



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias de la Salud

DIETA Y SUPLEMENTOS DIETÉTICOS EN LA NEUROPATÍA DIABÉTICA: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Alumna: Nieto Artiga, Laura

Tutora: Prof.^a M.^a Dolores López Franco

Departamento de Enfermería

Mayo, 2022

AGRADECIMIENTOS

Durante estos cuatro años de carrera he tenido personas a mi lado que me han animado a seguir adelante, a todas ellas quiero agradecerles el apoyo y el cariño que me han dado para que yo haya podido llegar a donde he llegado.

Sobre todo, agradecer a mi familia, pero en especial a mis padres y a mi hermana que han tenido que aguantar mis agobios cuando me podía la presión de los exámenes.

Gracias a todas las personas que han compartido conmigo un ratito de risas y enseñanzas: profesores, tutores de prácticas, amigos y pacientes y que han dejado una huella en mi vida.

Por último y no menos importante, a mi tutora Loli, por la paciencia que ha tenido conmigo durante todo el proceso de realización del trabajo.

RESUMEN	6
ABSTRACT	7
1. INTRODUCCIÓN	8
1.1. Fisiopatología.....	8
1.2. Clasificación.....	9
1.2.1. <i>Diabetes tipo I</i>	9
1.2.2 <i>Diabetes tipo II.</i>	9
1.2.3. <i>Diabetes gestacional.....</i>	10
1.2.4. <i>Intolerancia a la glucosa</i>	10
1.3. Alcance de esta patología	11
1.4. Diagnóstico	11
1.5. Tratamiento	12
1.5.1. <i>Alimentación</i>	12
1.5.2. <i>Ejercicio físico</i>	13
1.6. Complicaciones crónicas.....	13
1.6.1. <i>Neuropatías</i>	14
1.6.2. <i>Microangiopatías y Macroangiopatías.....</i>	16
1.7. Suplementos	18
1.7.1. <i>Superóxido dismutasa (SOD)</i>	18
1.7.2. <i>Ácido aminolevulínico (ALA)</i>	19
1.7.3. <i>Vitaminas</i>	19
1.7.4. <i>Glucosa -6-fosfato deshidrogenasa</i>	21
1.7.5. <i>β-hidroxi-β metilbutirato</i>	21
1.7.6. <i>Aminoácidos</i>	22
1.7.7. <i>Ácidos grasos poliinsaturados</i>	22
1.7.9. <i>Oligoelementos</i>	23
2. JUSTIFICACIÓN	23
3. REVISIÓN.....	24
3.1. Objetivos.....	24
3.1.1. <i>Objetivo General</i>	24
3.1.2. <i>Objetivo Específico</i>	24
3.2. Diseño	24
3.3. Estrategia de búsqueda.....	25
3.4. Criterios de inclusión y calidad	27

3.5 Método de análisis empleado	28
4. RESULTADOS	28
4.1. Características de los estudios seleccionados	28
4.2. Calidad de los artículos seleccionados	30
4.3. Resultados generales de los estudios incluidos	31
4.4. Relación entre alimentación o suplementos dietéticos y el dolor en la neuropatía diabética.....	37
4.5. Relación entre la alimentación o suplementos dietéticos y los parámetros bioquímicos en la neuropatía diabética.....	38
5. DISCUSIÓN	39
6. CONCLUSIÓN	42
7. ANEXOS	43
Anexo I: Calidad de los artículos.....	43
8. BIBLIOGRAFÍA	44

INDICE DE ABREVIATURAS

ALA: Ácido aminolevulínico

ALC: Ácido linoléico

DM: Diabetes Mellitus

FLC: Ficha de lectura crítica

IL: Interleuquinas

MNSIE: Michigan Neuropathy Screening Instrument Examination

MNSIQ: Michigan Neuropathy Screening Instrument Questionnaire

MPQ: McGill Pain Questionnaire

NCS: Nerve conduction study

NDS: Neuropathy Disability Score

NPQ: Neuropathy Pain Questionnaire

NSS: Neuropathy Symptom Score

PUFA: Poly-Unsaturated Fatty Acids

SOD: Superóxido dismutasa

TCSS: Toronto Clinical Scoring System

VAS: Visual Analog Self-report Scale

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estrategia de búsqueda según la base de datos consultada 25

Tabla 2. Resultados de los artículos seleccionados..... 32

RESUMEN

Introducción. La diabetes mellitus es una de las enfermedades con mayor prevalencia tanto en nuestro país como a nivel mundial. Muchas de las neuropatías diabéticas que se desarrollan a lo largo de la vida de una persona con diabetes mellitus están relacionadas con hábitos cotidianos que siguen, más concretamente con la alimentación y sus suplementos.

Objetivo. Describir el efecto que tiene la alimentación y los suplementos dietéticos en las neuropatías diabéticas en cuanto al dolor, sensibilidad y parámetros bioquímicos en personas diabéticas tipo II.

Metodología. Se ha realizado búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos como: Pubmed, Scopus, Cinahl, Medline, Lilacs y Cochrane, mediante una cadena de búsqueda utilizando términos MeSH y sus sinónimos. Para la elección de los estudios se fijaron unos criterios de inclusión específicos.

Resultados. De los 361 estudios se han utilizaron 12. Los resultados indican que la mayoría de los suplementos como, vitaminas, superóxido dismutasa, ácido aminolevulínico, ácido fólico, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, aminoácidos, ácidos grasos poliinsaturados, oligoelementos y β -hidroxi- β metilbutirato, incluidos en la investigación pueden desencadenar efectos beneficiosos, reduciendo la sensibilidad, el dolor, y mejorar parámetros bioquímicos.

Conclusión. Se sugiere que los suplementos alimenticios en cantidades mínimas benefician a las personas con neuropatía sobre todo en lo que concierne al dolor y la sensibilidad. Por esta razón, debe de haber más investigaciones al respecto para poder tener una base científica más sólida y aconsejar a las personas con Diabetes mellitus sobre estos suplementos y mejorar su calidad de vida.

PALABRAS CLAVE: Neuropatías Diabéticas, Diabetes Mellitus tipo II, dieta, suplementos dietéticos.

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus is one of the most prevalent diseases both in our country and worldwide. Many of the diabetic neuropathies that develop throughout the life of a person with Diabetes mellitus are related to the daily habits they follow, more specifically to diet and dietary supplements.

Objective: To describe the effect of diet and dietary supplements on diabetic neuropathies in terms of pain, sensitivity and biochemical parameters in type II diabetics.

Methodology: A bibliographic search was carried out in different databases such as: Pubmed, Scopus, Cinahl, Medline, Lilacs and Cochrane, by means of a search string using MeSH terms and their synonyms. Specific inclusion criteria were set for the selection of studies.

Results: Of the 361 studies, 12 were used. The results indicate that most of the supplements such as vitamins, vitamins, superoxide dismutase, aminolevulinic acid, folic acid, glucose-6-phosphate dehydrogenase, amino acids, polyunsaturated fatty acids, trace elements and β -hydroxy- β -methylbutyrate, included in the research can trigger beneficial effects, reducing tenderness, pain, and improving biochemical parameters.

Conclusion: It is suggested that dietary supplements in minimal amounts benefit people with neuropathy especially with regard to pain and sensitivity. For this reason, more research is needed to have a more solid scientific basis for advising people with Diabetes mellitus about these supplements and to improve their quality of life.

KEY WORDS: Diabetic Neuropathies, Diabetes mellitus type II, diet y Dietary Supplements.

1. INTRODUCCIÓN

El concepto de diabetes mellitus (DM) engloba a un conjunto de enfermedades metabólicas crónicas que afecta a cerca de 100 millones de personas. Este es uno de los principales problemas de salud a nivel mundial. La prevalencia de este fenómeno sigue aumentando debido en parte al incremento de la población envejecida, cambios en las dietas, malos hábitos de vida y disminución en la actividad física ^{1,2}.

Muchas de las neuropatías diabéticas que se desarrollan a lo largo de la vida de una persona con DM están relacionadas con hábitos cotidianos que siguen, más concretamente con la alimentación y sus suplementos ^{1,2}.

Como consecuencia de estos procesos de cambio se observa un crecimiento en personas con sobrepeso u obesas y el aumento de la incidencia de la diabetes, sobre todo de la tipo II ^{1,2}.

1.1. Fisiopatología

La DM se caracteriza por un aumento de la concentración de glucosa en sangre debido a la disminución de la secreción de insulina por las células beta de los islotes de Langerhans y/o a la disminución de su acción. Como consecuencia, la glucosa no puede entrar en las células y la persona sufre un déficit de nutrientes ³.

Si desde el inicio de la enfermedad el control glucémico es adecuado, la DM no suele producir alteraciones, sin embargo, cuando este es inadecuado comienza a producirse complicaciones. Estas pueden ser agudas como la denominada descompensación hiperglucémica hiperosmolar y descompensación hiperglucémica cetoacidótica; y crónicas que engloban las complicaciones vasculares microangiopáticas y macroangiopáticas y un síndrome neuropático autonómico y periférico ³.

1.2. Clasificación

Se distinguen varios tipos de DM:

1.2.1. Diabetes tipo I

Este tipo de DM es común en personas menores de 30 años, aunque puede producirse en cualquier momento del ciclo vital. La prevalencia se sitúa en 0.8/1000 habitantes. Es una dolencia autoinmune crónica caracterizada por una disminución de la insulina, tanto en ayunas como en respuesta de otros estímulos, debido a una destrucción de las células beta. Este tipo de DM es muy frecuente cuando hay antecedentes familiares ¹.

La DM tipo I se manifiesta con poliuria (ganas de orinar frecuente), polidipsia (sensación de sed frecuentemente), polifagia (sensación de hambre a todas horas), fatiga, visión borrosa y pérdida de peso repentina. Los síntomas aparecen de manera repentina en comparación con la DM tipo II ⁴.

1.2.2 Diabetes tipo II.

Este trastorno se encuentra entre las 7 primeras causas de muerte en los países occidentales, siendo uno de los causantes de neuropatías. Suele aparecer a partir de los 40 años en personas con problemas de sobrepeso, obesidad, dislipemia e hipertensión. Las personas afectadas con este tipo de DM tienen alteraciones en estos mecanismos posreceptores, lo que obliga a compensaciones para aumentar la secreción de insulina o lo que es lo mismo insulinoresistencia. El aumento progresivo y crónico de la secreción de insulina es lo que puede producir la diabetes ya que la persona no es capaz de mantener la glucosa normal ¹.

La diferencia entre la DM II y I es que se puede corregir si la persona toma conciencia de la enfermedad y cambia sus patrones dietéticos. Cuando ya no es capaz de controlarse se pauta tratamiento con antidiabéticos orales o insulina. Además, en este tipo de diabetes también intervienen factores genéticos, hereditarios y factores predisponentes, algunos de estos son tomar

poca fibra, una alimentación deficitaria en hidratos de carbono complejos y vitamina E, azúcares refinados, sedentarismo, obesidad y dietas ricas en grasas saturadas ¹.

A pesar de que los síntomas de la DM tipo II son iguales que la de tipo I, la diferencia más clara es que los síntomas aparecen de forma progresiva en la DM tipo II. Además, el tratamiento varía de un tipo de DM a otro, siendo a veces un poco confuso diagnosticar el tipo de DM que tiene la persona y por lo tanto el tratamiento ⁴.

1.2.3. Diabetes gestacional

Durante el embarazo hay un aumento del azúcar en sangre debido a la aparición de las hormonas placentarias. Por esta razón las embarazadas tienen que tener controles periódicos porque presenta un riesgo grave para el feto ¹.

Para evitar este tipo de diabetes se le realizan pruebas a la madre como es la curva de la glucemia y el test de o' Sullivan. Esta prueba se realiza entre la semana 24 y 28 y consta de la ingestión de 50 gr de glucosa para su posterior análisis pasada una hora ¹.

1.2.4. Intolerancia a la glucosa

La intolerancia a la glucosa viene descrita a las personas que no tienen una curva normal de glucemia, pero tampoco tienen unos niveles elevados de glucosa. Lo característico de la intolerancia a la glucosa es que con el tiempo puede mejorar, quedarse igual o empeorar ¹.

Las personas que tienen intolerancia a la glucosa tienen que estar controladas periódicamente para evitar complicaciones ya que tienen mayores probabilidades de sufrir enfermedades macrovasculares ¹.

1.3. Alcance de esta patología.

La tasa de mortalidad prematura entre 2000 y 2016, a causa de la DM aumentó un 5%. En los países con ingresos económicos altos disminuyó entre los años 2000-2010, para luego aumentar en el año 2016. En 2019, esta enfermedad fue la causante directa de 1,5 millones de defunciones, y dentro de la DM, un 48% fue en menores de 70 años ⁵.

La DM afecta a 243 millones de personas en el mundo, de estos 30 millones padecen algún tipo de neuropatía ⁶.

Estos datos han demostrado que el riesgo de padecer DM tipo II es mayor en personas con ingresos económicos y nivel educativo bajos que en personas con ingresos y nivel educativo alto, por esta razón muchos estudios avalan que el nivel educativo y económico es importante para adoptar conductas saludables. Además, se ha visto que la pobreza está asociada a mayor mortalidad y esperanza de vida más corta ⁷.

En África, la prevalencia varía entre un 17% y un 53% desde la región norte y este. Estos datos contrastan con los encontrados en Europa y Estados Unidos o China siendo de 27-32%, 21-45% y del 17-62% respectivamente ⁸.

En España, la prevalencia de DM tipo II ha aumentado aproximadamente un 10-15%. Esto se ve influido por factores como el envejecimiento de la población, un aumento de personas con diabetes, una menor mortalidad y un aumento de la incidencia ⁹.

1.4. Diagnóstico

Para el diagnóstico de cualquier tipo de diabetes es necesario realizar una glucemia basal y de vez en cuando una curva de glucemia. Este análisis se puede realizar tanto en sangre venosa o en sangre capilar. En la sangre capilar se obtienen valores más altos generalmente que en la sangre venosa ¹⁰.

También, en las fases tempranas de la enfermedad suelen aparecer síntomas como polidipsia (mucha sed), poliuria (micciones frecuentes), polifagia (hambre insaciable), astenia, anorexia y pérdida ponderal ¹⁰.

Actualmente se utilizan métodos como los de la hexoquinasa o el de la glucosadeshidrogenasa. Los valores de referencias en ayunas son ¹⁰:

- Glucosa normal: 65-105 mg/dl
- Alteración de la glucosa: 110-126 mg/dl
- Diabetes si es igual o superior a 126 mg/dl

Para determinar la glucosa posprandial se administra aproximadamente 100 g de glucosa en adultos y 1.75 g/kg de peso en niños. Se analizan los resultados una vez pasadas dos horas. Los valores de la glucemia posprandial son ^{3, 11}:

- Normal: menor a 120 mg/dl.
- Sospechoso: mayor a 120 mg/dl.
- Hiperglucemia: mayor de 200 mg/dl.

1.5. Tratamiento

El objetivo que tiene el tratamiento de la diabetes consiste en mantener los niveles de glucemia dentro de los límites. Esto se consigue manteniendo un equilibrio entre la alimentación y el ejercicio físico ¹.

1.5.1. Alimentación

La alimentación que deben seguir las personas diabéticas por lo general es, disminuir la ingesta de azúcares rápidos como bollería, azúcar de caña, miel, bebidas azucaradas etc. Además de aumentar la ingesta de hidratos de

carbón de absorción lenta, proteínas animales, pescados azules, pollo sin piel, leche desnatada y evitar el consumo de grasas saturadas y colesterol ¹.

En las personas con diabetes tipo II la alimentación tiene un papel más importante, por lo que es recomendable la dieta rica en vegetales, sustituir los cereales y el pan refinado por pan integral y tomar frutas enteras (evitar los zumos) ¹.

En definitiva, una dieta hipocalórica baja en grasa además de reducir el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares ayuda a la prevención de la DM ¹¹.

1.5.2. Ejercicio físico

En cuanto al ejercicio físico los pacientes que tienen como tratamiento insulina tienen que tener especial cuidado al realizar cualquier actividad física. Reducir las dosis de insulina o tomar hidratos de carbono antes del ejercicio es una medida a tomar en cuenta dependiendo de la intensidad, duración e importancia del ejercicio ¹.

La actividad física mejora la sensibilidad de la insulina, por lo que muchas personas diabéticas pueden incluso sustituir los antidiabéticos orales por el ejercicio físico habitual ¹. Se ha comprobado que al menos 150 minutos de ejercicio a la semana es más efectivo que la metformina para la prevención de la diabetes. Todo esto ayuda a la disminución de la presión sistólica y diastólica, mejoría de la acción de la insulina de 2-72 horas y mayor captación de la glucosa por el músculo ¹¹.

1.6. Complicaciones crónicas

Las complicaciones crónicas engloban las complicaciones vasculares microangiopáticas y macroangiopáticas y un síndrome neuropático autonómico y periférico³.

1.6.1. Neuropatías

El diagnóstico de las neuropatías diabéticas se basa en la historia clínica y evaluación neurológica. Lo primero que se realiza es una revisión de la historia clínica sobre sus antecedentes personales, hábitos tóxicos, sobre todo tabaquismo, años de evolución de la DM, presencia de otras complicaciones, grado de control glucémico y grado de dolor. El grado del dolor hay dos pasos que son fundamentales: cuantificar el grado y el tipo de dolor. Se valora con la escala Escala Visual Analógica del dolor (EVA) en el caso de la severidad del dolor ¹².

El segundo paso es una exploración física, tanto general como neurológica de las extremidades. Se valora la sensibilidad algésica, táctil, vibratoria, térmica, sensibilidad a la presión y los reflejos osteotendinosos. Para ello se utiliza un monofilamento, un diapasón de 128 Hz y un martillo de reflejos ¹².

- La sensibilidad algésica: se realiza un pinchazo con un objeto romo en el primer dedo, sin hacer ningún tipo de lesión en la piel. La persona debe saber diferenciar la sensación dolorosa del pinchazo y de la presión.
- La sensibilidad vibratoria: se realiza con el diapasón, previamente mencionado. Se hace vibrar en la cabeza del primer metatarsiano, el paciente debe de notar el principio de la vibración y el cese del mismo. Si el paciente no nota el cese o lo hace y el examinador todavía lo nota, estaremos hablando de patología.
- En la sensibilidad térmica el examinador utiliza el martillo de reflejos para que el paciente note la sensación de frialdad del metal.
- En la sensibilidad a la presión, se utilizan cuatro puntos en cada pie, que habitualmente son la falange distal del primer dedo y la cabeza de los metatarsianos primero, tercero y quinto. El instrumental necesario para realizarlo es el monofilamento, se punciona tres veces y el paciente tiene que acertar al menos dos.
- Por último, se valoran los reflejos osteotendinosos: la exploración de los reflejos aquileos es muy sensible, pero tiene una especificidad baja, debido a que se ha demostrado que con la edad hay un aumento de la prevalencia de personas sanas con reflejos abolidos ¹².

A diferencia de las microangiopatías y macroangiopatías las neuropatías pueden desarrollarse en poco tiempo de haberse diagnosticado la enfermedad, además estas afectan a los nervios en vez de a los vasos sanguíneos ¹³.

Las neuropatías pueden clasificarse en focales y autonómicas. Las neuropatías focales suelen producirse por atrapamiento y por infarto en los nervios, los cuales pueden manifestarse como dolor, con debilidad y alteración sensitiva. Su evolución es lenta y regresiva. El síndrome del túnel carpiano es el más común en este tipo de pacientes. Este tipo de neuropatías afectan generalmente de manera individual a los nervios, las partes que se ven afectadas con más frecuencia son las manos, el torso, la cabeza o la pierna ¹³.

Sin embargo, las neuropatías autonómicas pueden afectar a diferentes órganos y sistemas. Suelen aparecer cuando la diabetes lleva mucho tiempo diagnosticada, aunque hay casos en los que se han dado al poco tiempo del diagnóstico. Pueden verse alteraciones en el sistema cardiovascular como afectación de la frecuencia cardíaca y disfunción de mecanismos vasculares centrales y periféricos ¹³.

El inicio de la neuropatía suele ser bilateral en pies y dedos. Si el origen es asimétrico posteriormente tiene tendencia a la bilateralidad. Esta afección puede progresar en sentido ascendente con síntomas dolorosos y parestesias en ambas manos y pies. El dolor suele empeorar por la noche. Además, de otros síntomas como depresión, ansiedad, claudicación vascular, sudoración, coloración de la piel y temperatura anormal ¹⁴.

Por esta razón, existen pruebas diagnósticas y de prevención para evitar tanto las neuropatías como las angiopatías. Algunas pruebas son la sensibilidad del pie diabético y la retinografía¹³.

Además, se ha estudiado un tipo de neuropatías que son las periféricas. Estas tienen un inicio insidioso y puede manifestarse como pérdida de la sensibilidad, susceptibilidad a la formación de callos, lo que predispone a la aparición de úlceras de pie ³.

En algunos estudios se ha observado que la incidencia de neuropatía y el riesgo de padecer úlceras de pie disminuye un 59% cuando se consigue un buen control metabólico, tensión arterial inferior a 130/80 mm Hg y una reducción de lípidos ¹¹.

Algunas de las escalas más utilizadas para valorar las neuropatías diabéticas son^{12 - 14}:

- Neuropathy Pain Questionnaire (NPQ), esta escala valora las parestesias.
- Neuropathy Disability Score (NDS), valora la percepción de la temperatura, vibración, presión y reflejo aquileo.
- Neuropathy Conduction Study (NCS), valora la conducción nerviosa de los distintos nervios implicados en la neuropatía.
- Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI), cuestionario en el cual se pregunta cuestiones como el dolor, entumecimiento y la sensibilidad a la temperatura.
- Toronto Clinical Scoring System (TCSS), se utiliza para reflejar la presencia y gravedad de la polineuropatía sensitivomotora según las fibras mielinizadas.
- Neuropathy System Score (NSS), escala que valora a nivel general la neuropatía de la persona con DM.
- McGill Pain Questionnaire (MPQ), escala que mide el dolor y consta de 20 descriptores verbales de dolor.
- Escala Visual Analog Self-report Scale (VAS), escala que valora el nivel del dolor que tiene la persona.

1.6.2. Microangiopatías y Macroangiopatías

Microangiopatías

Una de las lesiones más frecuentes de microangiopatías son las lesiones en la retina. Se presentan en las personas diabéticas tipo II con más frecuencia y produce síntomas que van desde fallos en la refracción hasta ceguera. Los

primeros efectos que se produce son en los capilares, produciendo microaneurismas y obstrucciones de los capilares y arteriolas. Por lo que se origina un aumento de la permeabilidad vascular y contracción del vítreo ¹³.

Además, se puede presentar edema macular diabético que se da en cualquier fase de la retinopatía. Esto se caracteriza por una colección de líquido, un engrosamiento de la mácula o ambas ¹⁰. Para evitar este tipo de patología el paciente debe de alcanzar un buen control glucémico, presión arterial y niveles séricos de lípidos. Además, se deben de hacer revisiones periódicas del fondo del ojo con retinografías anualmente o si hay algún tipo de alteración ¹¹.

Los factores de riesgo que pueden afectar al desarrollo del proceso son la edad, la duración de la enfermedad, el grado de control, la tensión arterial alta, los embarazos y la insuficiencia renal ¹³.

Otra de las complicaciones graves dentro de las microangiopatías es la nefropatía diabética, uno de los primeros síntomas es la microalbúmina que tiende a incrementarse paulatinamente ¹³. Una hiperglucemia mantenida en el tiempo se asocia con mayor deterioro de la función renal y progresión hasta una fase crónica, lo que desencadena la nefropatía. Para poder identificarla de manera precoz se debe de hacer un seguimiento renal, en el que se incluye, medición de presión arterial, análisis de sedimento urinario, evaluación de marcadores de daño renal y de creatinina ¹¹.

Macroangiopatías

Son lesiones secundarias a las arteriosclerosis. No son específicas de los pacientes diabéticos, pero sí que tiene mayor predisposición a tenerlas y su evolución es muy rápida. La lesión más característica es la placa de ateroma, que especialmente se localiza en las extremidades inferiores. Algunos de los síntomas son claudicación intermitente, atrofia muscular y cutánea, úlceras, etc ¹³.

Si la localización es coronaria puede manifestarse como angina de pecho o infarto de miocardio. Pero uno de los síntomas más característicos se refleja en el estado de los pies, debido a la dificultad circulatoria y la neurológica ¹³.

El riesgo cardiovascular en las macroangiopatías aumenta considerablemente cuando se expone a otros factores de riesgo, en concreto con tabaquismo, hipertensión arterial o dislipemia. Estos dos últimos factores están especialmente en personas diabéticas ¹⁰.

La presencia de microalbuminuria o proteinuria en un paciente diabético es un importante factor predisponente de padecer una patología cardíaca ¹⁰.

1.7. Suplementos

Actualmente, la evidencia afirma que la administración de suplementos ayuda a la mejora de la neuropatía diabética. Esto es así debido a que muchos de los suplementos estudiados son antioxidantes y ayuda a la prevención y disminución del dolor en la neuropatía diabética ¹⁵.

1.7.1. Superóxido dismutasa (SOD)

La superóxido dismutasa es una molécula importante que ayuda a contrarrestar los efectos dañinos de los radicales libres. La SOD tiene como cofactores el cobre y el zinc, su característica más importante es la capacidad antioxidante, además de esta interviene en funciones importantes como las relacionadas con la inmunidad celular, la maduración sexual, la expresión de información genética, la producción de energía, etc¹⁶.

Por esta razón actualmente se realizan estudios de la actividad enzimática antioxidante SOD y los niveles séricos y eritrocitarios para pronosticar y diagnosticar la diabetes ¹⁶.

1.7.2. Ácido aminolevulínico (ALA)

El ácido aminolevulínico tiene un efecto antioxidante y ayuda a prevenir la aparición de radicales libres e incluso a eliminar aquellos que se formen ¹⁷.

1.7.3. Vitaminas

Vitamina B12

La vitamina B12 se sintetiza por diversas bacterias intestinales en el organismo humano. Sus funciones principales es la redistribución de carbonos e hidrógenos, importantes para muchas de las reacciones que tienen lugar en el organismo ¹⁷.

Se ha observado que el déficit de esta vitamina puede producir efectos desmielinizantes del sistema nervioso central. Por consiguiente, la vitamina B12 tiene que ser aportada por los alimentos, esta está presente en la proteína de origen animal, ya que el resto de alimentos carecen de ella ¹⁷.

Los consumos mínimos para obtener buenos resultados son de 2 µ. Los alimentos con mayores niveles de vitamina B12 son las vísceras, como el hígado, los riñones o el corazón ¹⁸.

Vitamina D

La vitamina D tiene un papel importante en la homeostasis del calcio, además también influye en el crecimiento celular ¹⁹.

Existen dos tipos de vitamina D y una de ellas es el calcidiol, la más abundante y la que se encarga de la estimulación de la insulina, prevención de la enfermedad inflamatoria intestinal entre otras funciones. Un déficit de esta vitamina puede ocasionar múltiples enfermedades, entre ellas la diabetes por el efecto que tiene sobre la insulina ¹⁹.

Esta vitamina solo se encuentra en pequeñas cantidades en el pescado, el hígado, la grasa de mamíferos marinos y la yema de huevo ¹⁹.

Vitamina E

El tocoferol es el componente principal de la vitamina E. Como funciones principales tiene la de protección de membranas biológicas, evitando la oxidación de componentes celulares esenciales y la formación de los componentes tóxicos, actuando como estabilizador. La vitamina E puede encontrarse en los cereales, aves, carnes, pescados y leche de vaca. Los requerimientos nutricionales de esta vitamina no están claramente definidos ²⁰.

Vitamina B1

La vitamina B1 o tiamina es una molécula hidrosoluble que interviene en el metabolismo de los hidratos de carbono a través de funciones enzimáticas. Estas enzimas controlan los procesos bioquímicos y descompone la glucosa en energía ²¹.

Esta vitamina la podemos encontrar en la levadura seca, en la carne, aves, cereales de grano, legumbres y arroz blanco ²¹.

Vitamina B2

La vitamina B2 o riboflavina es un compuesto orgánico esencial para lograr el crecimiento y el funcionamiento del cuerpo de manera óptima. Sus funciones son múltiples desde actuar como coenzimas, antioxidantes hasta en la regulación genética. Es decir, la función antioxidante es importante en la diabetes ya que ayuda a la oxidación de componentes tóxico y evitar la oxidación de componentes biológicos ²².

Esta vitamina está presente en carnes y en la leche de todo tipo, sobre todo la leche entera y en los yogures ²².

Vitamina B6

La vitamina B6 es una molécula importante para el funcionamiento del organismo, ayudando en procesos de metabolismo. Esta vitamina actúa a nivel nervioso sintetizando numerosos neurotransmisores. Otra función importante

es la del metabolismo de moléculas de carbono, además de tener un papel fundamental en el metabolismo de la glucosa. Por lo tanto, cuando hay alguna deficiencia, aunque sean leves, tiene efectos negativos sobre el metabolismo²³.

Ácido fólico

El ácido fólico es una vitamina del grupo B, cuyas funciones principales son la de síntesis del ADN y ARN y la de conversión de homocisteína a metionina. La metionina ayuda en el metabolismo de las grasas, evitando o reduciendo su acumulación en las arterias.

Esta no es sintetizada por el ser humano por lo que las únicas fuentes son la dieta (hígado, vegetales de hojas verdes y riñón).

El déficit de esta vitamina puede darse por ingesta insuficiente e inadecuada o problemas de malabsorción²⁴.

1.7.4. Glucosa -6-fosfato deshidrogenasa

Es una enzima eritrocitaria cuya función es mantener la homeostasis de los eritrocitos. Desempeña un papel importante en la reducción de la degeneración proteica eritrocitaria. El déficit de esta enzima aumenta la oxidación de glóbulos rojos y por consiguiente su destrucción²⁵.

1.7.5. β -hidroxi- β metilbutirato

El β -hidroxi- β metilbutirato es un metabolito que ayuda a disminuir la pérdida de nitrógeno. La diabetes produce una atrofia muscular por lo que la administración de este suplemento puede mejorar este síntoma puesto que tiene efectos positivos en el metabolismo del músculo. Además, se ha estudiado la posibilidad de que disminuya la proteólisis muscular²⁶.

1.7.6. Aminoácidos

Arginina

La arginina es un aminoácido con importantes funciones fisiológicas, como funciones metabólicas. Además, tiene función vasodilatadora, antiaterogénica y antiagregante plaquetario. Esta molécula es importante en relación a la diabetes debido a su poder vasodilatador y antiagregante, ya que el aumento de glucemia produce daños en los vasos sanguíneos que puede ser corregido con la arginina ²⁷.

L-carnitina

La L-carnitina juega un papel importante en el transporte de ácidos grasos de cadena larga. Este papel que desempeña la L-carnitina ayuda al metabolismo de la célula, ya que la membrana está compuesta por distintos ácidos grasos, que ayuda a que el músculo esquelético pueda utilizar la insulina para la captación de glucosa ²⁸.

Este compuesto se encuentra en la leche de vaca, principalmente ²⁹.

1.7.7. Ácidos grasos poliinsaturados

Los ácidos grasos poliinsaturados pueden encontrarse en los animales o en los vegetales. La fuente de origen animal se encuentra en los pescados azules, sobre todo, mientras que de origen vegetal se encuentran en aceites como aceite de lino y de colza.

Entre sus funciones se encuentran la función energética, estructural y metabólica. Por lo que la ingestión de este tipo de ácidos grasos trae consigo muchas propiedades beneficiosas para las personas con diabetes, debido que por su función estructural da flexibilidad y elasticidad a la piel, evitando así úlceras por presión ³⁰.

1.7.9. Oligoelementos

Zinc

El zinc es un metal, está presente en el organismo de los seres humanos y su función esencial es la estimulación de la transcripción de polinucleótido, es decir, en la expresión genética. Además, tiene funciones como antioxidante de las SOD y ayuda al sistema inmunitario a regular el proceso por el que erradica las células defectuosas o mutadas antes de que se multipliquen. Estas funciones son importantes para los pacientes con diabetes ya que la función antioxidante ayuda a eliminar las moléculas tóxicas y a evitar la oxidación de componentes biológicos, como anteriormente se ha comentado. El zinc se encuentra en grandes cantidades en la carne roja, algunos mariscos, en el germen de los cereales y la leche ³¹.

Magnesio

El magnesio cumple con funciones como la contractibilidad del corazón, es cardioprotector, antihipóxico y antiisquémico, antitrombótico y aumenta la producción de leucocitos. Gracias a estas propiedades, los pacientes con DM tienen mejor barrera para las infecciones que se pueden originar por las úlceras además de aportar oxígeno a estas y una mejor recuperación de la lesión ³².

2. JUSTIFICACIÓN

El cambio en los estilos de vida ha supuesto un aumento de la obesidad a nivel mundial, un incremento de la DM tipo II y el desarrollo de numerosas complicaciones asociados a esta patología.

La alimentación constituye un componente clave en el tratamiento integral de la DM, sin embargo, algunos estudios recientes que han evaluado el efecto de las intervenciones nutricionales en determinadas complicaciones resultantes de la DM como las úlceras del pie diabético, no han encontrado evidencias suficientes del impacto en su tratamiento ³³.

Aunque algunas investigaciones indican un aumento de las neuropatías diabéticas periféricas ^{34,35}, una de las complicaciones comunes en pacientes con DM, no se ha encontrado una revisión actualizada en la que indique la influencia de la alimentación y/o los suplementos dietéticos en este tipo de complicación. Por este motivo, se lleva a cabo esta revisión.

3. REVISIÓN

3.1. Objetivos

3.1.1. Objetivo General

- Describir el efecto que tiene la alimentación o los suplementos dietéticos en las neuropatías diabéticas en personas diabéticas tipo II.

3.1.2. Objetivo Específico

- Conocer los efectos de la alimentación o suplementos dietéticos sobre los parámetros bioquímicos, sensibilidad y nivel de dolor en los pacientes con diabetes tipo II que tienen neuropatía diabética.

3.2. Diseño

Se llevó a cabo una revisión narrativa para unificar la información obtenida de las diferentes investigaciones encontradas en las distintas bases de datos para dar respuesta a los objetivos planteados.

3.3. Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas en bases de datos tanto internacionales como nacionales: Pubmed, Lilacs, Cochrane, Cinahl, Scopus, Medline, Proquest y Cuiden desde el comienzo de la indexación hasta abril de 2022. La pregunta de investigación que se redactó en formato PPC fue: ¿Qué efecto tienen las intervenciones relacionadas con alimentación o suplementos dietéticos sobre la neuropatía periférica diabética en pacientes con diabetes tipo II?

Se utilizaron como descriptores del *Medical Subject Headings* (MeSH) los términos *Diabetic Neuropathies*, *Diabetes mellitus type II*, *diet* y *Dietary Supplements*, con los correspondientes sinónimos y operadores booleanos para las bases de datos inglesas. Se llevó a cabo una búsqueda inversa mediante el análisis de los diferentes estudios encontrados.

En la tabla 1 se muestra las cadenas de búsqueda con sus respectivas bases de datos tras introducir criterios de inclusión y exclusión.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda según la base de datos consultada.

Base de datos	Cadena de búsqueda
Pubmed	((((((Diabetic Neuropathies[MeSH Terms]) OR (Diabetic Neuropath*[Title/Abstract])) OR (Peripheral neuropath*[Title/Abstract])) OR (Asymmetric Polyneuropath*, Diabetic[Title/Abstract])) OR (Neuralgia*, Diabetic[Title/Abstract])) AND ((Diabetes mellitus type 2[MeSH Terms]) OR ((Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus[Title/Abstract] OR Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus[Title/Abstract] OR Diabetes Mellitus, Maturity-Onset[Title/Abstract] OR Diabetes Mellitus, Slow-Onset[Title/Abstract] OR Non insulin Dependent Diabetes Mellitus[Title/Abstract] OR Type 2 Diabetes Mellitus[Title/Abstract])))) AND (((((diet[MeSH Terms]) OR (diet[Title/Abstract])) OR (diet* therap*[Title/Abstract])) OR (Dietary Supplements[MeSH Terms])) OR (supplement*[Title/Abstract]))

Lilacs	(Diabetic neuropat* MH) AND diabetes mellitus type II [Title/Abstract] AND (diet* [Title/Abstract])
Cinahl	(MH Diabetic Neuropathies OR AB Diabetic Neuropath* OR AB Peripheral neuropath* OR AB Asymmetric Polyneuropath*, Diabetic OR AB Neuralgia*, Diabetic) AND (MH Diabetes mellitus type 2 OR AB Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus OR AB Type 2 Diabetes Mellitus) AND (MH diet OR AB diet OR AB diet* therap* OR MH Dietary Supplements AB Dietary Supplements OR AB supplement*)
Scopus	INDEXTERMS ("Diabetic Neuropathies") O TITLE-ABS-KEY ("Diabetic Neuropath*") OR TITLE-ABS-KEY ("Peripheral neuropath*") OR TITLE-ABS-KEY ("Asymmetric Polyneuropath* Diabetic") AND INDEXTERMS ("Diabetes mellitus type 2") OR TITLE-ABS-KEY ("Type 2 Diabetes Mellitus") OR TITLE-ABS-KEY ("Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus") AND INDEXTERMS ("Diet") OR TITLE-ABS-KEY ("diet") OR TITLE-ABS-KEY ("diet* therap*") OR INDEXTERMS ("Dietary Supplements") OR TITLE-ABS-KEY ("Dietary Supplements") OR TITLE-ABS-KEY ("supplement*")
EBSCO	(Diabetic neuropathy OR diabetic neuropathies) AND diabetes mellitus type II AND (nutrition)
Cochrane	(Diabetic Neuropathy OR Diabetic Neuropathies) AND (Diabetes mellitus type 2 OR diabetes mellitus lipoatrophic OR Lipoatrophic Diabetes Mellitus OR Diabetes, Lipoatrophic OR Diabete, Lipoatrophic OR Lipoatrophic Diabete) AND (Mini Nutritional Assessments OR Mini Nutritional Assessment OR Nutrition Assessment Mini OR Nutrition Assessments Mini OR Mini Nutrition Assessments OR Mini Nutrition Assessment OR Nutritional Assessment OR Nutritional Assessments OR Nutrition Assessment OR Nutrition Assessments)
Proquest	Nutrition AND diabetes mellitus type 2 AND diabetic neuropathy
Cuiden	Nutricion AND (Neuropatias diabeticas OR neuropatia diabetes) AND Diabetes mellitus tipo 2

Fuente. Elaboración propia

3.4. Criterios de inclusión y calidad

En nuestra revisión se siguió una serie de criterios de inclusión para la elección de los estudios. Estos son:

- Estudios de tipo cuantitativo.
- Estudios que analicen el efecto de la alimentación y/o los suplementos dietéticos en las neuropatías diabéticas en personas diabéticas tipo II.
- En pacientes con edad mayor a 18 años.
- Que utilicen algún instrumento o indicador clínico objetivo para determinar los parámetros bioquímicos, dolor y/o sensibilidad.
- Artículos disponibles en inglés y español
- Artículos disponibles a texto completo.
- Artículos disponibles de manera gratuita.

Los artículos excluidos han sido los estudios que analizan el efecto de la alimentación y/o suplementos dietéticos en otras complicaciones distintas a las neuropatías diabéticas y en otro idioma distinto al especificado en los criterios de inclusión.

En cuanto a los criterios de calidad, los artículos seleccionados en la revisión se evaluaron mediante la herramienta de “Fichas de lectura crítica” (FLC). Estas fichas contienen distintos ítems que vendrán determinadas por el tipo de estudio objeto de análisis en el que se debe de elegir: Si, no, parcialmente o sin información. A continuación, se presenta las áreas preguntadas relativas al caso de un estudio caso y control:

- Área descripción del estudio: el diseño, objetivos, localización y fecha de realización.
- Área pregunta de investigación: Si se define bien la población de estudio, la enfermedad a estudiar, la exposición o factores de riesgo y si tiene una pregunta de investigación bien definida.
- Área método: número de casos y controles, estimación del tamaño de la muestra, criterios diagnósticos empleados para la definición de casos y controles, criterios de inclusión y exclusión y si los instrumentos son fiables.

- Área resultados: si se especifican los principales resultados.
- Área conclusión: conclusión clara.
- Área conflicto de interés: si hay

En cada uno de los apartados viene registrada una pregunta resumen cuya respuesta viene condicionada con la opción mayor representada en el resto de ítems dentro de la misma área indicadas con el ejemplo anterior. Una vez evaluados todos los campos que se consideran pertinentes en función del estudio, la calidad final de la investigación viene determinada por la respuesta que se ha elegido mayoritariamente en las diferentes áreas y la opción que se ha obtenido en el área método. De esta forma se puede obtener una calidad final alta, media, baja o no valorable ³⁶.

3.5 Método de análisis empleado

Para el análisis de los estudios incluidos en la revisión se ha utilizado una síntesis narrativa en el que se ha expuesto los resultados relativos al dolor, sensibilidad y los parámetros bioquímicos.

4. RESULTADOS

4.1. Características de los estudios seleccionados

Una vez realizada la búsqueda bibliográfica en las bases de datos citadas en el apartado de metodología, se obtuvieron un total de 361 documentos, que tras eliminar duplicados y aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión se seleccionaron 5 documentos. La búsqueda inversa permitió conseguir otros 10 estudios, eliminando los artículos no valorables y con baja calidad, finalmente obtenemos 12 estudios incluidos ^{17,34-35, 37-45}.

En la figura 1 se encuentran el diagrama de flujo de los estudios seleccionados.

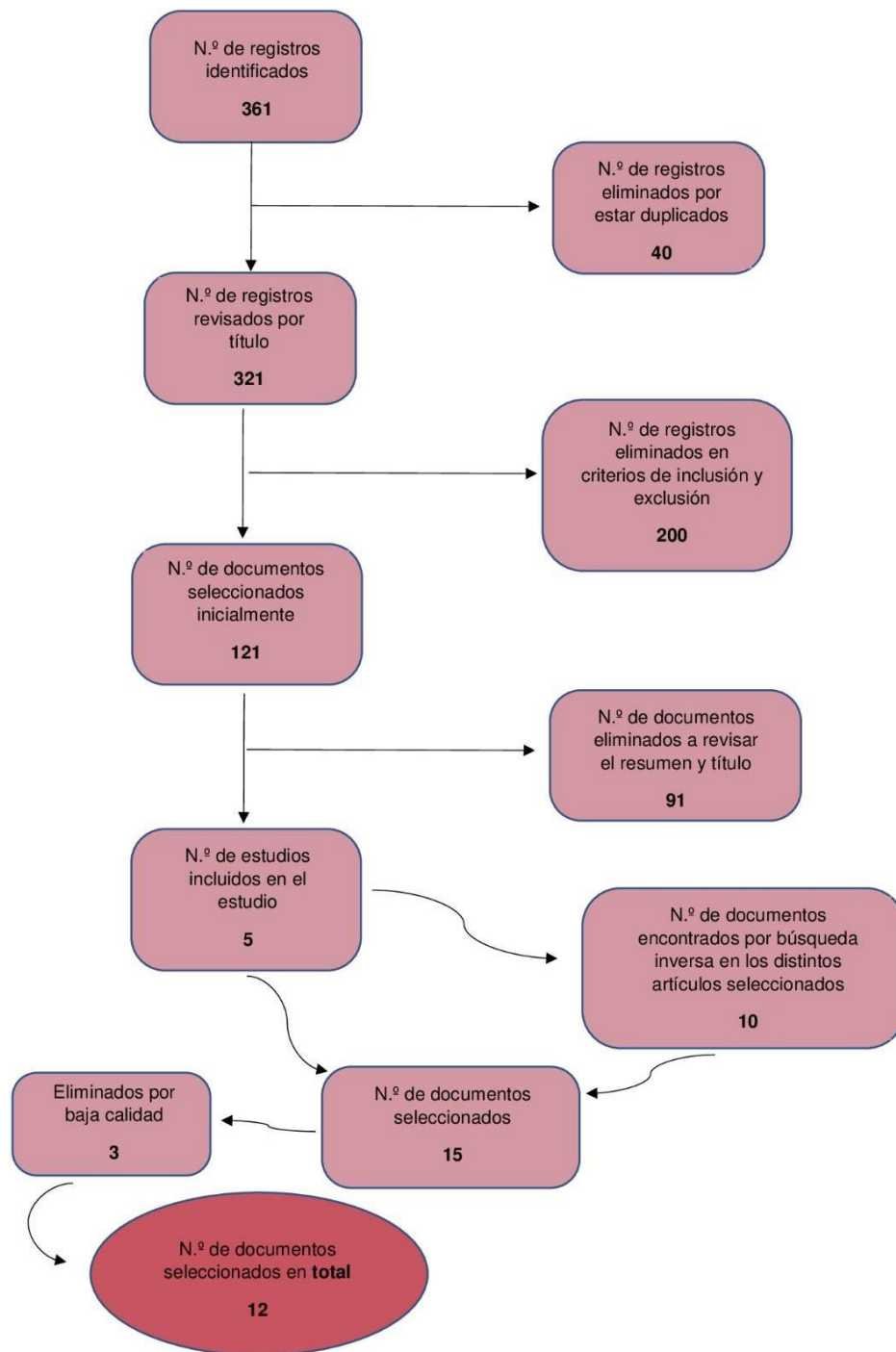


Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios incluidos en la revisión.

Fuente: elaboración propia.

De los 15 estudios obtenidos a través de la búsqueda de bases de datos y encontrados por búsqueda inversa eliminamos 3 por baja calidad, el 92% de los artículos son ensayos clínicos con o sin grupo placebo ^{17, 34, 37-45} y el 8% estudios prospectivos ³⁵. Además, todos los artículos tienen la misma población, es decir, pacientes diabéticos tipo II con neuropatías diabéticas, a excepción de cuatros de ellos que estudia también pacientes sin neuropatía ^{40, 42, 43,45}. La edad media de los participantes fue de 58 años. Los estudios se encuentran comprendidos entre los años 2007 a 2021.

Existe diversidad en cuanto a la intervención dietética empleada en los diferentes estudios, así en 8 estudios se incluyeron la administración de vitaminas ^{35, 37, 39, 40, 41, 43, 44, 45}, en 1 estudio se incluyó el consumo de ácidos grasos ⁴², en 1 se incluyó el consumo de oligoelementos y vitaminas ³⁸, y por último en 2 estudios se incluyeron el consumo de superóxido dismutasa (SOD), ácido aminolevulénico, L- carnitina, metilcobalamina y vitamina B12 ^{17, 34}. En los estudios excluidos ^{46, 47, 50}, por baja calidad y calidad no valorable se administró ácidos poliinsaturados, vitamina D y vitamina B12.

4.2. Calidad de los artículos seleccionados

Los artículos seleccionados han sido analizados con lectura crítica para ver la calidad que tienen estos. En los resultados de calidad hemos observado que el 10% de los artículos tienen una calidad no valorable ya que falta información para verificar si es un artículo es bueno, por lo que se han excluido finalmente ^{47, 50}. El 5% tiene una calidad baja debido a la falta de algunos datos, también se han excluido ⁴⁶. El 85% restante corresponde con una calidad alta, por lo que los artículos escogidos tienen toda la información pertinente para decir que son artículos de calidad ^{17, 34, 35, 37-45}. Los artículos se encuentran reflejados en el Anexo I.

4.3. Resultados generales de los estudios incluidos

Los resultados se encuentran en la tabla 2, donde se muestran datos relativos al: Autor y año, diseños, población, número de participantes, intervención incluida, comparador (en el caso de los estudios experimentales), el instrumento utilizado para la recolección de las variables respuesta y los resultados.

Tabla 2. Resultados de los artículos seleccionados

ESTUDIO	DISEÑO	POBLACIÓN	N (TTO/COMPARADOR)	DURACIÓN	INTERVENCIÓN	CONTROL (COMPARADOR)	MEDIDA	RESULTADOS
Lee et al. 2008 ³⁷	Ensayo clínico.	Diabéticos tipo II con dolor neuropático.	51 (51/0)	Tres meses.	Administración de vitamina D a los participantes que tengan niveles por debajo de 24 ng/mL		-VAS, ^a -MPQ ^b -Niveles de vitamina D.	- Efectividad en la reducción del dolor tras la administración de la vitamina D, en ambas escalas. - Correlación negativa en las escalas VAS y MPQ con respecto a la vitamina D.
Farvid et al. 2011 ³⁸	Estudio clínico con grupo placebo.	Diabéticos tipo II con neuropatía periférica.	75 (no especifica el número en un grupo y en otro)	Cuatro meses.	Administración de 20 mg sulfato de zinc, 250 mg magnesio, 200 mg de vitamina C, 10 mg de vitamina B1, 10 mg de vitamina B2, 10 mg de vitamina B6, 10 µg de vitamina B12 y 1 mg de ácido fólico.	Administración de un placebo con igual aspecto que en el grupo de intervención.	-MNSI, ^c -Amplitud nerviosa -Niveles de zinc, magnesio, ácido fólico y vitaminas.	-Mayor capacidad antioxidante en el grupo placebo. - No diferencias significativas en el flujo de sangre de los capilares cerca de la piel de los dedos y de los pies en el grupo intervención. - No diferencias estadísticamente significativas en la amplitud nerviosa entre el grupo control y el grupo

^a VAS: Visual Analog Scale

^b MPQ : McGill PAin Questionnaire

^c MNSI: Michigan Neuropathy Screening Instrument

Tabla 2 (cont.)								intervención.
Shebad et al. 2015 ³⁹	Ensayo clínico con grupo placebo.	Diabéticos tipo II con neuropatía periférica.	112 (57 / 52)	Ocho semanas.	Administración de 50000 UI de vitamina D.	Administración de placebo.	-NSS ^d -NDS ^e -NCS ^f -Valores de HbA1c.	-No diferencias significativas entre ambos grupos en los niveles de HbA1c ni en los parámetros metabólicos. -No hay diferencias significativas en los valores de NSS, NDS y NCS.
Li et al. 2016 ³⁴	Estudio clínico sin grupo placebo.	Diabéticos tipo II con neuropatía periférica.	232 (117 grupo ALC / 115 grupo MC)	24 semanas	Administración de 500 mg de acetil-L-carnitina (ALC)	Administración de 0.5 mg de metilcobalamina (MC)	-NSS -NDS	-Diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la mejoría de los síntomas clínicos. -Niveles en el nervio ulnar motor es significativamente mayores en el grupo ALC que en el grupo MC.
Shillo et al. 2019 ⁴⁰	Ensayo clínico	Diabéticos tipo II con neuropatía periférica y sin neuropatía periférica.	59 (59 / 0)	Un año	Administración de vitamina D, tanto colecalciferol como ergocalciferol.		-Sensibilidad: frío. -Los niveles: vitamina D y HbA1c.	-Detección del frío más baja en el grupo de la neuropatía dolorosa que en el grupo con neuropatía dolorosa. -Correlación positiva en la variabilidad cardíaca durante la respiración profunda y la vitamina D -Correlación negativa entre los niveles de HbA1c y los

^d NSS: Neuropathy Symptom Score

^e NDS: Neuropathy Disability Score

^f NCS: Nerve Conduction Study

Tabla 2 (cont.)								niveles de vitamina D.
Didangelo s et al. 2020 ¹⁷	Ensayo clínico con grupo placebo.	Diabéticos tipo II con neuropatía periférica.	85 (43 / 42)	Doce meses.	Administración de SOD, ALA, B12 y ALC.	Administración de placebo.	- MNSIQ ^g - MNSIE ^h -Percepción del dolor -Niveles de vitamina B12 -Parámetros bioquímicos: urea, creatinina, perfil lipídico y valores sanguíneos.	-Diferencias significativas en MNSIQ y MNSIE en el grupo de intervención. - Diferencias en los niveles de B12 y en el dolor en el grupo intervención, mejorando. -No hay diferencias estadísticas en los valores bioquímicos.
Karonova et al. 2020 ⁴¹	Ensayo clínico.	Diabéticos tipo II con neuropatía periférica.	67 (67 / 0)	24 semanas.	Administración de 5000 UI de colecalfiferol una vez a la semana.	Administración de 40000 UI de colecalfiferol una vez a la semana.	- NSS - NDS - VAS -Niveles de HbA1c.	- No diferencias significativas en ningún biomarcador estudiado, tampoco en las escalas. - Disminución en la escala NDS. - Correlación positiva entre los niveles de HbA1c con IL- 6.
Kim et al. 2020 ⁴²	Ensayo clínico	Diabéticos tipo II con y sin neuropatía periférica.	200 (200 / 0)	Dos años.	Administración de dieta de ácidos poliinsaturados, hierro, omega 3 y omega 6.		-MNSI. -Parámetros antropométrico s. -Los niveles de hierro y LDL.	-Diferencias significativas entre las personas con neuropatía y las personas sin neuropatía en los niveles de colesterol total, el colesterol LDL y el

^g MNSIQ: Michigan Neuropathy Screening Instrument Questionnaire

^h MNSIE: Michigan Neuropathy Screening Instrument Questionnaire

Tabla 2 (cont.)								hierro. -No diferencias significativas en MNSI.
Phang et al. 2020 ³⁵	Estudio prospectivo con grupo placebo.	Diabéticos tipo II con neuropatía periférica.	80 (39/ 41).	Ocho semanas.	Administración de 200 mg de vitamina E.	Administración de placebo de las mismas características de la vitamina E.	-HbA1c -Velocidad de conducción del nervio mediano y sural.	-Diferencias significativas en la velocidad de conducción del nervio mediano y sural entre ambos grupos. - No diferencias significativas en los niveles HbA1c.
Chuar et al. 2021 ⁴³	Ensayo clínico con grupo placebo.	Diabéticos tipo II con o sin neuropatía periférica.	85 (43 / 42)	Durante ocho semanas.	Administración de 200 mg de vitamina E.	Administración de placebo.	-NCS -NPQ ⁱ -Evaluación de los nervios tibial, sural y mediano- -Parámetros bioquímicos: vitamina E.	- No diferencias significativas en los niveles de vitamina E y biomarcadores. - Correlación negativa entre la duración de la diabetes y los parámetros de conducción en los nervios mediano y sural. - No diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la conducción nerviosa.
Didangelos et al. 2021 ⁴⁴	Estudio clínico con grupo control.	Diabéticos tipo II con neuropatía periférica.	90 (44 / 46)	Dos años	Administración de 1000µg de metilcobalamina.	Administración de placebo.	-Examen de neuropatía periférica. -MNSIQ -MNSIE	- No hay diferencias estadísticas entre ambos grupos en cuanto a las lipoproteínas y proteínas. - No diferencias

ⁱ NPQ: Neuropathy Pain Questionnaire

Tabla 2 (cont.							-Nivel de dolor. -Nivel de vitamina B12.	significativas en cuanto a los niveles de vitamina b12 al inicio del estudio. – Aumento del dolor en las escalas MNSIQ Y MNSIE en el grupo placebo.
Durán et al. 2022 ⁴⁵	Ensayo clínico.	Diabéticos tipo II con o sin dolor neuropático.	40 (40 / 0)	Tres meses	Administración de 1000 mg de Ácido docosahexaenoico (DHA) y 200 mg de eicosapentaenoico (EPA)		-La escala SF-MPQ. ^j -Parámetros bioquímicos: HbA1c	-Descenso significativo de los niveles de hemoglobina A1c. - Reducción de los niveles de SF-MPQ tras la administración de EPA y DHA.

Fuente. Elaboración propia

^j SF-MPQ: Short form McGill Pain Questionnaire

4.4. Relación entre alimentación o suplementos dietéticos y el dolor en la neuropatía diabética.

La relación entre el dolor y sensibilidad con la alimentación o los suplementos dietéticos se han estudiado en 7 estudios ^{17, 34, 37, 39-41, 44}. En los estudios incluidos se han encontrado diferencias significativas en los 7 estudios mencionados previamente.

En el estudio realizado en 2016 por Li et al ³⁴, se administró en uno de los grupos 500 mg de acetil-L-carnitina (ALC) y en el otro grupo 0.5 mg de metilcobalamina (MC). Los resultados obtenidos revelaron que en ambos grupos hubo una disminución en la puntuación de los síntomas de neuropatía, aunque en el grupo ALC frente al MC hubo una ligera disminución mayor ($p < 0.001$).

La administración de una tableta que contenía superóxido dismutasa, ácido lipoico, acetil-L-carnitina y vitamina B12 en el estudio de Didangelos et al¹⁷, los autores indican que debido la suplementación de estos componentes al intervenir en diferentes mecanismos involucrados en la patogénesis de la neuropatía diabética podrían ejercer un efecto sinérgico en su tratamiento. Con respecto a la variable dolor, encontraron diferencias significativas ($p < 0.001$).

En cuanto a los estudios realizados en por Lee et al. ³⁷, Shebad et al. ³⁹ y Shillo et al ⁴⁰, se agruparon las muestras en dos grupos en los cuales se administró vitamina D, tanto colecalciferol como ergocalciferol, aunque en ese mismo grupo se encontraban pacientes con neuropatía dolorosa, neuropatía no dolorosa y pacientes sin neuropatía diabética ⁴⁰ a excepción del estudio de Lee et al. ³⁷ y el de Shebab et al ³⁹ que no tuvieron grupos placebos por lo que solo se estudió en un solo grupo.

Los resultados demostraron una disminución de la detección del frío en los pacientes con neuropatía dolorosa. La vitamina D demostró ser una variable independiente que hizo que esta tuviera una contribución significativa ($p <$

0,001), es decir, que las probabilidades de neuropatía dolorosa aumentaban cuando los niveles de vitamina D decrecían ^{37, 40}. Además se observó que no hay diferencias significativas en los valores de NSS, NDS y NCS ³⁹.

El estudio realizado por Karonova et al ⁴¹, dividía a la muestra en dos grupos, uno de ellos tomó 5000 UI de colecalciferol y el otro 40000 UI del mismo componente. Los resultados indicaron una disminución significativa de la gravedad de la neuropatía en las escalas NSS, NDS y EVA ($p = 0,001$). Se concluyó que la administración de 40000 UI a la semana durante 24 semanas provocaba una mejoría en las manifestaciones clínicas, es decir una mejoría en el dolor y la sensibilidad.

El último estudio relacionado con el dolor se realizó en 2021 por Didangelos et al ⁴⁴, en el cual se dividió la muestra en dos grupos, uno de ellos se administró 1000 µg de metilcobalamina y el otro grupo una tableta de placebo. Los resultados muestran un aumento de los niveles de metilcobalamina en el grupo intervención y por consiguiente una mejoría del dolor significativamente en la escala MNSIQ ($p < 0,0001$). La escala MNSIE mejoró, pero no significativamente. Además, en el grupo control hubo un deterioro del dolor. Se concluyó que el tratamiento con 1 mg de metilcobalamina oral durante doce meses mejora los síntomas clínicos y por lo tanto el dolor.

4.5. Relación entre la alimentación o suplementos dietéticos y los parámetros bioquímicos en la neuropatía diabética.

Se ha observado una mayor capacidad antioxidante en los participantes del estudio de Farvid et al ³⁸. Esto corresponde a una mejoría en los niveles de vitaminas, zinc y magnesio.

Kim et al. en 2020 ⁴² investigaron los niveles de colesterol LDL y los niveles de hierro para ver la implicación que tienen en la aparición de síntomas neuropáticos obteniendo diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,0041$). Aunque curiosamente, se ha observado que la relación hierro / Poly-

Unsaturated Fatty Acids (PUFA) es mayor en las personas con neuropatía diabética ($p = 0,005$)

En otras investigaciones ^{17, 35, 39, 41, 43, 44} no hay diferencias significativas entre los niveles de HbA1c, vitamina E y biomarcadores. Bien es cierto, que muchos de ellos hablan de una cantidad exacta para su administración ^{17, 35, 39, 41, 43, 44}.

5. DISCUSIÓN

Durante nuestra investigación, el principal objetivo era describir el efecto que tiene la alimentación o los suplementos dietéticos en las neuropatías diabéticas en personas diabéticas tipo II, haciendo hincapié en relación al dolor, sensibilidad y parámetros bioquímicos.

En muchos de los estudios encontrados en nuestra búsqueda hemos hallado que evaluaban las intervenciones que realizan con varias escalas, NSS, NCS, NDS y MNSI. Los resultados han demostrado que tras la administración de acetil-L-carnitina, metilcobalamina y vitamina D la escala MNSI ha disminuido de 3,45 IC (2,30–4,60) a 0,64 IC (0,11–1,16) y de 3,96 IC (2,72–5,20) a IC 1,0 (0,17–1,182), es decir, a la luz de estos hallazgos podría decirse que estos suplementos mejoran los efectos dolorosos produciendo neuroprotección y efectos analgésicos ³⁸. Mientras que en las escalas NSS y NDS se observó una reducción mayor en el grupo intervención que en el grupo placebo ($-1,49 \pm 1,37$ frente a $-0,20 \pm 0,59$, $p < 0,001$) y ($-0,42 \pm 1,59$ frente a $-0,03 \pm 0,2$) respectivamente. En la escala NCS no se observan diferencias estadísticas ³⁹.

Además, en el artículo de Poorabas et al en 2007 ⁴⁸, se habla de que la L-carnitina disminuye cuando una persona presenta neuropatía diabética. Este hallazgo sugiere que se tiene que valorar previamente los niveles de esta para que podemos administrar una cantidad adecuada para que no disminuya una vez que la persona tiene el diagnóstico de neuropatía.

Muchos de los suplementos mencionados anteriormente tienen efectos neuroprotectores, pero hemos encontrado en uno de los ensayos clínicos donde el ácido linolénico, además de neuroprotección es un factor protector en las enfermedades coronarias y está asociada con unos niveles bajos de presión arterial ⁴⁸.

Uno de los efectos que tiene las neuropatías periféricas es la sensibilidad, las parestesias y la conducción nerviosa más lenta aparte del dolor que esto puede ocasionar. Estudios clínicos demuestran que tras la suplementación con vitamina B12 y vitamina E hay una disminución de todos los parámetros comentados ^{35, 44}. Esto indica que podría aumentarse la dosis y la suplementación de estas vitaminas para que las personas con neuropatía periférica puedan mejorar o que incluso en las personas diabéticas tipo II no aparezcan signos de neuropatía.

Otro problema que se han encontrado en los artículos escogidos es el déficit de muchos micronutrientes y vitaminas que las personas diabéticas tienen. Se ha demostrado que tener niveles de PUFA, hierro, vitamina D bajos produce síntomas neuropáticos e incluso el desarrollo de neuropatías ^{38, 42}. Una de las revisiones da la razón a lo anteriormente dicho ya que las personas con déficit de vitamina D tiene mayor riesgo de padecer neuropatías periféricas ⁴⁹. En este sentido, las personas diabéticas deberían de aumentar el consumo de estas para evitar problemas a largo y corto plazo.

Tras la investigación se encontró que una de las fuentes de alimentación más eficaces para reducir el dolor son la vitamina B12, D y E, zinc y magnesio ^{17,41}. Esta actúa en las interleuquinas IL-6 e IL-7 disminuyendo los efectos negativos de la metformina ⁴².

Además, se han observado en la mayoría de los artículos, en concreto en el 37%, que la suplementación de cualquiera de los suplementos como SOD, ALA, B12 y ALC, vitamina D y metilcobalamina mejora el nivel del dolor y de la sensibilidad. Esto produce que en los pacientes con neuropatía periférica el

dolor se atenúe y tenga mayor sensibilidad tanto al calor como al tacto ^{17,34, 40, 44, 50}.

En los pacientes diabéticos es común el tratamiento de la patología con metformina o insulina. La utilización de estos medicamentos también se ha visto que tiene influencia en los niveles de algunas vitaminas. En los estudios publicados por De Jagger et al. ⁵¹ y por Roy et al. ⁵² se observa que hay una disminución del 19% de la concentración de vitamina B12 en los participantes que llevan más tiempo en tratamiento con metformina, y por consiguiente con mayores complicaciones neuropáticas ⁵¹. Se encuentran diferencias significativas en cuanto a los niveles de vitamina B12 y el tiempo de duración de la metformina ⁵².

Según han demostrado estos ensayos clínicos aumenta los riesgos de padecer neuropatía y síntomas neuropáticos, hay una correlación positiva entre la duración de metformina y el riesgo de padecer neuropatía ⁵³. Por esta razón, las personas con tratamiento de metformina deberían de empezar con suplementos de vitamina B12 y vitamina D, ya que se ha visto que estas dos vitaminas disminuyen con los efectos de la metformina, por sus efectos antioxidantes ^{51, 52}.

Según una de las revisiones que se ha realizado a colación de este problema, se descubrió que la metformina está relacionada con la deficiencia de vitamina B12, además de un empeoramiento de la neuropatía. Pero no todo es malo ya que la metformina puede proteger de las neuropatías por sus efectos hipoglucemiantes ⁵⁴. Por lo tanto, la metformina ayuda a disminuir los efectos de las neuropatías, pero también disminuye los niveles de vitamina B12, como consiguiente las personas con neuropatías deberían de tener un suplemento de esta vitamina.

Por último, recalcar que algunos estudios analizaron parámetros bioquímicos como el colesterol (LDL y HDL) y la HbA1c. Estas investigaciones han señalado la importancia de la suplementación de ciertos micronutrientes y vitaminas, ya que las analíticas realizadas a posteriori demuestran una mejora de estos parámetros lo que es beneficioso para la persona diabética ^{39, 40}. En

el 75% de los artículos que estudian parámetros bioquímicos no se encuentran diferencias significativas ^{17, 35, 39, 41, 43, 44}.

La limitación encontrada en esta revisión es en relación al método de síntesis de resultados al ser una revisión narrativa de la literatura.

6. CONCLUSIÓN

Tras una revisión de todos los artículos podemos concluir que los distintos suplementos dietéticos que se plantean en la revisión son beneficiosos de una forma u otra. Estos tienen efectos positivos en cuanto al dolor, la sensibilidad, parámetros bioquímicos y distintas escalas que evalúan el nivel de neuropatía en el paciente con DM.

A pesar de que hay algunas investigaciones debería de haber un consenso en los suplementos y cantidades que se deben de administrar para poder beneficiar a estos pacientes.

En conclusión, la administración de muchos suplementos dietéticos y alimentos ayudan a mejorar la calidad de vida de la persona con neuropatía diabética.

7. ANEXOS

Anexo I: Calidad de los artículos

ESTUDIOS	CALIDAD
Tao et al. 2008 ⁴⁶	BAJA
Lee et al. 2008 ³⁷	ALTA
Farvid et al. 2011 ³⁸	ALTA
Shehab et al. 2012 ⁴⁷	NO VALORABLE
Shebad et al. 2015 ³⁹	ALTA
Li et al. 2016 ³⁴	ALTA
Gupta et al. 2018 ⁵³	NO VALORABLE
Shillo et al. 2019 ⁴⁰	ALTA
Didangelos et al. 2020 ¹⁷	ALTA
Karonova et al. 2020 ⁴¹	ALTA
Kim et al. 2020 ⁴²	ALTA
Phang al. 2020 ³⁵	ALTA
Chuar et al. 2021 ⁴³	ALTA
Didangelos et al. 2021 ⁴⁴	ALTA
Durán et al. 2022 ⁴⁵	ALTA

Fuente. Elaboración propia

8. BIBLIOGRAFÍA

1. González Bosquet L. Características, diagnóstico y tratamiento de la diabetes. *Offarm*. 2001;20(7):72-80.
2. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Prac* 94 (3): 311–321.
3. Costa-Lima E, Ricart-Engel W. Fisiopatología y clínica general de la diabetes mellitus. En: Tébar-Massó FJ, Escobar-Jiménez F. *La Diabetes Mellitus en la Práctica Clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana;2009.53-67.
4. Diabetes.org. [Internet]. Virginia: American Diabetes Association. ADA [consultado el 10 de mayo 2022] Disponible en: <https://www.diabetes.org/about-us>
5. Who.int. [internet]. Organización Mundial de la Salud. OMS. [consultado en abril del 2022] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
6. Olmos P, Niklitschek S, Olmos R, Faúndez J, Quezada T, Bozinovic M, et al. Bases fisiopatológicas para una clasificación de la neuropatía diabética. *Rev Méd Chile*. 2012;140:1593-605.
7. Mendoza MA, Padrón A, Cossío PE, Soria M. Prevalencia mundial de la diabetes mellitus tipo 2 y su relación con el índice de desarrollo humano. *Rev Panam Salud Publica*. 2017;41:1-6.
8. Ponirakis G, Elhadd T, Chinnaiyan S, Dabbous Z, Siddiqui M, Al-Muhannadi H, et al. Prevalence and risk factors for painful diabetic neuropathy in secondary healthcare in Qatar. *J Diabetes Investig*. 2019;10(6):1558-64.
9. Valdés S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta española. *Med Clin*. 2007;129(9):352-355.
10. Mediavilla JJ. Complicaciones de la diabetes mellitus. Diagnóstico y tratamiento. *Semergen*. 2001;27:132-45

11. Gil-Velazquez L, Sil-Acosta M, Domínguez Sanchez E, Torres-Arreola L, Medina-Chávez J. Guía de práctica clínica Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Rev Med Inst Mex del Seguro Soc. 2013;104-19
12. Botas M, Cervell D, Rodríguez AI, Vicente S, Fernandez I. Actualización en el tratamiento, diagnóstico y prevención de la neuropatía diabética periférica. SEACV. 2016;69:174-81.
13. Pedraza L. Neuropatía diabética, formas clínicas y diagnóstico. Med clin Condes. 2009;20 (5):681.686.
14. Bernal S, Tabasco M, Riera H, Pedrol S. Etiología y manejo de la neuropatía diabética dolorosa. RESED. 2010;17(6):286-96.
15. Fernández JC. Manejo de la neuropatía diabética. Rev CENIC Ciencias Biológicas. 2007;38(1):20-26.
16. Bravo A, Araujo S, Vargas ME, Mesa J, Souki A, Bermúdez V, et al. Actividad de la enzima antioxidante superóxido dismutasa y niveles de cobre y zinc en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Rev AVFT 2007;26(1)
17. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, Kontoninas Z, Margaritidis C, Giannoulaki P, et al. Efficacy and Safety of the Combination of Superoxide Dismutase, Alpha Lipoic Acid, Vitamin B12, and Carnitine for 12 Months in Patients with Diabetic Neuropathy. Nutrients. 2020;12(11):1-15.
18. Forrellat Barrios M, Gómis Hernández I, Gautier du Défaix Gómez H. Vitamina B12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 1999;15(3).
19. López A, Velasco U, Pallás A. Vitamina D profiláctica. Rev Pediatr Aten Primaria. 2010;12(47):495-510.
20. Bravo M, Puratié O, Stephan R, Oviedo I. Vitamina E. Departamento de Pediatría. 402 - 8.
21. Júnior H, Lemos A. Vitamina B1. Diagn tratamiento. 2010;15(2):69-70
22. Bueno-Solano C, Campas-Baypoli O, Díaz-García AS, Izaguirre-Flores EI, Verdugo-Zamorano W, Estrada-Alvarado MI, et al. Cuantificación de riboflavina (vitamina B2) en productos lácteos por HPLC. Rev Chil Nutr. 2009;36(2):136-142.

23. Spinneker A, Sola R, Lemmen V, Castillo MJ, Pietrzik K, González-Gross M. Vitamin B6 status, deficiency and its consequences: an overview. *Nutr Hosp.* 2007;22(1):7-24.
24. Cortés M, Hirsch S, de la Maza MP. Importancia del ácido fólico en la medicina actual. *Rev méd Chile.* 2000;128(2).
25. Bello Gutiérrez P, Mohamed Dafa L. Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: revisión a propósito de un caso. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2015;17:361-8
26. Manjarrez-Montes-de-Oca R, Torres-Vaca M, González-Gallego J, Alvear-Ordenes I. B-hidroxibutirato (HMB) como suplemento nutricional (I): metabolismo y toxicidad. *Nutrición hospitalaria.* 2015;31:590-6.
27. Martínez-Augustín O, Sánchez F. Arginina, óxido nítrico y función endotelial. *Revista EUG de Granada.* 2004;45(4):303-17.
28. Pérez C, Guerrero C. Ácidos grasos en la Diabetes Mellitus e insulina resistencia. *Rev Fac Med.* 2006;54(2).
29. Lacera A. Roles alimenticios y metabólicos de la taurina y la L-carnitina. *Revista Intropica.* 2004;1:105-20.
30. Sancho Forrellad PJ. Aspectos terapéuticos de los ácidos grasos poliinsaturados. Aplicaciones en dermatología. *Avepa.* 2001;21:18-26.
31. De la Guardia O, Ustáriz C, García M, Morera Barrios L. Algunas aplicaciones clínicas del zinc y su acción sobre el sistema inmune. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2011;27(4).
32. Pilar A, Elena P, Juan L. Magnesio. *Ars Pharmaceutica.* 2000;41:91-100.
33. Moore Z, Corcoran M, Patton D. Nutritional interventions for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020;7.
34. Li S, Chen X, Li Q, Du J, Liu Z, Peng Y, et al. Effects of acetyl-L-carnitine and methylcobalamin for diabetic peripheral neuropathy: A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *J Diabetes Investig.* 2016;7(5):777-85.
35. Phang S, Kadir K, Tan GCJ, Ng E, Botross Henien N, Ahmad B, et al. The Effects of Tocotrienol-Rich Vitamin E (Tocovid) on Diabetic Neuropathy: A Phase II Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2020;12(5).

36. López de Argumedo M, Reviriego E, Gutiérrez A, Bayón JC. *Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para Revisiones Sistemáticas de la Evidencia Científica y Lectura Crítica* (Plataforma FLC 3.0). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2017. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.
37. Lee P, Chen R. Vitamin D as an analgesic for patients with type 2 diabetes and neuropathic pain. *Arch Intern Med*. 2008;168(7):771-772.
38. Farvid M, Homayouni F, Amiri Z, Adelmanesh F. Improving neuropathy scores in type 2 diabetic patients using micronutrients supplementation. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93(1):86-94.
39. Shehab D, Al-Jarallah K, Abdella N, Mojiminiyi OA, Al Mohamedy H. Prospective evaluation of the effect of short-term oral vitamin d supplementation on peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *Med Princ Pract*. 2015;24(3):250-6.
40. Shillo P, Selvarajah D, Greig M, Gandhi R, Rao G, Wilkinson ID, et al. Reduced vitamin D levels in painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*. 2019;36(1):44-51.
41. Karonova T, Stepanova A, Bystrova A, Jude EB. High-Dose Vitamin D Supplementation Improves Microcirculation and Reduces Inflammation in Diabetic Neuropathy Patients. *Nutrients*. 2020;12(9).
42. Kim K, Song Y, Oh TJ, Choi SH, Jang HC. Association between Iron Intake and Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes: Significance of Iron Intake and the Ratio between Iron Intake and Polyunsaturated Fatty Acids Intake. *Nutrients*. 2020;12(11).
43. Chuar PF, Phang S, Kadir K, Tan GCJ, Botross Henien N, Ahmad B, et al. Tocotrienol-Rich Vitamin E (Tocovid) Improved Nerve Conduction Velocity in Type 2 Diabetes Mellitus Patients in a Phase II Double-Blind, Randomized Controlled Clinical Trial. *Nutrients*. 2021;13(11).
44. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, Margariti E, Giannoulaki P, Batanis G, et al. Vitamin B12 Supplementation in Diabetic Neuropathy: A 1-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2021;13(2)

45. Durán A, Beeson W, Firek A, Cordero-Macintyre Z, De León M. Dietary Omega-3 Polyunsaturated Fatty-Acid Supplementation Upregulates Protective Cellular Pathways in Patients with Type 2 Diabetes Exhibiting Improvement in Painful Diabetic Neuropathy. *Nutrients*. 2022;14(4):761.
46. Tao M, McDowell M, Saydah S, Eberhardt M. Relationship of polyunsaturated fatty acid intake to peripheral neuropathy among adults with diabetes in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 2004. *Diabetes Care*. 2008;31(1):93-5.
47. Shehab D, Al-Jarallah K, Mojiminiyi OA, Al Mohamedy H, Abdella NA. Does Vitamin D deficiency play a role in peripheral neuropathy in Type 2 diabetes? *Diabet Med*. 2012;29(1):43-9.
48. Poorabbas A, Fallah F, Bagdadchi J, Mahdavi R, Aliasgarzadeh A, Asadi Y, et al. Determination of free L-carnitine levels in type II diabetic women with and without complications. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2007;61(7):892-5.
49. Qu G-B WL-L, Tang X, Wu W, Sun Y-H. The association between vitamin D level and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: An update systematic review and meta-analysis. 2017; 9: 25-31.
50. Yang O, Zhi L, Yang Y, Yi-kun Z. Association of diabetic peripheral neuropathy with vitamin levels depends on vitamin D status. *Med Sci Monit*. 2021;27.
51. De Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffelé MG, van der Kolk J, Bets D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2010; 340:1-7.
52. Roy RP, Ghosh K, Ghosh M, Acharyya A, Bhattacharya A, Pal M, et al. Study of Vitamin B(12) deficiency and peripheral neuropathy in metformin-treated early Type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(5):631-7.
53. Gupta K, Jain A, Rohatgi A. An observational study of vitamin b12 levels and peripheral neuropathy profile in patients of diabetes mellitus on metformin therapy. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12(1):51-8.

54. Munar, Capó-Juan, Díaz. Complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2 por déficit de vitamina B12 en pacientes en tratamiento con metformina. Una revisión sistemática. 2019; 10(2):37-72.