

Disminución de la sensibilidad gustativa en diabéticos tipo 2 con hiperglucemia

Rafael Bustos-Saldaña,¹
 Martín Alfaro-Rodríguez,²
 María de la Luz
 Solís-Ruiz,²
 Benjamín
 Trujillo-Hernández,^{3,4}
 Mauro
 Pacheco-Carrasco,³
 Clemente
 Vázquez-Jiménez,⁴
 Alfredo de Jesús
 Celis-de la Rosa⁵

RESUMEN

Objetivo: determinar en el diabético sin evidencia de neuropatía periférica, la relación entre la glucemia de ayuno y la detección y reconocimiento de los umbrales gustativos para los cuatro sabores primarios.

Métodos: estudio en 140 pacientes con diabetes mellitus sin datos de neuropatía periférica clínica con evolución de la diabetes < 10 años.

Resultados: valores aproximados de glucemia de 7.77 mmol/dL inducen de manera dependiente el incremento en la detección y reconocimiento de los umbrales gustativos solamente al dulce; por arriba de 16.65 mmol/L no producen mayor decremento en la sensibilidad perdida. Las diferencias en los umbrales sensitivos al dulce fueron más acentuadas en pacientes con hemoglobina glucosilada > 10 %. La comparación entre los diabéticos con glucemia de ayuno adecuada e individuos control no mostró diferencia estadística para la detección ni reconocimiento del sabor dulce.

Conclusiones: independiente del control metabólico, la hiperglucemia induce deterioro agudo en la percepción del sabor dulce en el paciente diabético tipo 2 sin datos de neuropatía periférica, probablemente por la adaptación sensorial de la células gustativas a las concentraciones de glucemia.

SUMMARY

Objective: to determine the relationship between fasting blood glucose (FBG) values and gustatory sensitivity alterations in type 2 diabetic patients (DM2) without peripheral neuropathy (PNP).

Methods: assessment of the strength of association between FBG and detection and recognition taste thresholds for the four primary tastes measured by chemical gustometry were performed in 140 DM2 without PNP with evolution < 10 years.

Results: FBG values above 7.77 mmol/L (140 mg/dL) induce in a dependent manner, the increase in the detection and recognition taste thresholds only to sweetness; whereas, values above 16.65 mmol/L (300 mg/dL) did not cause further decreasing in taste acuity to sweet flavor. Statistically significant differences were found for detection and recognition, taste thresholds for sucrose between well controlled (HbA1c ≤ 7 %) normoglycemic and hyperglycemic diabetics, as well as between alarming uncontrolled (HbA1c > 10 %) normoglycemic and hyperglycemic patients.

Conclusions: hyperglycemia induces a concentration-dependent impairment of sweet taste perception in DM2 patients as the result of an adaptation of the sensory cell to elevated circulating concentrations of glucose.

Recibido: 18 de enero de 2008

Aceptado: 1 de junio de 2009

Introducción

La diabetes mellitus ha sido reconocida desde hace más de 50 años como una de las múltiples enfermedades que pueden causar alteraciones en la sensibilidad gustativa, no solo como un síntoma previo al diagnóstico sino como un dato característico de complicación crónica (neuropatía).

Se ha observado elevación del umbral eléctrico gustatorio antes y en los estadios iniciales de las tres mayores complicaciones (neuropatía, retinopatía y nefropatía), y el aumento de sus umbrales se correlaciona con la progresión de cada una.¹⁻⁷

La duración de la enfermedad, la edad⁸ y la presencia de neuropatía tienen una fuerte asociación con la pérdida de sensibilidad a los sabores primarios.^{5,9,10}

¹Hospital General de Zona con Unidad de Medicina Familiar 9, Ciudad Guzmán, Jalisco. Centro Universitario del Sur. Universidad de Guadalajara, México

²Hospital General de Zona con Unidad de Medicina Familiar 9, Ciudad Guzmán, Jalisco

³Centro Universitario de Investigación Biomédica. Universidad de Colima, Colima

⁴Unidad de Investigación Epidemiológica, Hospital General de Zona 1, Colima,

⁵Unidad de Investigación Médica, Guadalajara, Jalisco

Autores 1, 2, 4 y 5, Instituto Mexicano del Seguro Social

Comunicación con:
 Rafael Bustos-Saldaña.
 Tel: (341) 419 2150.
 Fax: (341) 575 2222.
 Correo electrónico:
 rafaelb@cusur.udg.mx

Palabras clave

diabetes mellitus tipo 2
 hiperglucemia
 percepción gustativa

Key words

diabetes mellitus, type 2
 hyperglycemia
 gustatory perception

El umbral gustativo eléctrico en los pacientes diabéticos muestra que es mayor en la punta en comparación con los márgenes de la lengua (a la inversa que en los sujetos sanos).¹¹

Por otra parte, la gustometría química ha evidenciado que tanto la diabetes mellitus como la edad pueden disminuir la habilidad individual para identificar y reconocer los sabores dulces, salados y amargos.¹²⁻¹⁵ Sin embargo, la respuesta gustativa presenta mayor selectividad a la glucosa, parcialmente establecida después de la corrección de la hiperglucemia y es independiente de la función de los nervios somáticos o autonómicos.^{9,16}

Los antecedentes mencionados muestran que secundaria a la hiperglucemia existe alteración en la sensibilidad gustativa del paciente diabético, independientemente de que exista neuropatía como complicación crónica. Por lo anterior, el objetivo de esta investigación fue determinar la relación entre los valores de glucemia de ayuno y la sensibilidad gustativa en el paciente diabético sin evidencia clínica de neuropatía periférica.

Métodos

La población estuvo constituida por 140 pacientes diabéticos tipo 2 y 50 individuos sanos (acompañantes de pacientes que se encontraban en la consulta externa), pareados por edad y sexo (cuadro I), que acudieron al Hospital General de Zona 9 del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Ciudad Guzmán, Jalisco, México. Se obtuvo consentimiento informado de cada uno. El protocolo fue aprobado por el Comité Científico del hospital.

A todos los participantes se les efectuó revisión clínica completa para descartar patologías concomitantes; en los pacientes diabéticos adicionalmente se les realizó exámenes de glucemia y hemoglobina glucosilada (HbA1c) para su agrupamiento.

Los individuos del estudio reunían los siguientes criterios: edad mayor de 30 y menor de 60 años, sin historia previa de alteraciones psiquiátricas ni datos de alteración neurológica de nervios periféricos, sin alteraciones clínicas de enfermedad cardiovascular, hepática, renal o tiroidea; con valores normales de creatinina, transaminasas hepáticas, colesterol total y triglicéridos. Ninguno refirió consumir cantidades importantes de alcohol en forma cotidiana (menos de 25 mL de alcohol a la semana) o fumar; en el momento del estudio tampoco presentaban enfermedades orofaríngeas o ingerían medicamentos que alteraran la sensibilidad gustativa. Fueron excluidos los pacientes con antecedentes de cáncer y las

mujeres que cursaban con embarazo. Los pacientes diabéticos tenían una antigüedad en el diagnóstico de la enfermedad menor de 10 años.

Los sujetos control eran acompañantes de otros pacientes. No presentaban datos clínicos de enfermedades crónico-degenerativas, fueron pareados con el grupo de pacientes diabéticos en sexo y edad \pm 3 años. A todos ellos se les realizó determinación de glucemia, creatinina, colesterol, triglicéridos y transaminasas hepáticas, sin identificar anomalías en los resultados.

A los pacientes diabéticos se les realizaron pruebas clínicas de determinación de alteraciones neurológicas periféricas (aplicación de presión con un monofilamento de Semmens-Weststein de 5.01 g en 10 puntos del pie,¹⁷ valoración de reflejos osteotendinosos —rotuliano y aquileo— con un martillo de reflejos, se exploró la sensibilidad profunda por medio de la aplicación de un diapason de 256 Hz a las salientes óseas del pie, así como pruebas de sensibilidad al tacto, calor o frío), corroboradas por electromiografía (VIKING IV D) para buscar degeneración axonal o desmielinización segmentaria¹⁸ y así descartar lesiones subclínicas.

El día del estudio, todos los participantes fueron citados en el hospital a las 8 de la mañana (por lo menos con 10 horas de ayuno).

A los pacientes diabéticos se les extrajo 5 mL de sangre venosa para determinar glucemia y HbA1c.

En el mismo lugar, a los pacientes diabéticos y a los sujetos control se les determinó umbrales de detección y reconocimiento de los sabores.

La detección y el reconocimiento de los umbrales de los cuatro sabores primarios fueron realizados por gustometría química, utilizando diluciones de cloruro de sodio, ácido cítrico, dextrosa y clorhidrato de quinina, de acuerdo con las recomendaciones de Hardy,¹³ con modificaciones realizadas durante su validación en población mexicana.¹⁹ Se llamó detección a la percepción del cambio de gusto de las soluciones diluidas y reconocimiento a la identificación adecuada de cada sabor.

Manejo de las muestras

La determinación de la glucemia fue realizada por glucosa oxidasa y para la cuantificación de HbA1c se efectuó el procedimiento de resina de intercambio catiónico (TECO Diagnostics, Anaheim, CA).

Análisis estadístico

Los datos recolectados fueron inicialmente procesados considerando tres grupos de comparación:

- Sujetos control no diabéticos
- Pacientes diabéticos normoglucémicos (glucemia de ayuno ≤ 6.66 mmol/L).
- Pacientes diabéticos hiperglucémicos (glucemia de ayuno > 6.66 mmol/L)

Los resultados son expresados en media \pm desviación estándar (para muestras > 30 individuos) o \pm error estándar (para las menores de 30). Además, con el fin de comparar los resultados en los tres grupos se realizó pruebas de valoración de distribución de normalidad (prueba de Kolmogorow-Smirnov) y de homogeneidad de variancia (prueba de Leven), como paso previo al análisis de varianza (análisis de varianza de una vía, Kruskal-Wallis).

El aislamiento de diferencias fue hecho por la comparación múltiple contra el grupo control (prueba de Dunne). Para el análisis estadístico se siguió la asociación entre variables pareadas (correlación de Spearman o Pearson). Para las variables con significancia estadística se realizó evaluación extra de acuerdo con los rangos de valores. Los intervalos para los grupos de glucemia en mmol/L fueron: ≤ 6.66 , 6.67 a

7.77, 7.78 a 9.99, 10 a 13.32, 13.33 a 16.66, ≥ 16.67 . De la misma manera se clasificaron los grupos de HbA1c (%): ≤ 7 , 7.1 a 8.9, 9 a 10.9, 11 a 12.9 y ≥ 13 .

Los resultados de los umbrales de los sabores para cada grupo se clasificaron de acuerdo con la glucemia de ayuno y los valores de HbA1c. Para la determinación de diferencias significativas se utilizó *t* de Student no pareada o *U* de Mann-Whitney, dependiendo de la homogeneidad de las varianzas. Para el análisis de los datos se empleó el programa estadístico Sigma Stat 3.1. La significancia estadística se determinó < 0.05 .

Resultados

Únicamente seis (4.29 %) de los 140 pacientes participantes declararon que ocasionalmente habían presentado disgeusia antes del diagnóstico de diabetes mellitus.

Para todas las variables estudiadas, la comparación de resultados entre las mujeres y los hombres

Bustos-Saldaña R et al.

Glucemia y gusto en el diabético tipo 2

Cuadro I
Características clínicas de los individuos de estudio y umbrales gustativos

	Sujetos control	Diabéticos normoglucémicos	Diabéticos hiperglucémicos
Sexo (hombre/mujeres)	32/18	13/15	75/37
Edad (años)	49.56 \pm 6.63	48.25 \pm 7.84	49.63 \pm 8.28
Antigüedad diagnóstica (años)		3.05 \pm 2.42	3.79 \pm 2.45
Glucemia de ayuno (mmol/L)		5.20 \pm 1.08	11.72 \pm 3.91*
HbA1c (%)		9.36 \pm 1.74	9.39 \pm 2.09
Umbral gustativo (mmol/mL)			
Ácido cítrico			
Detección	0.91 \pm 0.26	0.92 \pm 0.27	0.93 \pm 0.28
Reconocimiento	1.19 \pm 0.21	1.18 \pm 0.24	1.17 \pm 0.24
Clorhidrato de quinina			
Detección	0.017 \pm 0.009	0.018 \pm 0.013	0.020 \pm 0.014
Reconocimiento	0.022 \pm 0.011	0.023 \pm 0.016	0.027 \pm 0.016
Dextrosa			
Detección	7.30 \pm 2.76	7.72 \pm 3.20	15.18 \pm 7.12**
Reconocimiento	11.20 \pm 3.66	11.89 \pm 4.63	22.09 \pm 9.70**
Cloruro de sodio			
Detección	17.05 \pm 6.55	16.62 \pm 6.76	16.44 \pm 6.28
Reconocimiento	21.26 \pm 7.94	20.66 \pm 7.54	20.72 \pm 7.66

Normoglucemia = glucemia de ayuno ≤ 6.6 mmol/L, hiperglucemia = glucemia de ayuno > 6.6 mmol/L, promedio \pm desviación estándar, * $p < 0.05$ (Mann-Whitney), ** $p < 0.05$ (Kruskal-Wallis)

dentro de cada uno de los grupos no mostró diferencias estadísticas significativas. El cuadro I muestra las características clínicas y valores obtenidos en la detección y reconocimiento de los umbrales para los cuatro sabores primarios, evaluados por la gustometría química, tanto en pacientes diabéticos tipo 2 con normoglucemia e hiperglucemia como en los individuos control.

Los pacientes diabéticos tipo 2 normoglucémicos no presentaron diferencias estadísticas significativas para ninguno de los cuatro sabores primarios en comparación con los controles sanos. Respecto a los pacientes diabéticos con hiperglucemia que mostraron decremento importante ($p < 0.0001$) para la detección y reconocimiento del sabor dulce, al evaluar la fuerza de asociación entre los parámetros considerados, los datos fueron clasificados de acuerdo con la relevancia clínica de los valores obtenidos, resultando positivos y con una correlación significativa el tiempo de evolución de la diabetes mellitus, la glucemia de ayuno ($r = 0.75$, $p < 0.05$) y el reconocimiento del sabor amargo ($r = 0.85$, $p < 0.02$). Por otra parte, el control crónico de la glucemia medida a través de HbA1c se correlacionó con la detección ($r = 0.75$, $p < 0.05$) y el reconocimiento ($r = 0.95$, $p < 0.002$) del sabor salado. Por último, los valores de glucemia de ayuno se correlacionaron con la detección ($r = 0.95$, $p < 0.002$) y el reconocimiento ($r = 0.91$, $p < 0.005$) del sabor dulce.

Para el análisis de la respuesta de concentración entre la glucemia de ayuno con la detección y reconocimiento de los umbrales para el sabor dulce, los datos se ajustaron a una curva con la variable de deslización de Hill. Los valores de glucemia de ayuno alrededor de 7.77 mmol/L produjeron (de manera dependiente de la concentración) caída en la detección y reconocimiento de los umbrales gustativos dulces; valores alrededor de 16.65 mmol/L dejaron de tener influencia en el decremento de la sensibilidad a la dextrosa. Los valores de la glucemia de ayuno indujeron 50 % de la máxima desensibilización (IC50) del sabor dulce; en la detección se localizó en 10.71 mmol/L y para el reconocimiento en 10.21 mmol/L del sabor dulce.

Se asignó la influencia del estado agudo o crónico de hiperglucemia (de acuerdo con el control glucémico de ayuno) para la sensibilidad al sabor dulce, mostrando una diferencia estadística significativa ($p < 0.05$). La detección y el reconocimiento de los umbrales gustativos al dulce entre los pacientes con HbA1c adecuada pero con normoglucemia o hiperglucemia de ayuno, así como en pacientes con HbA1c con valores > 10 % con las mismas características y los controles de HbA1c ≤ 7 % se expresan en el cuadro II.

Además, la comparación entre los pacientes descontrolados crónicos (HbA1c > 7 %) con normoglucemia de ayuno y los pacientes hiperglucémicos no mostraron resultados diferentes estadísticamente para los umbrales del sabor dulce.

Cuadro II
Efecto de los estados agudos o crónicos de hiperglucemia en la sensibilidad gustativa del sabor dulce

	Glucemia de ayuno adecuada	Hiperglucemia en ayuno	<i>p</i>
Diabéticos con glucemia crónica adecuada	(<i>n</i> = 7)	(<i>n</i> = 12)	
Glucemia de ayuno (mmol/mL)	5.41 ± 0.56	12.98 ± 0.22	< 0.0001*
HbA1c (%)	6.34 ± 0.14	6.61 ± 0.13	> 0.05
Umbral del sabor dulce (mmol/mL)			
Detección	7.51 ± 1.07	16.56 ± 1.58	< 0.001**
Reconocimiento	11.69 ± 1.27	22.39 ± 1.88	< 0.005*
Diabéticos con control crónico no adecuado	(<i>n</i> = 10)	(<i>n</i> = 42)	
Glucemia de ayuno (mmol/mL)	5.14 ± 0.38	11.74 ± 0.56	< 0.0001*
HbA1c (%)	11.27 ± 0.25	11.60 ± 0.19	> 0.05
Umbral al sabor dulce (mmol/mL)			
Detección	8.18 ± 1.29	15.30 ± 0.95	< 0.002*
Reconocimiento	11.68 ± 1.74	23.09 ± 1.47	< 0.0001*

Promedio ± desviación estándar, *U de Mann-Whitney, **t de Student no pareada

Discusión

El objetivo principal del presente estudio fue determinar la relación entre la glucemia de ayuno y las alteraciones en la sensibilidad gustativa de los pacientes diabéticos que no presentaban evidencia de neuropatía periférica. Nuestros resultados demostraron que aquellos con condiciones clínicas de hiperglucemia (> 7.7 mmol/L) presentaban disminución de la agudeza gustativa selectivamente al sabor dulce (en una forma directamente proporcional), fenómeno independiente del control crónico glucémico del paciente en las últimas seis a ocho semanas.

Estos datos indican un decremento en la detección y reconocimiento de los umbrales gustativos dulces, al parecer como resultado primario de la adaptación aguda de las células sensoriales a la elevación de las concentraciones de glucemia (como puede ser el umbral fisiológico de excreción de glucosa por el riñón). Esta proposición se soporta en dos evidencias:

- La corrección de la hiperglucemia en los pacientes diabéticos presenta reversiones parciales de la respuesta a la glucosa,^{7,17} de la misma manera que en individuos no diabéticos.^{20,21}
- Un detrimento de la respuesta hedónica a las soluciones glucosadas es producido por aumento de la glucemia (aliestesia negativa) en los pacientes diabéticos.¹⁶

El presente resultado abre la posibilidad de que en los pacientes diabéticos sin evidencia de lesión clínica neuropática periférica, a través de una probable disminución de la actividad de la Na⁺/k⁺ATPasa, incrementando la glucólisis, la acidosis tisular y la excitabilidad nerviosa, que puede ser reversible en el control glucémico,²²⁻²⁴ la hiperglucemia por sí misma produzca alteraciones en la percepción del sabor dulce, lo cual se podría esperar de mecanismos centrales de gusto, como probable respuesta de un fenómeno agudo, ya que no existen diferencias significativas en los umbrales gustativos al dulce entre los pacientes normoglucémicos.

Este hallazgo refuerza lo encontrado por otros autores en cuanto a la disminución de la sensación gustativa al dulce en la percepción de los alimentos tanto en seres humanos²⁵⁻²⁷ como en ratas de experimentación.²⁸ Los pacientes con reciente diagnóstico de diabetes mellitus presentan alteraciones de la sensibilidad al sabor dulce como consecuencia de la hiperglucemia, pero al corregirse ésta tiende a mejorar la percepción gustativa.²⁵

Es bien conocido que el paciente con alteraciones de acidosis (cetoacidosis) es capaz de reducir las tasas de descarga de fibra nerviosa²⁹ y, por ende, disminuir la sensibilidad, sin embargo, los pacientes del estudio no presentaban signos de trastornos hidroelectrolíticos o acidosis.

Por otro lado, el sorpresivo hallazgo de la significancia en la correlación entre HbA_{1c} y los valores de detección y reconocimiento de los umbrales para el sabor salado, merecen una explicación más detallada en investigaciones que se están realizando en este momento.

Debemos considerar la correlación positiva entre el tiempo desde el diagnóstico de la diabetes y el umbral del reconocimiento del gusto para el cloruro de la quinina, puesto que este resultado puede implicar una condición subclínica de la neuropatía periférica en la población de los diabéticos estudiados.^{9,22}

Finalmente, la dieta es fundamental en el manejo integral de los pacientes diabéticos, por lo que el conocimiento de la forma como la hiperglucemia por sí misma reduce la sensibilidad al sabor dulce,

produciendo potencialmente dificultades en el paciente para el consumo de alimentos y, por ende, lograr las metas de control, como se ha demostrado en las pacientes con diabetes mellitus gestacional³⁰ y su predilección por los sabores dulces.

Conclusiones

Independiente del estado de control metabólico, la hiperglucemia induce un deterioro agudo en la percepción del sabor dulce en el paciente diabético tipo 2 sin datos de neuropatía periférica. Esto podría indicar que este hecho es resultado primario de la adaptación sensorial de las células gustativas a las concentraciones de glucemia.

Referencias

1. Digiesi V, Palmas S, Malavasi A. Diabetic neuropathy: study of gustatory sensitivity. *Rass Neurol Veg* 1968;22(5):434-44.
2. Kawaguchi H, Murata K. Electric gustatory threshold in diabetics and its clinical significance. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1995;98(8):1291-1296.
3. Le Floch JP, Le Lievre G, Labroue M, Peynegre R, Perlemuter L. Early detection of diabetic patients at risk of developing degenerative complications using electric gustometry: a five-year follow-up study. *Eur J Med* 1992;1(4):208-214.
4. Le Mouel C, Oliva A, Giry P, Angot A, Renon P. Electrogustometric threshold in diabetes and chronic ethylism. Survey on 230 patients. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1977;94(12):715-724.
5. Ogunbodede EO, Fatusi OA, Akintomide A, Kolawole K, Ajayi A. Oral health status in a population of Nigerian diabetics. *J Contemp Dent Pract* 2005; 6(4):75-84.
6. Hajnal A, Covasna M, Bello NT. Altered taste sensitivity in obese, prediabetic OLETF rats lacking CCK-1 receptors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;289(6):R1675-R1686.
7. Wolever TM, Chiasson JL, Csima A, Hunt JA, Palmason C, Ross SA, et al. Variation of postprandial plasma glucose, palatability, and symptoms associated with a standardized mixed test meal versus 75 g oral glucose. *Diabetes Care* 1998;21(3):336-340.
8. Sawaya AL, Fuss PJ, Dallal GE, Tsay R, McCrory MA, Young V, et al. Meal palatability, substrate oxidation and blood glucose in young and older men. *Physiol Behav* 2001;72(1-2):5-12.

**Bustos-Saldaña R
et al.
Glucemia y gusto en
el diabético tipo 2**

9. Le Floch JP, Le Lievre G, Sadoun J, Perlemuter L, Peynegre R, Hazard J. Taste disorders and associated factors in type 1 diabetes. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1989;106(7):455-461.
10. Le Floch JP, Le Lievre G, Verroust J, Philippon C, Peynegre R, Perlemuter L. Factors related to the electric taste threshold in type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 1990;7(6):526-531.
11. Kleinschmidt EG, Henning L. Threshold for electric stimulation of taste in diabetes mellitus. *Z Gesamte Inn Med* 1981;36(12):407-411.
12. Bisht DB, Krishnamurthy M, Rangaswamy R. Gustatory threshold for sugar in diabetics and their sibs utilizing sucrose. *J Assoc Physicians India* 1971;19(6):431-433.
13. Hardy SL, Brennand CP, Wyse BW. Taste thresholds of individuals with diabetes mellitus and of control subjects. *J Am Diet Assoc* 1981;79(3): 286-289.
14. Grau T, Almazán-Arjona JA, Luna A, Chamorro-Quiros J, Lord-Rodríguez T, Casimiro C, et al. Evaluation of palatability of two special oral diets for institutionalized elderly diabetics, Glucerna SR vs. Resource Diabet. *Nutr Hosp* 2004;19(5):292-299.
15. Mennella JA, Pepino MY, Reed DR. Genetic and environmental determinants of bitter perception and sweet preferences. *Pediatrics* 2005;115(2):e216- e222.
16. Gibson J, Lamey PJ, Lewis M, Frier B. Oral manifestations of previously undiagnosed non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Oral Pathol Med* 1990;19(6):284-287.
17. Guyton GP, Saltzman CL. The diabetic foot: basic mechanisms of disease. *Instr Course Lect* 2002;51: 169-181.
18. Escobar-Rodríguez DA, Rivera-Ibarra DB, Juárez-López M, González-Carmona B. Utilidad de la electroneuromiografía para evaluar neuropatía en pacientes diabéticos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006;44(1):27-34.
19. Bustos-Saldaña R, Barajas-Martínez A, Alfaro-Rodríguez M, Solís-Ruiz M, Pacheco-Carrasco M. Hiperglucemia aguda y disgeusia dulce en individuos sanos. *Arch Med Fam* 2000;9(2):75-79
20. Wolever TM, Chiasson JL, Csima A, Hunt JA, Palmason C, Ross SA, et al. Variation of postprandial plasma glucose, palatability, and symptoms associated with a standardized mixed test meal versus 75 g oral glucose. *Diabetes Care* 1998;21(3)336-340.
21. Kuwabara S, Ogawara K, Harrori T, Suzuki Y, Hashimoto N. The acute effects of glycemic control on axonal excitability in human diabetic nerves. *Intern Med* 2002;41(5):360-365.
22. Misawa S, Kuwabara S, Ogawara K, Kitano Y, Yagui K, Hattori T. Hyperglycemia alters refractory periods in human diabetic neuropathy. *Clin Neurophysiol* 2004;115(11):2525-2529.
23. Misawa S, Kuwabara S, Ogawara K, Kitano Y, Hattori T. Strength, duration properties and glycemic control in human diabetic motor nerves. *Clin Neurophysiol* 2005;116(2)254-258.
24. Perros P, MacFarlane TW, Counsell C, Frier BM. Altered taste sensation in newly-diagnosed NIDDM. *Diabetes Care* 1996;19(7):768-770.
25. Bhatia S, Sharma KN. Taste impairment for glucose in diabetic PTC tasters and non-tasters. *Diabetes Res Clin Pract* 1991;12(3):193-199.
26. Tepper BJ, Hartfiel LM, Schneider SH. Sweet taste and diet in type II diabetes. *Physiol Behav* 1996; 60(1):13-18.
27. Shimizu Y, Yamazaki M, Nakanishi K, Sakurai M, Sanada A, Takewaki T, et al. Enhanced responses of the chorda tympany nerve to sugars in the ventromedial hypothalamic obese rat. *J Neurophysiol* 2003;90(1):128-133.
28. Giza BK, Scott TR. Blood glucose level affects perceived sweetness intensity in rats. *Physiol Behav* 1987;41(5):459-464.
29. Campbell IW, Fraser DM, Ewing DJ, Baldwin VS, Harrower AB, Murray A, et al. Peripheral and autonomic nerve function diabetic ketoacidosis. *Lancet* 1976;2(7978):167-169.
30. Tepper JB, Seldner CA. Sweet taste and intake of sweet foods in normal pregnancy and pregnancy complicated by gestational diabetes. *Am J Clin Nutr* 1999;70(2):277-284.