

HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE
ANTONIO LUACES IRAOLA
CIEGO DE AVILA

Neuropatía Diabética. Etiopatogenia y clasificación.

Carlos Manuel Hernández Cañete (1), Maria Elena Sánchez Montiel (2).

RESUMEN

Objetivos: Hacer una revisión, de la etiopatogenia, clasificación, cuadro clínico y tratamiento de esta enfermedad. **Desarrollo:** Se realiza una revisión bibliográfica de la epidemiología destacando su frecuencia en diabéticos y la etiopatogenia avalada por varias teorías, tanto metabólicas, como vasculares, además de las más modernas de crecimiento neural. Se discute la clasificación actual de las neuropatías periféricas y la sintomatología de las mismas de acuerdo a las fibras que afecta. **Conclusiones:** Se realiza una revisión de la neuropatía diabética, su epidemiología, su etiopatogenia, clasificación, y cuadro clínico. Se destaca la importancia de esta enfermedad en el desarrollo de las úlceras plantares.

Palabras claves: NEUROPATÍA, DIABETES, ETIOPATOGENIA.

1. Especialista de segundo grado en angiología y cirugía vascular. Miembro agregado de la Asociación de Cirujanos de Habla Hispana. Profesor Auxiliar..
2. Técnica en Laboratorio Clínico .

INTRODUCCION

La neuropatía diabética es el factor primario y principal en el desarrollo de las úlceras plantares, el 15 % de los diabéticos padecen de úlceras plantares y hasta el 60% de los diabéticos padecen de neuropatía diabética; incluso hay autores que plantean que la diabetes se puede presentar con síntomas de neuropatía diabética, estos datos son más que elocuentes en la importancia que tiene el estudio de la polineuropatía diabética. El poder dominar y conocer esta enfermedad es sumamente importante para nuestros médicos, para poder valorar la alta frecuencia en nuestro medio y con ello estar en condiciones de establecer parámetros de educación y tratamiento con el objetivo de disminuir la alta frecuencia de mal perforante plantar y amputaciones que se realizan por esta enfermedad.

Se hace imprescindible el conocimiento de esta enfermedad y los cuidados a tener para con ello prevenir los graves resultados a los cuales puede llevar.

Nuestros propósitos van encaminados a evitar las terribles consecuencias de desconocer lo grave de esta enfermedad y encaminar nuestros objetivos a disminuir la alta tasa de discapacitados por diabéticos con neuropatía.

DESARROLLO

La neuropatía constituye el factor primario más importante en la aparición de úlceras plantares(1). Se señala que la neuropatía es el fundamental y mas frecuente factor asociado y responsable en la aparición de estas (2-7).

Incidencia de la neuropatía en los diabéticos.

Autores	Frecuencia	País
Ramani A	40%	India (8)
Zorrilla Hdez	50%	México (9)
Boulton AJ	42%	USA(10)
Mark P	60-70%	USA (11)
Green MF	50%	USA (12)

Este porcentaje de frecuencia depende del tiempo de evolución de la diabetes, estos trabajos se refieren a más de veinte años de diabéticos. Al diagnosticarse la diabetes sólo un ocho por ciento aproximadamente padece de neuropatía, y esta se incrementa a partir de los diez años de ser diabético.

Etiopatogenia

1. Factores metabólicos.

Glicosilación de las proteínas y lípidos

Incremento de la actividad de la vía de los polioles y alteración funcional de la ATPasa de Na^+ / K^+

Alteraciones hemodinámicas

Estrés oxidativo

1. Factores vasculares

Hemorreológicos

Isquémicos

2. Otros factores

Factor de crecimiento neural

Factores genéticos

Autoinmunidad

Metabólicos

Glicosilación de las proteínas y lípidos.

La formación de productos de glicosilación avanzada es un importante promotor de la aparición de complicaciones microvasculares. Este proceso no enzimático conduce a la asociación de azúcares reductores (glucosa, fructuosa o galactosa) con grupos amino libres de proteínas, lípidos o ácidos nucleicos para formar de manera reversible productos como bases de Schiff y ketamínicos o productos

de Amadori a través de la vía metabólica, con acumulación de productos de glicooxidación. Estos productos siguen reordenamiento químico y a través de reacciones de deshidratación, fragmentación y entrecruzamiento producen productos de glicosilación avanzada irreversibles que se depositan en tejidos periféricos, incluidos los sistemas nerviosos central y periférico. Muchas enfermedades como el Alzheimer, Parkinson, Esclerosis lateral amiotrófica, son producidas por procesos similares. En el diabético luego de la formación de productos de glicosilación de avanzada, la mielina se modifica en este proceso y es identificada por macrófagos “carroñeros” que se unen a receptores específicos de productos de glicosilación avanzada, y esto parece provocar demielinización segmentaria a través de la digestión de proteínas de mielina.

La glicosilación afecta también a proteínas del citoesqueleto axonal, como tubulina, neurofilamentos y actina, que una vez alteradas enlentecen la conducción axonal y produce atrofia y degeneración axonal. Otro ejemplo es la glicosilación en lamina, fenómeno que provoca pérdida de la capacidad de regeneración de fibras nerviosas.

La vía de los polioles y la ATPasa de Na^+/K^+ .

La aldosa reductasa pertenece a una familia de enzimas reductoras de aldehídos, con una amplia especificidad de sustrato. En condiciones fisiológicas, la glucosa es convertida en glucosa-6-fosfato por la enzima hexoquinasa. En presencia de un exceso de glucosa, se produce una saturación de la hexoquinasa, por lo cual la enzima aldosa reductasa convierte la glucosa en sorbitol y posteriormente en fructosa, por acción de la sorbitol deshidrogenasa. El resultado final de la activación de esta vía como decíamos anteriormente, es la producción de sorbitol y fructosa, con depleción compensatoria de otros osmolitos como mio-inositol y taurina. La hiperglicemia y la acumulación del sorbitol intracelular producen depleción de mioinositol, los cuales son miembros de una familia de osmolitos orgánicos intracelulares, cuya concentración es regulada en respuesta al flujo osmótico extracelular. Estudios experimentales confirman que la exposición de células a un ambiente hiperosmolar provoca un incremento significativo en el sorbitol intracelular y reduce la concentración de mioinositol. La depleción del mio-inositol está asociada con alteraciones del potencial de membrana celular y obedece a perturbaciones del metabolismo fosfoinositídico, responsable a su vez de la reducción concomitante de la actividad de la ATPasa de Na^+/K^+ que explica en parte las alteraciones tempranas de velocidad de conducción nerviosa. Esto ocurre con la participación de un segundo mensajero, la proteinquinasa C. Ciertas isoformas de proteinquinasas han sido implicadas como mediadores de la disfunción vascular inducida por diabetes.

La actividad deficiente de la ATPasa de Na^+/K^+ se debe a la perturbación de la síntesis de óxido nítrico, seudohipoxia o deficiencia de prostaciclina.

La asociación de estrés oxidativo con la vía de los polioles y su activación resulta de la deficiencia de NADPH, que es utilizado en la interconversión de glucosa en sorbitol y fructuosa, y por lo tanto no puede estar disponible para su rol como cofactor en el reciclamiento de glutatión oxidado. Algo similar ocurre en la síntesis de óxido nítrico, por la deficiencia de sintetasa.

La pseudohipoxia es el incremento de la concentración de lactato con respecto a piruvato (lactato/piruvato mayor de 1) que es producido por la actividad de la enzima sorbitoldeshidrogenasa, la que forma parte de la vía de los polioles. El incremento del sorbitol daña los tejidos que necesitan insulina y en otros cuyo contenido intracelular de glucosa es semejante al plasma (córnea, retina, nervios periféricos, glomérulo renal y cerebro).

Alteraciones hemodinámicas y estrés oxidativo.

Muchas teorías han sido propuestas para relacionar la vía metabólica de los polioles con la aparición de isquemia vascular, y esto es posible a través del estrés oxidativo. Como se ha explicado, la acumulación de sorbitol se asocia a una variación del potencial redox intracelular que predispone la célula a daño por especies reactivas de oxígeno. Adicionalmente, la isquemia induce formación de especies reactivas de oxígeno, que a su vez exacerban la lesión a través de un mayor estrés oxidativo(13).

La reducción de volumen circulante está asociada con el incremento de la resistencia vascular, la disminución de PO₂ y perturbación de las características de la permeabilidad vascular

Vasculares.

Hemorreológico e Isquémicos.

La hiperglicemia mantenida provoca alteración reológica, que conlleva a aumento de la resistencia vascular endoneural, disminuyendo el flujo sanguíneo, produce oclusión de los vasos vasorum neuronal e hipoxia neural; además, en todos los diabéticos se ha demostrado incremento en la viscosidad plasmática y reducción en la deformidad eritrocitaria(14). Este aumento de la viscosidad plasmática producido por hiperadhesividad e hiperactividad de las plaquetas provoca la aparición de engrosamiento de la membrana capilar y alteraciones del endotelio vascular, con aparición de isquemia(15).

Además hay incremento de agua dentro del nervio en el comienzo del metabolismo de glucosa a sorbitol, lo que aumenta el volumen del nervio.

Se produce también lentitud del flujo anterógrado de los componentes axoplásmáticos. Este componente transporta las lipoproteínas necesarias para mantener y reconstruir el nervio.

Como el nervio está edematoso, es comprimido en cada una de las regiones anatómicas por donde va su trayecto; esta presión externa crea un incremento de presión intraneural y lo lleva a decrecer el flujo sanguíneo y provoca isquemia del nervio. A la larga, esta presión aumentada lleva a desmielinización y disminución en el transporte de lipoproteínas para su reconstrucción.

Adicionalmente, el avance del producto de glicosilación final, reduce el deslizamiento normal del nervio periférico. La no sujeción no enzimática de la glucosa al colágeno dentro del nervio y en el epineuro son las bases de disminución de la elasticidad. La combinación del decrecimiento de la elasticidad, combinado con los requerimientos fisiológicos de alargarse y deslizarse a través de las articulaciones, incrementa el estrés y la tensión del nervio; en esas áreas y el incremento de la tensión a lo largo del nervio decrece el flujo sanguíneo dentro del nervio.

Por otra parte, la circulación nerviosa periférica está compuesta por un sistema intrínseco de microvasos, orientados longitudinalmente en los fascículos endoneurales y un sistema extrínseco, compuesto por arterias largas nutritivas, arteriolas, vénulas y vasos epineurales. Se ha señalado, que los capilares endoneurales presentan alteraciones en el diámetro y la distancia intercapilar. Además, los microvasos endoneurales exhiben duplicación e incremento de la membrana basal, con proliferación de las células endoteliales. Estas alteraciones originan disminución del flujo y de la tensión de oxígeno en los microvasos, hallazgos comprobados en seres humanos y ratas diabéticas.

La disminución de la tensión de oxígeno endoneural del nervio sural ha sido observada también en diabéticos con polineuropatía diabética. Otros argumentos sobre la patogénesis hipóxica de la polineuropatía diabética, provienen de estudios experimentales que demuestran una reducción de la velocidad de conducción nerviosa en presencia de un ambiente hipoxémico.

Incluso hay autores que han llegado a plantear que la diabetes es una enfermedad vascular, ya que los trastornos funcionales del páncreas son debidos a dificultades de irrigación de dicho órgano(16).

Otros factores.

Factores de crecimiento nervioso: alteraciones de factores de crecimiento, déficit de síntesis, transporte axonal y/o actividad del factor de crecimiento neural y de otros factores locales de crecimiento.

La polineuropatía diabética sensorial y autonómica pudieran ser expresión de una disminución del tono neurotrópico a consecuencia de trastornos de la síntesis, secreción o respuesta de algunos factores neurotrópicos como el factor de crecimiento nervioso, imprescindibles para el desarrollo normal de neuronas y los axones. Se ha demostrado que la respuesta neurotrópica en presencia de hiperglicemia crónica muestra diversas alteraciones que afectan el funcionamiento neuroaxonal.

La polineuropatía diabética sensorial y autonómica pudieran ser expresión de una disminución del tono neurotrópico, a consecuencia de trastornos en la síntesis, secreción o respuesta de algunos factores neurotrópicos como el factor de crecimiento nervioso (FCN, CNTF y IGF-I) imprescindibles para el desarrollo normal de las neuronas y los axones. Se ha demostrado que la respuesta neurotrópica en presencia de hiperglicemia crónica muestra diversas alteraciones que afectan el funcionamiento neuroaxonal.

Alteraciones neurotrópicas en la diabetes experimental.

Disminución de los factores de crecimiento.

Disrupción del transporte retrógrado axonal de los FCN al cuerpo neuronal.

Afectación en los mecanismos de transducción de señales de respuesta a los FCN.

Alteraciones en la producción de factor de crecimiento neural por las células de Schwann.

Factores genéticos.

Se señala que el genotipo del Apo E es un factor de riesgo de neuropatía diabética equivalente a quince años extra de diabetes. Los pacientes con los genotipos Apo E $\frac{3}{4}$ $\frac{4}{4}$ tienen mayor posibilidades de padecer de neuropatía diabética en las extremidades inferiores. Esto hace pensar que hay algunos rasgos genéticos que pueden hacer que algunas personas sean más susceptibles a las enfermedades de los nervios que otra.

Autoinmunidad: Se han encontrado presencia de anticuerpos frente al tejido nervioso (anti-GAD y antigagliósidos).

Hay presencia de anticuerpos contra componentes de estructuras sensoriales y motoras. En la neuropatía proximal hay un factor motor importante(17).

En el momento presente, independientemente del papel desarrollado por las alteraciones metabólicas, parece ser la afectación de la microcirculación (hipoxia endoneural) el factor patogénico predominante, especialmente por lo que se refiere a la mononeuropatía.

Clasificación de las neuropatías

Periférica, Autonómica y Central.

La periférica puede ser, como habíamos dicho, sensitiva, motora y autonómica, la sensitiva es la más frecuente y puede ser Polineuropatía bilateral simétrica distal o Mononeuropatía focal asimétrica.

Predominio de fibras tipo A: Asociadas con propiocepción, sensación de tacto ligero, presión, vibración e innervación motora de músculos.

Ejemplos: Secuelas clínicas, ataxia, debilidad de músculos intrínsecos del pie, disminución del umbral doloroso y vibratorio y pérdida del sentido de posición; la más frecuente es el mal perforante plantar y artropatía de Charcot.

Predominio de fibras tipo C. Asociadas con terminaciones nerviosas libres que detectan dolor y temperatura. Secuela clínica, pérdida de sensación protectora, dolor, ardor, hiperalgesia y parestesias.

El dolor desaparece con pérdidas de fibras tipo C (fase hipoalgésica o hipoestesia). Hay alteración de umbrales térmicos y de la sensibilidad superficial, fallas en detectar las cargas, mayor frecuencia en úlceras plantares. Esta pérdida sensorial (detectada por vibración y exploración táctil) conlleva a ser vulnerable frente a traumatismos continuos y da la posibilidad de aparición de callos y deformidades óseas(18). La disminución de la sensibilidad es en guantes en miembros superiores y medias en inferiores(10,14).

Neuropatía motora

Se asocia a desmielinización con defectos de conducción. Los músculos distales son los más afectados, hay pérdida del tono muscular y atrofia de los músculos propios del pie(19,20,21). Hay modificación de las líneas de fuerza del pie, pérdida del arco plantar y de la estabilidad en el apoyo de la articulación metatarso-falángica. Se observa extensión de la primera falange sobre el metatarso y flexión de la segunda falange sobre la primera(dedo en martillo).

Existe predominio de músculos extrínsecos y depresión de cabeza metatarsiana. Esta atrofia de los músculos intrínsecos, el llamado "pie minús intrínseco", lleva a deformidades importantes como: subluxación plantar de la articulación metatarso falángica y dorsal de la interfalángica (dedos en martillo y en garras y hallus valgus); también conlleva a caminar con aumento de la presión plantar y provoca, dislocación de las cabezas articulares con formación de áreas de mayor presión y consecuente aparición de úlceras plantares(22,23).

Neuropatía autonómica.

Las fibras simpáticas en los miembros son las responsables de la innervación de las glándulas sudoríparas y mantienen el tono vasomotor de las arterias y arteriolas, aumentando la resistencia periférica, se plantea además que juegan su papel en la secreción sebácea por estas glándulas. En el paciente diabético existe una auténtica "autosimpatectomía", y produce una vasodilatación que ocasiona un aumento de la reabsorción ósea, colapso articular y deformidades cuya máxima expresión la constituye el pie de Charcot (neuroartropatía de Charcot). Esta neuropatía autonómica lleva a: disminución de la humedad y grasa de la piel, esta se vuelve gruesa y quebradiza, con gran posibilidad de aparición de fisuras. Se producen además aperturas de shunts arteriovenosos, con derivación del flujo de los capilares nutricios y pérdida de la vasoconstricción postural que propicia el edema y tiene un rol importante en la calcificación de la capa media(24,25,26). Se plantea en general avanzada toma autonómica en pacientes con úlceras y que además es responsable de la presión de pico plantar.

Existe baja tensión de oxígeno y elevados valores de flujo sanguíneo, lo que refleja disminución de este desde los vasos profundos a los capilares nutritivos.

Abolición de la vasoconstricción normal en los shunts arteriovenosos, incrementando la perfusión arteriovenosa con una consecuencia de elevación del flujo sanguíneo y disminución de la tensión de oxígeno cutáneo(27,28,29). Hay autores que señalan que contradictoriamente, esta disminución de oxígeno se acompaña de elevación de la temperatura en la zona plantar(30,31,32) y esto puede producir la aparición de las úlceras(33,34,35), sobre todo si hay un grado o más de diferencia con la zona vecina(36). Otros van más lejos y plantean que estas altas temperaturas en estas zonas constituyen un factor de riesgo que conduce a la amputación(37).

La neuropatía autonómica tiene una importancia real en el desarrollo de la calcinosis de la capa media arterial(38) y se asocia además a la formación de la úlcera (39).

Uccioli y colaboradores plantean sin embargo, en un estudio realizado en Roma, que no existe relación entre la neuropatía autonómica y la aparición de las úlceras(40), y Deanfield y colaboradores demuestran mayor toma somática y autonómica(41); como se aprecia, es un tema controversial pero donde evidentemente hay participación autonómica.

En la neuropatía hay baja función colinérgica nerviosa, que conlleva a disminuir el flujo sanguíneo capilar y provoca la úlcera y una vez que existe, la no curación de la misma(42). Este flujo decrece sobre todo en el borde de la úlcera. La tercera parte de los pacientes con neuropatía pueden presentar úlceras. En general, la neuropatía provoca disminución de la protección y disminuye la coordinación de los grupos musculares en el pie y pierna, ambos aumentan el estrés mecánico mediante la deambulación y además provoca insensibilidad en "labio gordo" como cuando se extrae un molar, no se sabe definir entre afilado y no afilado, puede darse un golpe o una herida y no sentirlo.

Otras neuropatías provocadas por la diabetes.

Neuropatía unifocal y/o multifocal.

Mononeuropatía craneal (III, IV, VI VII).

Mononeuropatía múltiple (multineuritis).

Mononeuropatía periférica por atrapamiento (mediano, cubital, ciático poplíteo externo)

Radiculopatía.

ABSTRACT

Objectives. To make a revision, of the etiopathogeny, classification, clinical square and treatment of this illness. **Development.** We are carried out a bibliographical revision of the epidemiology highlighting their frequency in diabetics and the etiopatogenia endorsed by several theories, so much metabolic, as vascular, besides those but modern of neural growth. You discusses the current classification of the outlying neuropathic and the sintomatología of the same ones according to the fibers that it affects. **Conclusions.** We are carried out a revision of the diabetic neuropathic, their epidemiology, etiopathogeny, classification, and clinical square. It stands out the importance of this illness in the development of the ulcerate plantar.

Key Words: NEUROPATHY, DIABETES, ETIOPATHOGENY.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Jeffcoate WJ, Harding KG. Diabetic foot ulcers. Lancet 2003; 361(9368):1545-51.
2. Cobb J, Claremont D. An in- shoe laser Doppler sensor for assessing plantar blood flow in the diabetic foot. Med Eng Phys 2001; 23(6):417-25.
3. Frykberg R. Diabetic foot ulcers: Patogenesis and management. Lancet 1999;257(9200):1321-30.

4. Katoulois EC, Boulton AJ, Raptos SA. The role of diabetic neuropathy and high plantar pressures in the pathogenesis of foot ulceration. *Horm Metab Res* 1996;(28):159-64.
5. Murray HJ, Boulton AJ. The pathophysiology of diabetic foot ulceration. *Clin Pediatr Med Surg* 1995;12(1):1-17.
6. Boulton AJ. End-stage complications of diabetic neuropathy: foot ulceration. *Can J Neurol Sci* 1994;21(4): S23-5.
7. Lobman R, Kasten G, Kastenv G, Leh Nert H. Association of increased plantar pressures with peripheral sensori-motor and peripheral autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Nutr Metab* 2002;15(3):165-8.
8. Ramani A, Mayak SS, Gopalakrishna K, Kundaje GN. Glycemic control and its relationship to diabetic foot ulcers. *Indian J Pathol Microbiol* 1991;34(3):161-5.
9. Zorrilla Hernández E, Frati Munari A, Lozano Castaneda O, Villalpardo Hernández S, Boulton AJ. Diabetic neuropathy. Current concepts on etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Gac Med Mex* 1994;130(1):18-25.
10. Boulton AJ. Lowering the risk of neuropathy, foot ulcers and amputations. *Diabet Med* 1998; 15(suppl 4):557-923 Mark P, Slovenkai MD. Prevention and treatment of diabetes and its complications. Foot problems in diabetes. *Med Clin N Am* 1998; 82(4):949.
11. Mark P, Slovenkai MD. Prevention and treatment of diabetes and its complications. Foot problems in diabetes. *Med Clin N Am* 1998; 82(4):949.
12. Green MF, Aliabadi Z, Bryant DA, Green MD. Diabetic foot: evaluation and management. *S Med J* 2002;95(1):95-101.
13. Martínez Conde FA, Paredes Fernández CM, Zacarías Castillo R. Neuropatía diabética. *Rev Hosp Gral Dr M Gea González* 2002;5(1-2):7-23.
14. Romero Mestre JC, Licea Puig M. Patogénesis de la polineuropatía diabética. *Rev Cubana Endocrinol* 1996;(7):1-7.
15. Hernández Cañete CM, Landrian Iglesias B, Alegret Mendoza R, Tejidor Fernández J. Vasculopatía periférica en el diabético. Su importancia con la retinopatía. Importancia de los factores de riesgo. *Angiología* 1994;(3):112-17.
16. Hernández Cañete CM, Tejidor Fernández J, Segura Macias R, Pila Pérez R. Vasculopatía diabética, su relación con uso de hipoglicemiantes, tiempo de evolución y edad de los pacientes. *Angiología* 1991(6):235-40.
17. Gagliandi ART. Neuropatía diabética periférica. *J Vasc Br* 2003;2(1):67-74.
18. Belgrado MJ. Siguiendo las claves del dolor neuropático. Su distribución y otras características revelan la causa y el enfoque terapéutico. *Post Grad Med* 1999;106(6):27-40.
19. Dickinson PJ, Carrington AL, Frost GS, Boulton AJ. Neurovascular disease antioxidants and glycation in diabetes. *Diab Metab Res Rev* 2002;18(4):260-72.
20. Robertson DD, Mueller MJ, Smith KE, Commean DK, Pulgramt P, Johnson JE. Structural change in the forefoot of individuals with diabetes and a prior plantar ulcer. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84-4(8):1395-404.
21. Bus SA, Yang QX, Wang JH, Smith MB, Wonderlich R, Cavanagh PR. Intrinsic muscle atrophy and toe deformity in the diabetic neuropathic foot: A magnetic resonance imaging study. *Diabetes Care* 2002; 25(8):1444-50.
22. De Lucia Nelson. Doença vascular e diabetes. *J Vasc Br* 2003; 2(1):49-60.
23. Cavagnaro A, Farias M, Bianchi E, Buffa P, Del Nero E, Granata L. Diabetic foot. A clinical case. *Minerva Med* 1993; 84(4):195-8.
24. Hoeldtke RD, Davis KM, Hshieh PB, Gaspar SR, Dworkin GE. Are there two types of diabetic foot ulcers? *J Diabetes Compl* 1994; 8(2):117-25.
25. Mc Fadden JP, Corral RJ, O'Brien IA. Autonomic and sensory nerve functions in diabetic foot ulceration. *Clin Exp Dermatol* 1991;16(3):193-6.
26. Buhler-Singer S, Hiller D, Boateng B, Albrecht HP, Seidel C, Hornsrein OP. Disordered cutaneous microcirculation in diabetic neuropathic foot ulcer. Is modification by retrograde transvenous perfusion therapy possible? *Hautarzt* 1995; 46(6):400-5.

27. Stevens MJ, Edmons ME, Foster AV, Douglas SL, Watkins PJ. Paradoxical blood flow responses in the diabetic neuropathic foot: an assessment of the contribution of vascular denervation and microangiopathy. *Diabet Med* 1992; 9(1):49-54.
28. Pecorano RE, Ahroni JH, Boyko ES, Stensel VL. Chronology and determinants of tissue repair in diabetic lower extremity ulcers. *Diabetes* 1991; 40(10):1305-13.
29. Boher-Singer S, Hiller D, Albrecht HP, Seidel C, Hornstein OP. Disturbances of cutaneous microcirculation in patients with diabetic legs: additional parameters for a new therapeutic concept? *Acta Derm Venereol* 1994;74(4):250-6.
30. Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel UL. Tissue oxygenation and skin blood flow in the diabetic foot: responses to cutaneous warming. *Foot Ankle Int* 2001; 22(9):711-4.
31. Smith DG, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel UL, Davignon DR, Pecorano RE. Paradoxical transcutaneous oxygen response to cutaneous warming in the plantar foot surface: a caution for interpretation of plantar foot Tc Po₂ measurements. *Foot Ankle Int* 1995;16(12):787-91.
32. Stess RM, Sisney PC, Moss KM, Graf PM, Lovie KS, Gooding GA, Grunfeld C. Use of liquid crystal thermography in the evaluation of the diabetic foot. *Diabetes Care* 1986; 9(3):267-72.
33. Benbow SJ, Chan AW, Bowsher DR, Willians G, Macfarlane IA. The prediction of diabetic neuropathic plantar foot ulceration by liquid-crystal contact thermography. *Diabetes Care* 1994;17(8):835-9.
34. Zimny S, Dessel F, Ehren M, Pfohl M, Schatz H. Early detection of microcirculatory impairment in diabetic patients with foot a risk. *Diabetes Care* 2001; 24(10):1810-4.
35. Coobb JE, Claremont DJ. In shoe measurement of plantar blood flow in diabetic subjects: results of a preliminary clinical study. *Foot Ankle Int* 2001; 22(8):621-7.
36. Springle S, Linden M, Mckenna D. Medida de la temperatura de la piel para predecir la úlcera incipiente por presión. *Adv Skin Wound Care* 2001; 14:133.
37. Bunt TJ, Holloway GA. Tc Po₂ as an accurate predictor of therapy in limb salvage. *Ann Vasc Surg* 1996; 10(3):224-7.
38. Forst T, Pfutzner A, Kann P, Lobmann R, Schafer H, Beyer J. Association between diabetic-autonomic-c-fibronuropathy and medial wall calcification and the significance in the outcome of throphic foot lesions. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1995; 103(2):94-8.
39. Joung MJ, Adams JE, Anderson GF, Boulton AJ, Cavanagh PR. Medial arterial calcification in the feet of diabetic patients and matched non-diabetic control subjects. *Diabetología* 1993; 36(7):615-21.
40. Uccioli L, Marcini L, Giordano A, Magnani P, Manta A. Lower limb arterio-venous shunts autonomic neuropathy and diabetic foot. *Diabetes Res Clin Pract* 1992; 16(2):123-30.
41. Deanfield JE, Driggett PR, Harrison MJ. The role of autonomic neuropathy in diabetic foot ulceration. *J Neurol Sci* 1980; 47(2):203-10.
42. Dillon RS. Role of cholinergic nervous system in healing neuropathy lesions: preliminary studies and perspective, double-blinded, placebo-controlled studies. *Angiology* 1991; 42(10):767-78.