

NEUROPATÍA DIABÉTICA

¿QUÉ SE NECESITA PARA
EL MANEJO CLÍNICO EN LA
PRÁCTICA DIARIA?

Ana Cristina Ravazzani de Almeida Faria

CRM-PR: 12.848 | RQE Endocrinología: 5.395

Hermelinda C. Pedrosa

CRM-DF: 4.405 | RQE Endocrinología: 9.669

NEUROPATÍA DIABÉTICA

¿QUÉ SE NECESITA PARA EL MANEJO CLÍNICO EN LA PRÁCTICA DIARIA?



Ana Cristina Ravazzani de Almeida Faria

CRM-PR: 12.848 | RQE Endocrinología: 5.395

- Especialista en Endocrinología de la Sociedad Brasileña de Endocrinología y Metabolismo (SBEM).
- Profesora adjunta de la Pontificia Universidad Católica de Paraná.



Hermelinda C. Pedrosa

CRM-DF: 4.405 | RQE Endocrinología: 9.669

- Especialista en Endocrinología de la Sociedad Brasileña de Endocrinología y Metabolismo (SBEM).
- Coordinadora del Centro de Investigación de la Unidad de Endocrinología de la FEPECS (Fundación para Enseñanza e Investigación en Ciencias de la Salud), Hospital Regional de Taguatinga - Secretaría de Salud del Distrito Federal-SES-DF.

► Introducción

Las neuropatías diabéticas (NDs) son las complicaciones crónicas más prevalentes de la diabetes mellitus (DM) y constituyen un grupo de trastornos heterogéneos que afectan a diferentes partes del sistema nervioso periférico.¹ En pocas palabras, las ND se definen como presencia de síntomas y/o signos de disfunción de los nervios periféricos en personas que viven con DM, tras excluir otras causas.²

Las ND se clasifican en difusas - polineuropatía distal simétrica (PNDS) o crónica sensitivo-motora y autonómica - que son las más frecuentes; atípicas y menos frecuentes - mononeuropatías - mononeuritis de múltiples plexos - craneales (III par, VI par, VII par), nervios periféricos (mediano, cubital, radial, femoral, peroneal); radiculopatías (plexo radicular troncal, amiotrofia proximal, radiculopatía torácica); neuropatías no diabéticas comunes en personas que viven con DM - compresivas, polineuropatía desmielinizante, inflamatoria crónica, neuropatía inducida por tratamiento. La PNDS es la forma más común, seguida de las neuropatías autonómicas de diabetes, con compromiso cardiovascular, gastrointestinal y urogenital, entre otras formas (**Tabla 1**).^{1,3}

Tabla 1. Clasificación de las NDs^{1,3}

Más frecuentes

Neuropatías difusas

PNDS - Sensitivo-motora

- Primariamente fibra fina - Pre-DM: fibras A delta y de tipo C
- Primariamente fibra gruesa: fibras A beta y A alfa
- Mixta - Fibra fina y fibra gruesa (más común)

Autonómicas

- Cardiovascular
- Gastrointestinal
- Urogenital
- Sudomotor
- Hipoglicemia no percibida
- Disfunción pupilar

Menos frecuentes

Mononeuropatías (formas atípicas)

- Nervios craneales (por ejemplo, III par, oculomotor) o nervios periféricos (por ejemplo, nervios cubital, mediano, femoral, peroneo)
- Mononeuritis múltiple - multiplexos (por ejemplo, si hay más de un nervio afectado)

Radiculopatía o polirradiculopatía (formas atípicas)

- Neuropatía plexo-radicular (polirradiculopatía lumbosacra, amiotrofia motora proximal)
- Radiculopatía torácica

Neuropatías no diabéticas comunes en diabetes

- Compresivas
- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
- Neuropatía del plexo radicular
- Neuropatías dolorosas agudas de fibra fina (inducidas por tratamiento)

► Polineuropatía distal simétrica (PNDS)

La PNDS es la forma más frecuente y estudiada de Neuropatía Diabética (ND), y afecta al 75% de las personas que viven con diabetes a lo largo de su vida.^{2,3} No es de extrañar que se utilice el término neuropatía diabética o polineuropatía diabética periférica (PND) para traducirla como neuropatía diabética y por lo tanto PND será usada en este texto. El Consenso de Toronto definió la PND como un trastorno sensitivo-motor simétrico y dependiente de la longitud, resultado de alteraciones metabólicas y microvasculares derivadas de la exposición a hiperglicemia a largo plazo y a covariables cardiovasculares.⁴ Los factores de riesgo tradicionales de ambos tipos de DM son el control de la glucosa, edad, duración de la DM y estatura.^{1,3,5,6}

Varios estudios han demostrado que los factores de riesgo cardiovascular (RCV) asociados a la PND (obesidad [principalmente abdominal], dislipidemia [especialmente triglicéridos], hipertensión y tabaquismo) están presentes en ambos tipos de DM,^{1,7-10} particularmente en la DM2.¹ El síndrome metabólico (SM) y la pre-DM son factores de riesgo para PND,^{1,11-13} que aparece precozmente en personas con DM1 y DM2, como señala el estudio SEARCH.¹⁴ En resumen, se puede decir que el impacto del control de la glucosa en la progresión de la PND es más importante en la DM1 y multifactorial en la DM2.¹⁵

La PND dolorosa (PNDD) se ha correlacionado con la variabilidad glicémica, así como con la depresión y ansiedad, especialmente entre las mujeres con DM.¹ El mayor estudio primario en la comunidad (n = 15.692) encontró una prevalencia general de 34% de PND (con o sin síntomas), PNDD presente en 21% (presencia de puntaje de síntomas ≥ 5 y puntaje de compromiso neuropático [signos] ≥ 3) y PND grave en 60% (signos > 8 y síntomas ≥ 5), mientras que 26% presentaba síntomas sin déficit neurológico. Las mujeres y los asiáticos tenían un 50% más de riesgo de síntomas neuropáticos que los hombres y otras etnias, y los peores puntajes de PND se asociaron con síntomas neuropáticos más graves. Los síntomas neuropáticos pueden ser la primera manifestación y los principales factores de riesgo son sexo femenino, edad, duración de la DM y obesidad, así como factores psicosociales (depresión y ansiedad) y tabaquismo.¹⁶

Los determinantes sociales de salud (social determinants of health [SDOH]) han sido reconocidos como condiciones de riesgo, considerando el impacto de la DM, SM y PND en minorías étnicas y raciales y en comunidades con bajo nivel socioeconómico y educativo,^{1,17} con riesgo^{2,17} mayor de PND asociada a privación social.¹⁸ Los factores de riesgo se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Factores de riesgo para polineuropatía diabética^{2,14}

Factores de riesgo tradicionales ^{2,5-10}	Factores de riesgo cardiovascular ^{2,5-10}	Factores de riesgo especiales ^{2-4,6,11-14}
• Estado de control de la glucosa • Duración de la diabetes • Edad • Altura	• Dislipidemia - especialmente triglicéridos elevados • Obesidad - con aumento de la circunferencia abdominal • Hipertensión • Tabaquismo	• DM de inicio reciente • Pre-DM • SM • Obesidad asociada o no a DM • SDOH

La PND afecta tanto a la DM tipo 1 (DM1) como a la DM tipo 2 (DM2), incluyendo a los jóvenes. Aunque no existen diferencias estructurales importantes en el daño neural, sí existen diferencias epidemiológicas entre los tipos de DM.^{1,5} La prevalencia descrita para DM1, según el estudio DCCT-EDIC (Diabetes Control and Complications Trial - Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) 40 años, es de 34% en 25 años,¹⁵ similar a la encontrada por EURODIAB en asociación con hipertensión y dislipidemia.⁷ Datos más contemporáneos han informado un 11% a 13% con PNDD.^{8,18} En DM2 recién diagnosticada, es de 10% a 20%.^{6,14} y alcanza 50% después de diez o más años.^{1,10}

► Disfunción axonal

Dados del DCCT-EDIC e del seguimiento del UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) mostraron la importancia del monitoreo de glucosa precozmente en el curso de enfermedad para reducir complicaciones microvasculares a largo plazo.^{5,19-24}

La memoria metabólica y el legado glicémico pueden ser explicados por algunos factores relevantes. El primero es la persistencia de hiperglicemia. Los efectos adversos de la hiperglicemia en las complicaciones crónicas de la diabetes a largo plazo dependen de un monitoreo precoz de la glucosa en el curso de la enfermedad, ya que tardíamente no previene la progresión de tales complicaciones. La segunda es la progresión, cuando promueve cambios en la respuesta inflamatoria, el envejecimiento prematuro y, en

consecuencia, la apoptosis celular, perpetuando el daño incluso después de la normalización de niveles glicémicos. La tercera es la capacidad para asociarse a modificaciones epigenéticas, contribuyendo para manutención de efectos adversos y progresión de las complicaciones de la diabetes. Por último, existe una interrelación entre las modificaciones epigenéticas y la reprogramación metabólica durante el proceso de memoria metabólica.

La acumulación de productos intermediarios de metabolización induce modificaciones epigenéticas, incluyendo metilación de ADN y modificaciones de histonas, y la no codificación del RNA (ncRNA). Tales modificaciones epigenéticas pueden inducir la expresión persistente de genes relacionados con enfermedades metabólicas y de genes proinflamatorios, que se interconectan y actúan conjuntamente. Este concepto ha sido ampliado por muchos estudios recientes para abarcar una serie de actividades metabólicas además del metabolismo de glucosa, incluyendo metabolismo lipídico, metabolismo del oxígeno, metabolismo del ácido úrico, entre otros, todos los cuales pueden tener efectos de larga duración en personas que viven con DM²⁵ (**Figura 1**).

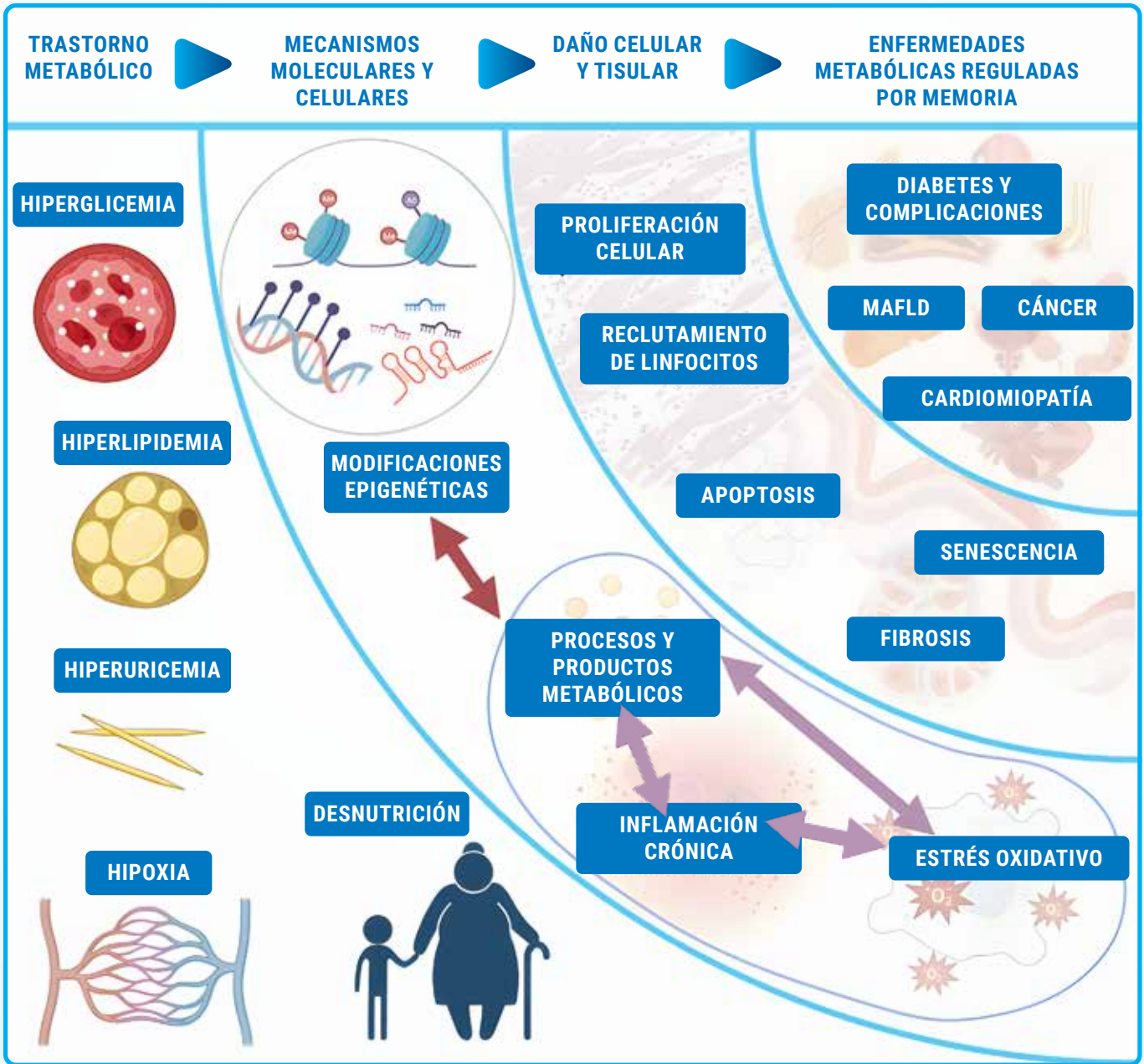


Figura 1. Mecanismos relacionados con el legado metabólico.²⁵

MAFLD - Metabolic-Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease, traducido como "Hígado graso asociado a disfunción metabólica".

Fuente: adaptado de Dong et al., 2024.²⁵

Cuando hay salud metabólica, el suministro de energía al nervio se producirá en toda la longitud de las fibras finas y gruesas, incluyendo los nódulos de Ranvier.⁵ Investigaciones más recientes indican que la visión glucocéntrica relacionada con los mecanismos fisiopatogénicos de la PND se ha desplazado hacia la comprensión de otros factores metabólicos, como obesidad y dislipidemia, que también desencadenan estrés oxidativo y pérdida de energía, contribuyendo a la inflamación e interfiriendo en el ADN y ARN celulares.^{1,3,9}

En la DM1, DM2 y obesidad con SM, existe un fallo bioenergético y mitocondrial debido a la reducción de ATP y acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS, reactive oxygen species), lo que conduce a un mayor estrés oxidativo, con inflamación, estrés del retículo endoplasmático y apoptosis neuronal, traducándose en disfunción axonal en dirección reversa: distal-proximal.^{1,3,26,27}

Los signos y síntomas neuropáticos siguen este patrón de compromiso reverso bilateral y simétrico, surgiendo en los dedos y pies, y se extiende hasta las rodillas, cuando, generalmente, los dedos y las manos también se alteran. (Cuadro 1).^{1,27}

Cuadro 1. Distribución típica del daño a los nervios: dirección inversa distal-proximal

SÍNTOMAS Y SEÑALES TEMPRANAS DE PND

- Dedos de los pies y las manos (especialmente cuando las rodillas están afectadas)
- Extensión distal-proximal a lo largo del tiempo (patrón de bota y guantes)
- Peor en la noche, alivio durante la actividad
- Alodinia (respuesta dolorosa a un estímulo indoloro)
- Hiperalgnesia (respuesta exacerbada a un estímulo doloroso)
- Los signos siguen el mismo patrón

Fuente: adaptado de Jensen, 2023.²⁷

► Seguimiento y diagnóstico

Según la Federación Internacional de Diabetes, en 2050, se estima que 853 millones de adultos padecerán de DM en todo el mundo y 380 millones de ND y sus comorbilidades.²⁸ El diagnóstico requiere una evaluación clínica cuidadosa, ya que la ausencia de síntomas no descarta la presencia de neuropatía. A pesar de estos números impactantes, las ND siguen estando subdiagnosticadas y subtratadas. Por lo tanto, es necesario encontrar a las personas que viven con DM1 al menos después de cinco años de duración y desde el diagnóstico entre aquellas que viven con DM2.^{1,3,29}

Es importante constatar que los signos y síntomas se asocian a daño en las fibras nerviosas, que comprenden dos tipos principales: finas y gruesas,^{1,26} que tienen funciones y síntomas diferentes. Alrededor del 91% de las fibras del sistema nervioso periférico son finas y amielínicas (tipo C) o poco mielinizadas (A delta), mientras que las fibras gruesas son mielinizadas (A beta - sensitivas; A alfa - motoras).

Según estudios previos, en general las fibras finas se lesionan más precozmente por ser más vulnerables a la toxicidad de la hiperglicemia y por otros factores metabólicos y CVs.^{30,31} El **cuadro 2** muestra los síntomas, funciones y instrumentos utilizados para el diagnóstico clínico de PND.^{1,3} Se debe destacar que el diagnóstico de PND es de exclusión y deben descartarse otras causas: anamnesis y panel de exámenes para descartar las causas más comunes que pueden o no estar asociadas a DM, incluyendo deficiencia de vitaminas (B12 [especialmente por el uso de metformina], B1, B6), disfunción renal y tiroidea, alcoholismo, uso de medicamentos (p. ej. amiodarona), enfermedades infecciosas (lepra, enfermedad de Lyme, VIH (SIDA), hepatitis virales), neoplasias malignas (mieloma múltiple, tratamiento quimioterápico), amiloidosis, entre otras condiciones.¹⁻⁴

La Asociación Americana de Diabetes (American Diabetes Association [ADA])²⁹ recomienda realizar pruebas mínimas para evaluar fibras finas y gruesas, anualmente (evidencia B): la evaluación incluye historia clínica y pruebas de temperatura (mango de diapasón enfriado; fibra fina A delta) o dolor (palito desechable; fibra fina tipo C) y sensibilidad vibratoria (diapasón 128 Hz; fibra gruesa A beta). A evaluación de los refleos Aquileus son pesquisadas con martillo neurológico, funcion de fibras gruesa motora A alpha, que necesitan capacitación adecuada.

Todas las personas que viven con DM deben también ser examinadas con monofilamento de 10 g para identificar pies en riesgo neuropático de ulceración y amputación, teniendo en cuenta que este instrumento no diagnostica aisladamente PND (evidencia B).^{1,3} En personas con PND avanzada, puede haber desequilibrio, caídas y fracturas, además de úlceras y amputaciones.^{1-3,9} Es importante destacar que pruebas como electroneuromiografía y velocidad de conducción nerviosa no se recomiendan para seguimiento y se deben realizar ante una presentación atípica, cuando sea necesaria la derivación al neurólogo - alteración motora mayor que la sensitiva, inicio rápido y asimetría.

Cuadro 2 – Fibras gruesas y finas: síntomas, función, señales según los instrumentos recomendados para diagnóstico clínico de PND.¹⁻³

	Síntomas	Función	Signos al examen (diagnóstico clínico)*
Fibras gruesas (mielínicas)	► Adormecimiento ► Hormigueo ► Desequilibrio	► Presión ► Equilibrio (balance)	► Reflejo aquiliano: • Reducido • Ausente ► Sensibilidad vibratoria* • Reducida • Ausente ► Monofilamento • Ausente ► Propiocepción* • Alterada
Fibras finas (amielínicas o poco mielinizadas)	► Dolor • Ardor • Descargas eléctricas • Puñaladas ► Hiperalgnesia ► Alodinia (dolor ante estímulo indoloro)	► Nocicepción ► Sensibilidad protectora	► Discriminación (al frío/calor)* • Reducido • Ausente ► Pinchazo (pinprick)* • Reducido • Ausente
*Registrar la alteración en el patrón simétrico distal-proximal			

Fuente: adaptado de Pop-Busui, 2022.¹

► Tratamiento

Como se ha destacado anteriormente, existe evidencia de que la monitorización precoz de glucosa en forma intensiva produce memoria metabólica en DM1, lo que previene el inicio y progresión de PND,^{1,3,5,26,27} pero no la revierte. En DM2, estos efectos son menos concluyentes,^{9,32} aunque datos recientes de seguimiento del UKPDS han demostrado los efectos de legado metabólico.²⁴

Los hallazgos del UKPDS, así como los estudios de seguimiento, han dictado las metas terapéuticas y las pautas de tratamiento en las últimas décadas. La influencia a largo plazo de la monitorización precoz de glucosa en el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares respalda la implementación de terapia intensiva desde el diagnóstico, con el objetivo de mantener niveles casi normales de glicemia lo antes posible y durante el mayor tiempo posible para limitar el riesgo de complicaciones. Un análisis de seguimiento realizado diez años después de la intervención dio como resultado una reducción de 25% en los eventos microvasculares y de 15% en el riesgo de infarto, con una disminución de 33% en el grupo tratado con metformina.²³

La ADA con la Asociación Europea para el Estudio de Diabetes (EASD) defienden en sus guías un abordaje centrado en el paciente, sugiriendo terapia más intensiva inmediatamente después del diagnóstico de DM2 y menos intensiva en años posteriores, principalmente cuando existen comorbilidades CV asociadas como obesidad, hipertensión y dislipidemia, así como menor expectativa de vida y compromiso de la funcionalidad.^{13,33} La Guía Luso-Brasileña de Tratamiento de Diabetes contempla terapia combinada inicial doble o triple para pacientes con hemoglobina glicosilada superior a 7,5%, con metformina asociada a otro antidiabético oral (inhibidores de DPP-4, inhibidores de SGLT2, pioglitazona, sulfonilureas, agonistas de GLP-1), con el objetivo de mantener la glicemia en niveles lo más normales posibles desde el diagnóstico.³⁴

En consonancia con las guías mencionadas, la Sociedad Brasileña de Diabetes (SBD) en su guía también recomienda la asociación de antidiabéticos orales (ADO) cuando no se alcanza la meta glicémica.³⁵

La elección del ADO depende de las características del paciente, pero siempre debe considerarse el riesgo de hipoglicemia al asociar un segundo o tercer agente, sobre todo cuando la HbA1c se aproxima a 7,5%.³⁵

Una alternativa segura de asociación, especialmente para personas que viven con DM2, ancianos y con diversos grados de fragilidad, son los inhibidores de DPP-4, cuyos ensayos clínicos han demostrado seguridad cardiovascular (CV), neutralidad en relación al peso y buena seguridad renal, sin aumento de eventos hipoglicémicos.³⁵

Dado que las personas con PND pueden presentar otras complicaciones, como enfermedad renal por diabetes, y en consecuencia tener comprometida la función renal, la elección de un fármaco que facilite la posología, tenga mínima interacción con otros fármacos, presente un bajo riesgo de efectos adversos y se pueda utilizar sin necesidad de ajuste de dosis para función renal debe ser considerada.

Recientemente, evogliptina, una molécula perteneciente a la clase iDPP-4, fue lanzada al mercado y fue validada en población brasileña a través del estudio EVOLUTION BRAZIL.³⁶ Evogliptina demostró no inferioridad en el monitoreo de glucosa en comparación con las demás moléculas de la clase,^{37,38} así como un beneficio en la variabilidad glicémica sin necesidad de ajuste de dosis en caso de disfunción renal leve a moderada.^{38,39} Además, evogliptina no mostró aumento de eventos cardiovasculares ni de hospitalización por insuficiencia cardíaca.⁴⁰

Además del uso de medicamentos, los estudios muestran la importancia de los cambios conductuales y de estilo de vida, principalmente con la práctica de ejercicio 150 min/semana, que puede reducir la incidencia de PND hasta en un 12%; la actividad moderada retarda la progresión en DM2, pre-DM y SM; el entrenamiento aeróbico multimodal moderado (50% de frecuencia cardíaca [FC]) o intenso (75% de FC) mejora la movilidad, el equilibrio y el paso.^{1,9,32}

No existe un tratamiento específico para intervenir en los diversos mecanismos involucrados en la fisiopatología, sin embargo, un Consenso Internacional de Especialistas recomienda un algoritmo para selección terapéutica, con opciones para el uso de ácido lipoico (ácido tióctico 600 mg en Brasil) y benfotiamina (Figura 2).⁴¹

En relación al tratamiento sintomático de PNDD, que afecta una en cada cinco personas con diabetes enquanto la dolor neuropática mismo sin signos, compromete a un cuarto desses individuos, que viven con DM1 y DM2,^{1,42} el tratamiento básico es la farmacoterapia. En la mayoría de los consensos y guías, los fármacos recomendados son gabapentinoides (pregabalina, gabapentina - ligandos no selectivos de las subunidades alfa-2-delta-1 y alfa-2-delta-2 ($\alpha 2\delta$ -1 y $\alpha 2\delta$ -2) de los canales de calcio; antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (duloxetina, venlafaxina); antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina, nortriptilina). La ADA también recomienda el uso de bloqueadores de canales de sodio (valproato).³⁵

Aunque no hay concordancia entre las guías, debido a la falta de estudios head-to-head, los fármacos recomendados como primera línea son pregabalina (unánime en todas las guías) y gabapentina, duloxetina y amitriptilina, teniendo en cuenta los efectos adversos y limitaciones de uso en caso de disfunción renal, hepática y cardiovascular, respectivamente.^{1, 9, 15, 17, 22, 41, 42} Aún sin grandes restricciones en Europa,^{41,42} no se recomienda el uso de opioides en Estados Unidos debido a su baja respuesta, alta probabilidad de dependencia, además la crisis de opioides en ese país.^{1,43} La Figura 3, basada originalmente en el Consenso de Toronto para PNDD⁴⁴ ajustado por consensos recientes,^{41,42} muestra las posibilidades de uso de monoterapia, que tiene respuesta en 50% de los casos tratados de esta forma,⁴² alternancia y combinación de fármacos de primera línea, uso de lidocaína y parche de capsaicina al 8%,^{1,41,42} además de señalar medidas no farmacológicas que pueden actuar como coadyuvantes.

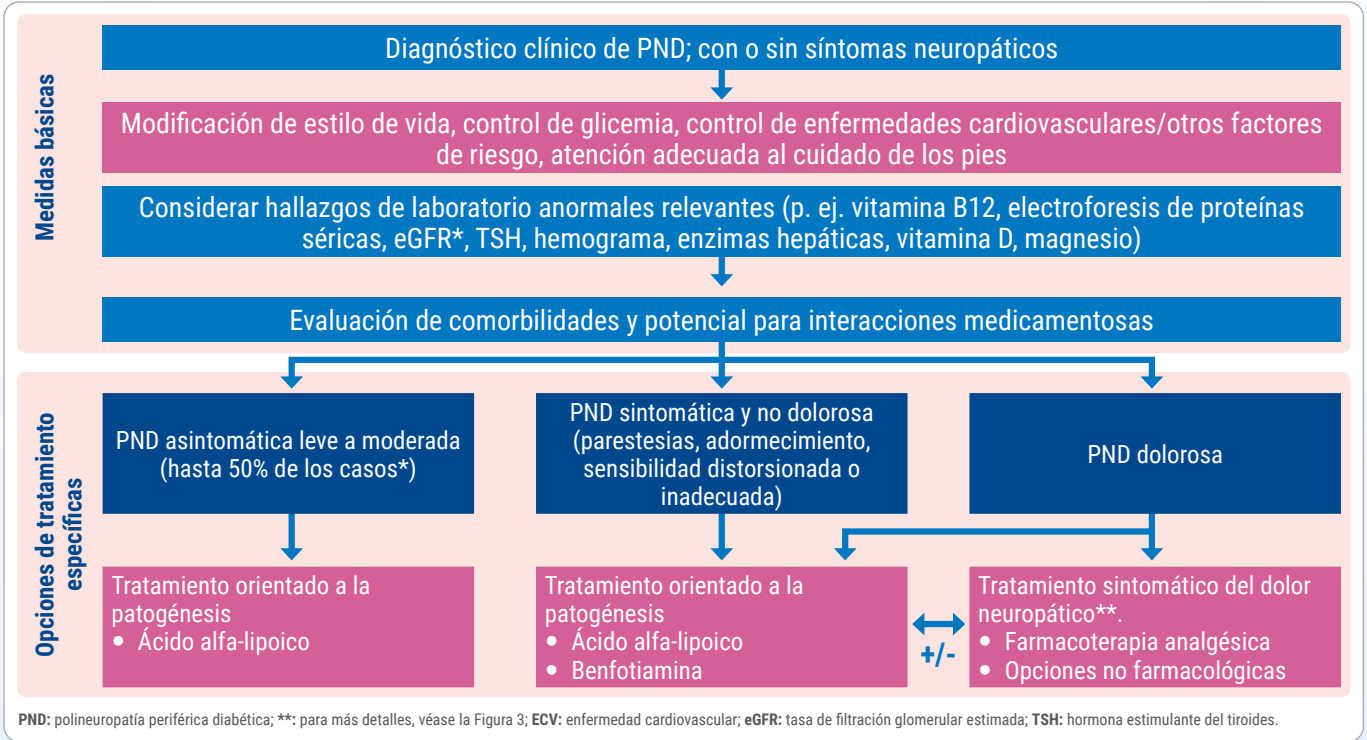


Figura 2. Consenso internacional: recomendación de algoritmo para selección terapéutica de PND.⁴¹

Fuente: adaptado de Ziegler D et al., 2022.⁴¹

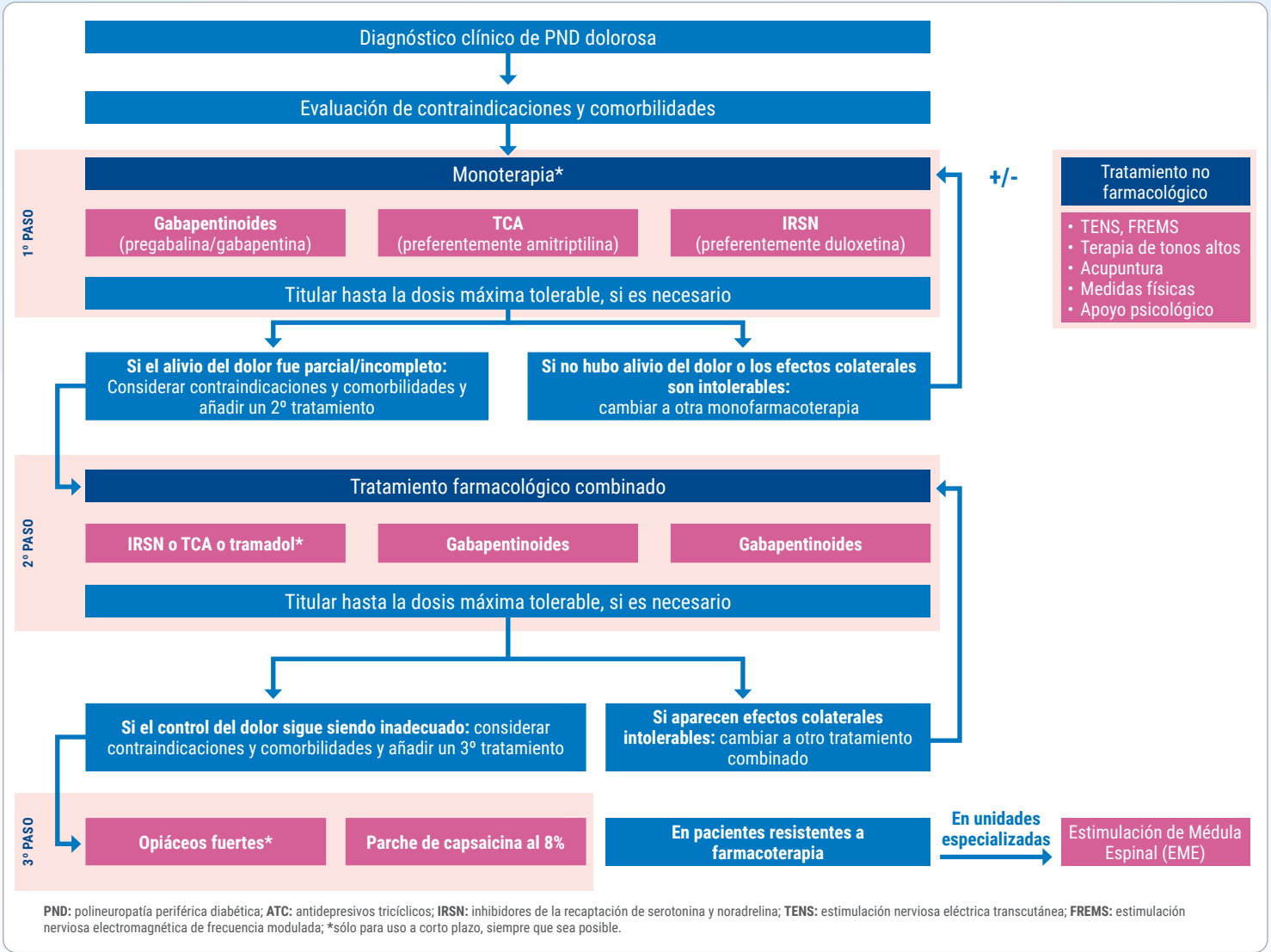


Figura 3. Consenso internacional: recomendación de algoritmo para el manejo farmacológico y no farmacológico de PNDD⁴¹

Fuente: adaptado de Ziegler D et al., 2022.⁴¹

Se debe considerar como referencia la clínica del dolor en casos de dolor refractario (50%) y cuando se recomienda estimulación eléctrica de médula espinal.⁴¹⁻⁴³ Recientemente también se publicó un consenso internacional para esta modalidad emergente de terapia.⁴⁵ Se debe considerar que la PNDD es frecuente en adultos mayores y que la titulación se debe iniciar en dosis bajas.¹ La tabla 2 muestra las principales recomendaciones del Consenso Internacional de Especialistas, avaladas por Tesfaye y Kempler, para el manejo de PNDD.^{41,42}

Tabla 2. Principios de manejo de PNDD^{41,42}

- Se debe identificar la monoterapia adecuada en cada paciente, teniendo en cuenta las posibles contraindicaciones y titulando cuidadosamente la dosis basado en la eficacia y los efectos colaterales.
- Es necesario un periodo de prueba de al menos dos a cuatro semanas con una dosificación adecuada antes que un medicamento sea considerado ineficaz.
- Reducción del dolor de 30% a 49% puede considerarse una respuesta clínicamente relevante.
- Reducción $\geq 50\%$ puede considerarse como alivio robusto del dolor asociado a efectos importantes y beneficiosos sobre el sueño, fatiga, depresión, calidad de vida, funcionalidad y trabajo.
- Las evidencias de los ensayos clínicos sugieren sólo una respuesta máxima de 50% para cualquier monoterapia, por lo que las combinaciones analgésicas son eficaces.
- Se deben considerar posibles interacciones medicamentosas, dada la frecuencia de uso de polifarmacia en personas que viven con diabetes.

► Consideraciones finales

La neuropatía diabética periférica ocurre en hasta 50% de las personas que viven con DM1 y DM2, incluyendo jóvenes, pre-DM y SM. Los resultados de pérdida distal-proximal de la función nerviosa periférica conlleva, a lo largo de la vida, discapacidad física y dolor en un cuarto de estas personas, con consecuente disminución de la calidad de vida.

El diagnóstico precoz mejora los resultados clínicos, pero muchas personas desarrollan neuropatía, y lograr el legado metabólico en DM2 y memoria metabólica en DM1 requiere monitoreo precoz de hiperglicemia, que aún no consigue la mayoría, resaltando que los beneficios son más modestos en DM2, que requiere un abordaje multifactorial, inclusive de factores de riesgo cardiovascular. En este contexto, la obesidad y el SM son condiciones importantes asociadas a PND y disautonomías.

Los mecanismos fisiopatológicos son complejos y convergen en un tema unificador de falla bioenergética en los nervios periféricos, en una dirección reversa, con la inflamación emergiendo como factor relevante para apoptosis neural. Estudios están en curso para identificar mecanismos que puedan conducir a dianas terapéuticas que intervengan en la historia de la complicación.

La monitorización de glucosa de modo intensivo es importante para ambos tipos de DM y, en especial, para aquellos que viven con DM1.

Las guías actuales preconizan la asociación de fármacos. Considerando que la enfermedad renal diabética puede estar presente y es un factor de riesgo para PND, es muy recomendable elegir un fármaco que facilite la posología, tenga mínima interacción con otros fármacos, presente bajo riesgo de efectos adversos y pueda ser utilizado sin necesidad de ajuste de dosis por la función renal.

En relación a terapia farmacológica para el control del dolor neuropático, la monoterapia se puede iniciar, pero en general, la combinación es más eficaz para reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida: gabapentinoides (pregabalina y gabapentina) y antidepresivos (duloxetina y tricíclicos) son la primera línea de esta terapia, mientras que el uso de opioides no está recomendado (en EEUU), y se pueden añadir y probar medidas no farmacológicas.

Se espera que en los próximos años, investigaciones preclínicas y clínicas puedan cambiar la realidad, aún subestimada, de PND y sus complicaciones – dolor, depresión y ansiedad, mala calidad de vida, compromiso del bienestar social, bienestar mental, úlceras y amputaciones.

Referencias bibliográficas: 1. Pop-Busui R, Ang L, Boulton A, et al. Diagnosis and treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Compendia*. 2022;2022(1):1-32. 2. Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*. 1998;15(6):508-14. 3. Pedrosa HC, Macedo GCM, Rolim LPCS, et al. Tradução - Posicionamento Oficial SBD n. 05/2019. Neuropatia diabética. Posicionamento em Neuropatias Diabéticas da ADA e Adendo de Recomendações Práticas do BRANSPEDI – SBD. Disponível em: www.diabetes.org.br 4. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. On behalf of the Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285-9. 5. Bruffett BH, Gubitosi-Klug RA, Albers JW, et al. Risk factors for diabetic peripheral neuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes*. 2020;69(5):1000-10. 6. Andersen ST, Witte DR, Dalsgaard EM, et al. Risk factors for incident diabetic polyneuropathy in a cohort with screen-detected type 2 diabetes followed for 13 years: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care*. 2018;41(5):1068-75. 7. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia*. 1996;39(11):1377-84. 8. Mizokami-Stout KR, Li Z, Foster NC, et al. The contemporary prevalence of diabetic neuropathy in type 1 diabetes: findings from the T1D exchange. *Diabetes Care*. 2020;43(4):806-12. 9. Ang L, Mizokami-Stout K, Eid SA, et al. The conundrum of diabetic neuropathies - Past, present, and future. *J Diabetes Complications*. 2022;36(11):108334. 10. Pop-Busui R, Lu J, Lopes N, et al.; BARI 2D Investigators. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and relation to glycemic control therapies at baseline in the BARI 2D cohort. *J Peripher Nerv Syst*. 2009;14(1):1-13. 11. Grisold A, Callaghan BC, Feldman EL. Mediators of diabetic neuropathy: is hyperglycemia the only culprit? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(2):103-11. 12. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care*. 2008;31(3):464-9. 13. Callaghan BC, Xia R, Reynolds E, et al. Association between metabolic syndrome components and polyneuropathy in an obese population. *JAMA Neurol*. 2016;73(12):1468-76. 14. Jaiswal M, Divers J, Urbina EM, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth cohort study. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(4):680-9. 15. Sharma S, Rayman G. Frontiers in diagnostic and therapeutic approaches in diabetic sensorimotor neuropathy (DSPN). *Front Endocrinol*. 2023;14:1165505. 16. Abbot C, Malik R, Van Ross ERE, et al. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based population in the UK. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2220-4. 17. Dillon BR, Ang L, Pop-Busui R. Spectrum of diabetic neuropathy: new insights in diagnosis and treatment. *Annu Rev Med*. 2024;75:293-306. 18. Jeyam A, McGurnaghan S, Blackburn L, et al. Diabetic neuropathy is a substantial burden in people with type 1 diabetes and is strongly associated with socioeconomic disadvantage: a population-representative study from Scotland. *Diabetes Care*. 2020;43(4):734-42. 19. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. Diabetes Control and Complications Trial 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(14):977-86. 20. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, et al.; DCCT/EDIC Research Group. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial – revisited. *Diabetes*. 2008;57(4):995-1001. 21. UKPDS Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352(9131):837-53. 22. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352(9131):854-65. 23. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Eng J Med*. 2008;359(15):1577-89. 24. Adler AI, Coleman RL, Leal J, et al. Post-trial monitoring of a randomised controlled trial of intensive glycaemic control in type 2 diabetes extended from 10 years to 24 years (UKPDS 91). *Lancet*. 2024;404(10448):145-55. 25. Dong H, Sun Y, Nie L, et al. Metabolic memory: mechanisms and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):38. 26. Pop-Busui R, Ang L, Holmes C, et al. Inflammation as a therapeutic target for diabetic neuropathies. *Curr Diab Rep*. 2016;16(3):29. 27. Jensen S. The pathogenesis of painful diabetic neuropathy and clinical presentation. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;206(2023):110753. 28. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 11th edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2025. 29. American Diabetes Association. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes - 2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl. 1):S231-S243. 30. Malik RA, Veves A, Tesfaye S, et al. Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7):678-84. 31. Quattrini C, Tavakoli M, Jeziorska M, et al. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. *Diabetes*. 2007;56(8):2148-54. 32. Ang L, Jaiswal M, Martin C, et al. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep*. 2014;14(9):528. 33. American Diabetes Association Professional Practice Committee; Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Supplement. 1):S158-S178. 34. Bertolucci MC, Silva Júnior WS, Valente F, et al. 2023 update: Luso-Brazilian evidence-based guideline for the management of antidiabetic therapy in type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2023;15(1):160. 35. Lyra R, Albuquerque L, Cavalcanti S, et al. Manejo da terapia antidiabética no DM2. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes*. 2024;1-51. 36. Cercato C, Felício JS, Russo LAT, et al. Efficacy and safety of evogliptin in the treatment of type 2 diabetes mellitus in a Brazilian population: a randomized bridging study. *Diabetol Metab Syndr*. 2019 Dec 19;11:107. 37. Ajmani AK, Agrawal A, Prasad BLN, et al. Efficacy and safety of evogliptin versus sitagliptin as an add-on therapy in Indian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: A 24-week randomized, double-blind, non-inferiority, EVOLUTION INDIA study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Nov;157:107860. 38. Kim G, Lim S, Kwon HS, et al. Efficacy and safety of evogliptin treatment in patients with type 2 diabetes: A multicentre, active-controlled, randomized, double-blind study with open-label extension (the EVERGREEN study). *Diabetes Obes Metab*. 2020 Sep;22(9):1527-1536. 39. Oh H, Nguyen HD, Yoon IM, et al. Efficacy and Tolerability of Evogliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis with Bayesian Inference Through a Quality-management System. *Clin Ther*. 2021 Jul 22:S0149-2918(21)00231-9. 40. Park SH, Jeong HE, Oh IS, et al. Cardiovascular safety of evogliptin in patients with type 2 diabetes: A nationwide cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Jun;23(6):1232-1241. 41. Ziegler D, Tesfaye S, Spallone V, et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diab Res Clin Pract*. 2022;186:109063. 42. Tesfaye S, Kempler P. Conventional management and current guidelines for painful diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;206(2023):110765. 43. Boulton AJM. A brief overview of the diabetic neuropathies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;206:110758. 44. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7):629-38. 45. Boulton AJM, Jensen TS, Luecke T, et al. Where does spinal cord stimulation fit into the international guidelines for refractory painful diabetic neuropathy? A consensus statement. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;206:110763.

