
A Pathoanatomical study System in Diabetes of early onset and long durations.  
*Path. Europ. Bull.* 3:62-79, 1968.
53. DICK, P.J. et al:  
Lower Motor an primary sensory neuron diseases with Peroneal Muscular atrophy, 1-Neurologic, Genetic an electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies.



54. RAFF, M. et al:  
Ischaemic Mono neuropathy Multiplex  
Arch. Neur. 18:487.1968.
55. BÑPPDWPRTJ, J. et al:  
Diabetic Amyotrophy, ligh and EM investiga-  
tion  
Diabetes 16:181-90,1967.
56. LOCKE, S. et al:  
Diabetic Amyotrophy.  
Amer. J. Med. 34:775.1963.
57. ELIASSOW,S.G. et al:  
Colesterol an Fatty acids synthesis in diabetic  
nerve and spinal cord.  
Neurology 10:143-147,1960.
58. ELIASSON S.G.:  
Lipid synthesis in peripheral nerves from  
Alloxan Diabetic rats.  
Lipids 1:237-240,1966.