

11222
8
2ej.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

HOSPITAL REGIONAL

"20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE

**TEMA: "EVOLUCION ELECTROFISIOLOGICA DE PACIENTES
CON NEUROPATIA DIABETICA TRATADA CON TENS"**

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN;

MEDICINA DE REHABILITACION.

PRESENTA: DRA. GUADALUPE HUICOHEA CRUZ

FALLA DE ORIGEN

MEXICO D.F., NOVIEMBRE DE 1991



Universidad Nacional
Autónoma de México



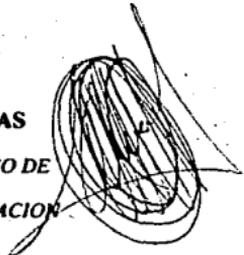
UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. ALVARO LOMELI RIVAS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
MEDICINA FISICA Y REHABILITACION



DR. JOSUE GOIZ DURAN

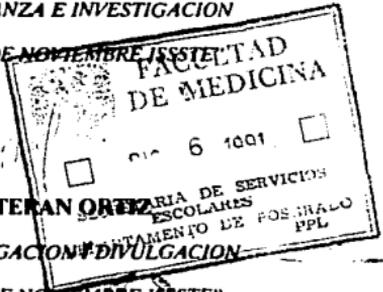
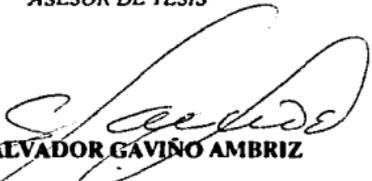
ASESOR DE TESIS



DR. SALVADOR GAVIÑO AMBRIZ

COORDINACION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

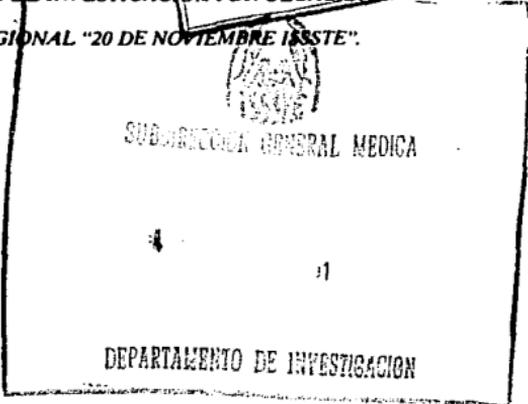
HOSPITAL REGIONAL "20 DE NOVIEMBRE ISSSTE"



DR. LUIS ANGEL TERAN ORTIZ

COORDINACION DE INVESTIGACION Y DIVULGACION

HOSPITAL REGIONAL "20 DE NOVIEMBRE ISSSTE"



SUBDIRECCION GENERAL MEDICA

DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION

EVOLUCION ELECTROFISIOLOGICA DE PACIENTES CON NEUROPATIA DIABETICA TRATADA CON TENS.

RESUMEN

Las manifestaciones sensoriales de la neuropatía diabética constituyen un problema terapéutico. Los neuroestimuladores eléctricos transcutáneos (TENS) pueden suprimir la percepción del estímulo nociceptivo, mediante un mecanismo liberador de endorfinas, a las cuales se les atribuye el poder analgésico de los estimulantes locales.

Se estudiaron 47 pacientes con neuropatía diabética, con dolor, principalmente en miembros pélvicos, divididos en dos grupos: el primer grupo de 22 pacientes tratados con TENS y el segundo grupo de 25 pacientes tratados con naproxen u otro analgésico antiinflamatorio no esteroideo, tomando en cuenta el control metabólico con hemoglobina glucosilada A1.

Se observó remisión del dolor en un 85% en el grupo tratado con TENS y un 15% en el grupo tratado con naproxen, sin tomar en cuenta el control metabólico cuantificado con hemoglobina glucosilada A1.

Se realizó electromiografía de ambas extremidades en los siguientes nervios: peroneo, tibial, sural, ulnar.

Los resultados electromiográficos no tuvieron diferencia estadística significativa en ambos grupos ($t = 0.025$ $P > 0.1$)

Se concluye que los hallazgos electrofisiológicos no se modifican con la aplicación de TENS u otro tipo de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, que la mejoría sintomática no se correlaciona con los resultados electrofisiológicos.

INTRODUCCION

El 30% de los pacientes diabéticos, con neuropatía sensorial, tienen sintomatología clínica, aunque la mayor parte cursa con alteraciones electrofisiológicas tempranas, de nervios periféricos, (1, 2, 4, 16) de las cuales la afección motora del nervio peroneo es la que mejor se correlaciona con la severidad de los síntomas clínicos (3, 4).

Algunos pacientes sufren daño irreversible y complicaciones incapacitantes (neuropatía artropática, resorción ósea, pie diabético) (7).

Con la microscopía electrónica se han esclarecido alteraciones morfológicas del nervio periférico y alteraciones microvasculares, pero los mecanismos bioquímicos todavía no se conocen (8,9).

El tratamiento actual incluye antineuríticos inespecíficos y un grupo de metabolitos que se encuentran en fase experimental (Mioinositol, alrestatin, sorbin I). (5-6).

Ninguna combinación farmacológica ha logrado resultados rápidos y completos en el control sintomático.

La neuropatía diabética periférica se caracteriza, electrofisiológicamente, por alteraciones en la velocidad de neuroconducción motora; la cual es más lenta que en

individuos sanos con diferencias hasta de 3.7 m/s. y en diferentes grupos de edad (10,15,16).

El período de latencia motora o sensitiva se prolonga con mayor frecuencia en los nervios sural, peroneo, ulnar, mediano y tibial (11).

Los objetivos del presente estudio son, demostrar que el uso de TENS o naproxen para el dolor de tipo neurfítico, en pacientes diabéticos, no modifican los datos electrofisiológicos; establecer si existe alguna relación, en cuanto al dolor y al control metabólico, cuantificado con hemoglobina glucosilada; relacionar el tiempo de evolución de la diabetes mellitus y tratamiento de la misma.

- *Hipótesis*

El paciente con neuropatía diabética, tratado con neuroestimulación eléctrica transcutánea, mejora con respecto a sus síntomas pero no modifica los valores electromiográficos.

MATERIAL Y METODOS

El estudio de evolución electromiográfica de pacientes con neuropatía diabética, tratada con TENS se efectuó en el servicio de Medicina física y rehabilitación en el Hospital Regional "20 de Noviembre" ISSSTE, en un período comprendido entre marzo de 1990 a octubre de 1990.

El número de pacientes que se estudió fue de 47, todos con diagnóstico de neuropatía diabética dolorosa, cuatro pacientes con diabetes mellitus tipo I (7%) y 43 pacientes con diabetes mellitus tipo II (93%), divididos de la siguiente manera: 31 mujeres 66% y 16 varones (34%), las edades comprendidas entre los 25 y los 76 años ($\bar{X} = 51$). (cuadro 1).

10 pacientes fueron captados en la consulta externa de rehabilitación y 37 en el departamento de electromiografía del servicio de medicina de rehabilitación.

Los pacientes de este estudio tuvieron una evolución de 17.1 ± 8 años, con un rango comprendido entre los 3 y los 33 años de padecer diabetes.

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes de ambos sexos.
- Sin importar la edad ni el tiempo del padecimiento.
- Que padezca dolor por neuropatía diabética.
- Sin tratamiento previo para el dolor, por lo menos un mes antes.
- Residente del D.F. o área metropolitana.
- Ser derechohabientes del ISSSTE.

No se eliminaron ni excluyeron pacientes, Se hicieron dos grupos en forma aleatoria; a todos se les practicó un estudio electrofisiológico pre y post-tratamiento, tanto para TENS como para naproxen, con el fin de valorar las velocidades de neuroconducción y onda F de los nervios peroneo y tibial.

Se registraron latencias sensitivas a los nervios sural y ulnar

Se tomaron como valores normales de las velocidades de neuroconducción en miembros pélvicos 51 ± 6 m/s.

Se utilizó la técnica de Kimura (15,16) para la obtención de latencias del nervio peroneo, tibial, sural, ulnar.

La calibración del aparato para ambos nervios es la siguiente:

Velocidad de barrido a 10ms/división. Sensitividad a 1000 microvoltios por centímetro. La frecuencia del estímulo fue de 1/s.

Para valorar las técnicas de neuroconducción sensitivas del nervio sural y del nervio ulnar, los valores normales para la latencia del sural es de 3.7 ± 0.3 ms. y del ulnar 2.8 ± 1.2 ms. (16).

La calibración del electromiógrafo para las latencias sensitivas es a una velocidad de barrido de 5 ms/división. Duración del estímulo 0.1 ms. y una frecuencia del estímulo de 1/s. La calibración del aparato para realizar la latencia sensitiva del nervio ulnar es idéntica que la del sural, sólo que en ella se utilizan electrodos de anillo.

Los valores normales de Hemoglobina glucosilada A1 son de 4 a 8%. Lo que nos dió la pauta para saber del control metabólico del paciente diabético en el transcurso del estudio.

LOS METODOS ESTADISTICOS UTILIZADOS.

1.- T-Pareada.

2.- Prueba de rangos con signo de Wilcoxon para muestras pareadas.

3.- Prueba ji-cuadrada con correlación de Yates.

RESULTADOS:

CONTROL METABOLICO. Al inicio del estudio se les valoró a los 47 pacientes el control metabólico, de acuerdo a las cifras de hemoglobina glucosilada A1. Los pacientes con cifras de 5 a 8% están considerados como un buen control. Los que mostraron valores por arriba de lo normal fueron considerados como descontrolados metabólicamente. La media de hemoglobina glucosilada fue de $\bar{X} = 13\%$, mínima de 5% y máxima de 21% (cuadro 2).

De los 22 pacientes del grupo I, un paciente tenía cifras normales de hemoglobina glucosilada A1 (5.6%) y del total de los pacientes de su grupo ocupa un 15%. Los 21 pacientes restantes de este grupo (95%) mostraban cifras altas con un rango entre 9.9% y 10% con una $\bar{X} = 12.4$ y una desviación estándar (D.E.) de 2.7.

Del grupo II, tres pacientes con cifras de hemoglobina glucosilada A1 dentro de lo normal ocupando un 12% del total del grupo, los 22 restantes (88%) estuvieron no compensados; en general para los dos grupos fué de 4 pacientes compensados, 43 no compensados, con una media de 12.1 y una D.E. de 3.5, una $\chi^2 = 0.15$ y una $P > 0.10$ con un rango entre 5.9 y 21.0.

En la sintomatología neuropática. Se observó una amplia gama de alteraciones sensoriales como parestesias, disestesias, todas localizadas principalmente en nervios de miembros pélvicos.

El dolor disminuyó en los dos grupos tratados, pero en el grupo tratado con TENS el grado de remisión del dolor fue en un 90%. Por otro lado, en el grupo tratado con naproxen, el dolor disminuyó en un 38%.

La duración de la remisión del dolor es aproximadamente de dos a tres semanas en los dos grupos, y se observó que existe relación directa con el grado de control metabólico, ya que la mayoría de los pacientes estudiados presentan descontrol metabólico, y los resultados electromiográficos, y no existe relación directa con la remisión del dolor, por lo que la mayoría de los pacientes estudiados presentaron descontrol metabólico y sin embargo, el dolor disminuye en un alto porcentaje.

El grupo con buen control metabólico (cuadro 3) mostró que el dolor disminuye pero no desaparece por completo. (cuadro 2)

RESULTADOS DE LOS DATOS ELECTROMIOGRAFICOS.

Los resultados están distribuidos, de tal forma que se puedan comparar los resultados electrofisiológicos antes y después del tratamiento con TENS y naproxen en pacientes diabéticos con neuropatía dolorosa.

las diferencias en los datos de la electromiografía se muestran en el cuadro 4.

ANALISIS

Cuando se comparó la respuesta electromiográfica inicial con la respuesta electromiográfica final, no se encontró diferencia estadística con el método de T-Parada $=0.025$ y una $P>0.5$; debido a que el tiempo en que valoraron los resultados fue muy corto ya que los cambios en la conducción nerviosa no se pudieron observar. Se tiene que observar si ésta mejoría en la neuropatía se puede mantener a largo plazo, tomando en cuenta otros factores como el control de la glucosa (1,5).

Los datos electrofisiológicos con respecto a la sintomatología dolorosa, no guardan una relación después de la desmielinización segmentaria severa ya que antes de que los síntomas sensoriales se presenten, la electromiografía presenta un retraso moderado, disminución de la amplitud del potencial y su duración es prolongada (11).

Se hizo la prueba de la hemoglobina glucosilada A1 a 47 pacientes, resultando ser un grupo homogéneo, en cuanto a la comparación de las cifras ($\bar{X} = 13.5\%$).

La hemoglobina glucosilada nos da la pauta de la neuropatía diabética al igual que otras complicaciones crónicas siendo más frecuente en pacientes descontrolados metabólicamente. El control de la glucosa no es un parámetro que pueda tomarse en cuenta por el tiempo tan corto del estudio, para que el control de la glucosa pueda influir en la mejoría de la función nerviosa se debe tener un control de la misma (alrededor de 6 meses) y de la hemoglobina glucosilada (alrededor de 2 a 3 meses) (21).

El estudio demostró que el TENS en el tratamiento de dolor de tipo neurítico en pacientes diabéticos, es de gran utilidad puesto que hizo disminuir el dolor de moderado o severo a leve, además su eficacia fue superior a la encontrada con el uso de naproxen, el dolor de severo disminuyó a moderado. Esto se puede juzgar con la prueba de Wilcoxon.

En estudios anteriores se ha demostrado que el TENS puede bloquear el dolor o inhibirlo, estimulando la liberación de endorfinas, a las cuales se les atribuye el poder analgésico de los estimulante locales. (17, 18, 19, 20, 21) a nivel del cordón posterior en la medula espinal.

Finalmente se deberá de compara si el uso de TENS por largos periodos nos transurso del tiempo que se utiliza. Si nos diera analgesia prolongada en cortos o intensión.

Se observó que el sexo femenino predomina en ambos grupos, lo cual se puede atribuir a que asisten con mayor regularidad a sus consultas de control (En una relación de 2:1 con respecto al sexo masculino. Se ha demostrado, en estudios previos, que la diabetes mellitus no tiene predominio por ningún sexo.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

CONCLUSIONES

Los hallazgos electrofisiológicos no se modifican. La T-pareada = 0.025, $P > 0.5$; nos indican que no existe diferencia significativa.

Con la aplicación del TENS no se modifican las latencias, a menos de que sea usado por tiempos prolongados y que el paciente se encuentre con buen control metabólico y renal.

La mejoría sintomática no se correlacionó con la electrofisiológica ya que son totalmente independientes.

La mejoría se establece en forma subjetiva con el tratamiento para el dolor y no existen valores indicativos que nos modifiquen las latencias y velocidades de neuroconducción. Esto nos sirve para que en estudios posteriores se tome en cuenta un grupo con placebo, para saber si el TENS en verdad sirve como tratamiento para el dolor neurítico del diabético o no nos es útil.

Las alteraciones sensoriales y motoras no tienen relación con el tiempo de evolución tipo de diabetes mellitus, tipo y dosis de hipoglucemiante y control metabólico.

CUADRO 1

Hemoglobina glucosilada % en paciente

	Compensado	No compensado	Total de pacientes
Grupo 1	1 paciente (5%)	21 pacientes (95%)	22
Grupo 2	3 pacientes (12%)	22 pacientes (88%)	25
TOTAL	4 pacientes	43 pacientes	47

$$\bar{X} = 1.5$$

$$P > 0.10$$

CUADRO 2

CUANTIFICACION DEL DOLOR		
	PRE TRATAMIENTO	POST TRATAMIENTO
GRUPO 1	INTENSO 4	LEVE 1
GRUPO 2	INTENSO 4	MODERADO 2

GRUPO 1 = PACIENTES TRATADOS CON TENS

GRUPO 2 = PACIENTES TRATADOS CON NAXEN

CUADRO NUM. 3
ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO DE PACIENTES DIABÉTICOS TRATADOS CON TENS

GRUPO I

VARIABLE	PRE TRATAMIENTO			POST TRATAMIENTO			INFERENCIA
	\bar{X}	D.E.	RANGO	\bar{X}	D.E.	RANGO	
LAT. PROX. P. DER.	13.4	2.7	9.8-17.6	13.8	2.7	0-19	N.D.S. (P>.5)
LAT. PROX. P. IZO.	13.4	2.7	9.7-16.9	13.8	2.7	0-18	N.D.S. (P>.5)
LAT. DIST. P. DER.	5.1	1.7	0-8.3	5.2	2.2	0-8.1	N.D.S. (P>.5)
LAT. DIST. P. IZO.	3.5	2.7	0-7.8	3.5	2.5	0-7.8	N.D.S. (P>.5)
VEL. COND. P. DER.	31.2	17.7	0-48.9	29.8	18.6	0-44.1	N.D.S. (P>0.1)
VEL. COND. P. IZO.	39.9	9.0	0-45.8	28.0	17.9	0-47.8	N.D.S. (P>.5)
LAT. SURAL DER.	2.9	2.6	0-6.1	1.6	2.6	0-8.0	N.D.S. (P>.5)
LAT. SURAL IZO.	1.6	2.6	0-8.0	1.7	7.6	0-8.1	N.D.S. (P>.5)
ONDA F. P. DER.	54.6	28.5	0-61	55.5	2.1	0-61	N.D.S. (P>.5)
ONDA F. P. IZO.	55.5	23.5	0-52.6	55.6	2.3	0-61	N.D.S. (P>.5)
LAT. ULNAR DER.	3.8	0.6	2.7-4.5	3.7	0.5	2.7-4.5	N.D.S. (P>0.1)
LAT. ULNAR IZO.	3.7	0.9	2.7-3.9	3.9	0.6	2.9-5.2	N.D.S. (P>0.1)
LAT. PROX. T. DER.	11.7	1.2	9-15	11.7	1.3	10-16	N.D.S. (P>.5)
LAT. PROX. T. IZO.	12.6	1.3	9-16	11.8	1.3	9.0-17.1	N.D.S. (P>.5)
LAT. DIST. T. DER.	5.4	0.9	0-8.1	3.9	3.1	0-8.1	N.D.S. (P>.5)
LAT. DIST. T. IZO.	3.9	3.1	0-6.8	4.6	1.5	0-6.8	N.D.S. (P>.5)
VEL. CON. T. DER.	39.9	9.0	0-45.8	40.8	8.8	0-45	N.D.S. (P>.5)
VEL. CON. T. IZO.	40.9	1.6	36.5-45.1	40.9	1.6	36.5-45.1	N.D.S. (P>.5)
ONDA F. T. DER.	35.4	24.4	0-60	35.5	24.5	0-60	N.D.S. (P>.5)
ONDA F. T. IZO.	34.1	26.0	0-59.7	33.6	25.6	0-59.7	N.D.S. (P>.5)

CUADRO NUM. 4
ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO DE PACIENTES DIABÉTICOS TRATADOS CON NAXEN

GRUPO 2

VARIABLE	PRE TRATAMIENTO			POST TRATAMIENTO			INFERENCIA
	\bar{X}	D.E.	RANGO	\bar{X}	D.E.	RANGO	
LAT. PROX. P. DER.	12.7	3.3	0-19.2	13.1	3.5	0-19	N.D.S. (P>.5)
LAT. PROX. P. IZO.	12.9	1.4	9.8-15.9	12.9	1.4	0-18	N.D.S. (P>.5)
LAT. DIST. P. DER.	3.7	2.2	0-8.1	3.7	2.2	0-8.1	N.D.S. (P>.5)
LAT. DIST. P. IZO.	3.5	2.5	0-7.8	3.5	2.5	0-7.8	N.D.S. (P>.5)
VEL. COND. P. DER.	31.4	17.7	0-48.8	31.2	17.7	0-44.1	N.D.S. (P>.1)
VEL. COND. P. IZO.	29.8	18.6	0-44.1	29.8	18.6	0-47.8	N.D.S. (P>.5)
LAT. SURAL DER.	2.9	2.6	0-8.0	2.9	2.6	0-8.0	N.D.S. (P>.5)
LAT. SURAL IZO.	1.6	2.6	0-8.0	1.6	2.6	0-8.1	N.D.S. (P>.5)
ONDA F. P. DER.	29.6	28.5	0-52.0	29.6	2.1	0-61	N.D.S. (P>.5)
ONDA F. P. IZO.	41.4	25.3	0-61.0	55.5	2.3	0-61	N.D.S. (P>.5)
LAT. ULNAR DER.	3.8	1.5	0-5.3	3.8	0.5	2.7-4.5	N.D.S. (P>.1)
LAT. ULNAR IZO.	4.0	1.6	0-5.6	4.0	0.6	2.9-5.2	N.D.S. (P>.1)
LAT. PROX. T. DER.	12.9	1.3	11.0-16.7	11.7	1.3	10-16	N.D.S. (P>.5)
LAT. PROX. T. IZO.	11.7	1.2	9.3-15.8	11.7	1.3	9.0-17.1	N.D.S. (P>.5)
LAT. DIST. T. DER.	5.3	1.7	0-8.3	5.1	3.1	0-8.1	N.D.S. (P>.5)
LAT. DIST. T. IZO.	5.4	0.9	4.2-8.2	5.4	1.5	0-6.8	N.D.S. (P>.5)
VEL. CON. T. DER.	42.6	2.6	39.1-49.5	41.7	8.8	0-45	N.D.S. (P>.5)
VEL. CON. T. IZO.	43.1	2.6	40.0-49.5	43.1	1.6	36.5-45.1	N.D.S. (P>.5)
ONDA F. T. DER.	54.5	11.4	0-59.8	54.6	24.5	0-60	N.D.S. (P>.5)
ONDA F. T. IZO.	55.5	2.3	52.0-61.0	55.5	25.6	0-59.7	N.D.S. (P>.5)

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Buchtal RO, Adams AM, Roas CP, Et all: Nerve conduction abnormalities in non-insulin depend diabetic subjects. *Muscle and nerve*. 1986; 4: 120-134.
- 2.- Evans RW, Yadollah HU, Burton C: What's new. review of clinical presentations, pathophysiology and treatment of diabetic neuropathies. *Texas Med*. 1983; 79: 50.
- 3.- Lamountech CA, Buchthal PE, Dyck RE: Clinical analysis of pathophysiology of diabetic neuropathies: *Jama* 1988; 79: 50-60.
- 4.- Windebank AJ: Diabetic control and peripheral neuropathy. *Mayo clinic*, 1983; 58: 344-348.
- 5.- Greene DA, Brown MJ: Comparison of clinical course and sequential electrophysiological tests in diabetics with symptomatic polyneuropathy and its implications for clinical trials. *Diabetes*, 1980; 30: 421.
- 6.- Culebras A, Alio J, Herrera J: effect of an aldose reductase inhibitor on diabetic peripheral neuropathy. *Arch Neurol*, 1981; 38: 133.
- 7.- Orzeck EA: Diabetic neuropathy, an unnecessary disease. *Texas Med*, 1983; 79: 8.
- 8.- Johnson FC, Brendel K, Meezan E: Human diabetic perineural cell basement membrane thickening. *Lab. Invest*, 1981; 44: 265.
- 9.- Sidenius P, Jakobsen J: Retrograde axonal transport. A possible role, in the development of neuropathy. *Dietologia*, 1981; 20: 110-112.
- 10.- Clements RS: Review article. Diabetic neuropathy, New concepts of its etiology. *Diabetes*, 1984; 28: 604-608.
- 11.- Mulder DE: Nerves diabetic and normal correlation of conduction velocity. *Ann Neurol*, 1981; 2: 1-7.
- 12.- Waxman SG: Pathophysiology of nerve conduction relation to diabetic neuropathy. *Ann Intern. Med*, 1980; 92: 297-284.
- 13.- Cummins KL, Dorfman LJ: Nerve fiber conduction, velocity distribution. Studies of normal and diabetic human nerves. *Ann Neurol*, 1981; 9: 67-75.
- 14.- Wilbourn A: how can electromyography help you? *Postgrad Med*. 1983; 73: 187-189.

- 15.- Wolf SL: Perspectives of central nervous system responsiveness to transcutaneous electrical nerve stimulation. *Phys. Therapy*. 1978; 58: 1443.
- 16.- Lampe GP: Introduction to the use of TENS devices. *Phys. Therapy*, 1978; 58: 1450.
- 17.- Cooper IU: Safety and efficacy of chronic stimulation. *Neurosurgery*, 1987; 1: 206-209.
- 18.- Davis R, Lentini R: Transcutaneous Nerve Stimulation and Comparative electrophysiologic for the relief of chronic pain. *Annals of internal medicine*, 1986; 92: 297-301.
- 19.- Raja SN, Meyer RA, Campbell JN: Peripheral mechanisms of Somatic Pain. *Anesthesiology*, 1988; 68: 571-590.
- 20.- Kimura J. *The Electrodiagnosis in Diseases of nerve and muscle*, 3a ed, 471-473. ed, F A Davis Philadelphia. 1987.
- 21.- Lambert et al: glucosilada hemoglobin new concepts in diabetes. *Ann neurol*. 1981; 2: 1-17.