

بررسی الکتروفیزیولوژیک سیستم عصبی خودکار

در بیماران دیابتی

بیمارستان شریعتی - ۱۳۸۱

دکتر حمید نورالهی مقدم (دستیار)*، دکتر شهریار نفیسی (استادیار)*،

گروه نورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: درگیری سیستم عصبی خودکار در بیماران دیابتی که می‌تواند احتمالاً جدا از نوروپاتی حسی - حرکتی محیطی رخ دهد گاه منجر به بروز شکایاتی در بیماران می‌گردد که تشخیص آنها ممکن است از طریق روش‌های الکترودیآگنوستیک تسهیل شود. از طرفی کنترل گلیسمیک این بیماران محتمل است که از بروز این عوارض پیشگیری نماید. هدف از این مطالعه ارزیابی روش‌های الکترودیآگنوستیک معمول در بررسی سیستم اتونوم در دیابتی‌ها می‌باشد.

مواد و روشها: ۳۰ بیمار دیابتی با ۳۰ فرد بعنوان گروه شاهد از نظر نتایج تست‌های الکتروفیزیولوژیک سیستم اتونوم مقایسه شدند. در هر فرد دیابتی شکایات قابل انتساب به اختلال سیستم اتونوم شامل اسهال شبانه، سبکی سر، بی‌اختیاری ادرار، یبوست، تهوع و خشکی دهان ثبت گردید. در تمامی افراد دیابتی و نیز گروه شاهد پاسخ سمپاتیک پوستی پالمار و پلانتار و نیز نسبت بازدم/دم و نسبت والسالوا توسط دستگاه الکترومیوگرافی بررسی شد. بعلاوه در بیماران دیابتی بررسی هدایت عصبی (NCS) در دو عصب حسی و دو عصب حرکتی انجام شد.

یافته‌ها: نتایج بدین صورت بودند که هیچ ارتباط معنادار آماری بین سن دیابتی‌ها با اختلال در نسبت بازدم/دم، نسبت والسالوا و نیز شدت اختلال الکتروفیزیولوژیک سیستم اتونوم وجود نداشت. ارتباطی بین نوروپاتی محیطی حسی - حرکتی و اختلال الکتروفیزیولوژیک سیستم اتونوم یافت نشد. بین شدت سمپتوم‌های اختلال اتونوم و شدت اختلال الکتروفیزیولوژیک سیستم اتونوم نیز هیچ ارتباطی وجود نداشت. ارتباطی بین هیپوناتسیون ارتوستاتیک دیاستولی یا سیستولی با شدت اختلال الکتروفیزیولوژیک سیستم اتونوم، فقدان پاسخ سمپاتیک پوستی (SSR) پالمار، نسبت بازدم/دم غیرطبیعی و نسبت والسالوای غیرطبیعی دیده نشد ولی بین فقدان SSR پلانتار با هیپوناتسیون ارتوستاتیک ارتباط معنادار قابل توجهی یافت شد ($p=0/019$) به طوری که در ۸۰٪ بیماران دچار هیپوناتسیون ارتوستاتیک SSR پلانتار ثبت نشد. SSR پالمار و پلانتار در تعداد قابل توجهی از بیماران دیابتی در مقایسه با افراد گروه شاهد قابل ثبت نبود (در مورد پالمار $p=0/00$ و در مورد پلانتار $p<0/015$). ارتباط معنادار آماری بین سال‌های گذشته از تشخیص دیابت و شدت اختلال الکتروفیزیولوژیک سیستم اتونوم وجود نداشت.

نتیجه گیری و توصیه‌ها: شاید مهم‌ترین نتیجه‌گیری این مطالعه این باشد که نوروپاتی اتونوم دیابتی جدا از نوروپاتی محیطی حسی - حرکتی و احتمالاً با مکانیسم متفاوتی ایجاد می‌شود و همچنین نسبت بازدم/دم و سپس نسبت والسالوا بیش از همه تست‌های مورد بررسی در بیماران دیابتی مختل بود. وجود ارتباط معنادار آماری بین هیپوناتسیون ارتوستاتیک با فقدان SSR پلانتار نشان می‌دهد این دو مربوط به سیستم سمپاتیک است که این موضوع به لحاظ تنوریک نیز قابل توجه بوده و با مطالعات دیگر و منابع موجود در این زمینه همخوانی دارد ولی عدم وجود چنین ارتباطی با SSR پالمار می‌تواند نشان دهنده حساس‌تر بودن SSR پلانتار به اختلال سیستم سمپاتیک باشد. همچنین عدم ارتباط معنادار آماری بین سال‌های گذشته از تشخیص دیابت اختلال الکتروفیزیولوژیک سیستم اتونوم شاید ناشی از عدم تشخیص دیابت نوع ۲ و یا ناشی از عدم وجود ارتباط پانوفیزیولوژیک بین هیپرگلیسمی طولانی مدت و نوروپاتی اتونوم باشد.

مقدمه

همراهی اختلاف اتونوم با نوروپاتی دیابتی اهمیت خاصی دارد. اختلال سیستم اتونوم در دیابت به صورت ناتوانی جنسی، یبوست، اسهال (بخصوص شب‌ها)، خشکی دهان، هیپوتونی مثانه (بی‌اختیاری ادراری)، گاستروپارزی (تهوع) و احساس سبکی سر و نیز هیپوتانسیون ارتوستاتیک یا ترکیبی از آنها بروز می‌کند. همواره علائم پلی‌نوروپاتی حسی نیز بصورت از دست رفتن حس ارتعاش و درد و حرارت دیستال و کاهش یا از بین رفتن رفلکس‌های میچ پا وجود دارد ولی شدت درگیری دو سیستم مذکور (اعصاب حسی - حرکتی محیطی و اعصاب اتونوم) ممکن است به موازات هم نباشد. مردمک اغلب کوچک است و دامنه انقباض آن در مقابل نور کاهش دارد.

چندین تست ساده ولی مفید الکتروفیزیولوژیک را می‌توان در مواقع شک بالینی به نوروپاتی اتونوم انجام داد. معمولاً ترکیبی از این تست‌ها لازم است چرا که هر کدام از آنها حساسیت خاصی نسبت به اختلال عملکرد سمپاتیک یا پاراسمپاتیک و یا آوران‌های بارور سپتور دارند (۱). در یک مطالعه مشخص شد درمان جدی دیابت می‌تواند پیشرفت دیس‌اتونومی الکتروفیزیولوژیک را کند نماید (۲). طبق یک مطالعه دیگر شیوع نوروپاتی محیطی با درمان جدی (intensive) دیابت تغییر قابل توجهی نمی‌کند ولی شیوع نوروپاتی کرانیال در گروهی که درمان جدی گرفته بودند نسبت به گروهی که درمان استاندارد گرفته بودند کاهش داشت و همین‌طور حس لمس با درمان جدی بیش از گروه دیگر ابقا شده بود (۳). در سال ۱۹۹۵ مطالعه‌ای انجام شد که در ۳۴ فرد میان‌سال زن و مرد دیابتی که عده‌ای شکایات مربوط به سیستم اتونوم داشتند و عده‌ای نداشتند و نیز ۱۵ فرد سالم صورت گرفت که در مقایسه مشخص شد SSR و تست‌های واریاسیون ضربان قلب و دیگر تست‌های سیستم اتونوم در دیابتی‌های بدون شکایات اتونوم با گروه شاهد تفاوت قابل توجهی ندارد و در دیابتی‌های با شکایات سیستم اتونوم SSR تست حساس‌تری نسبت به تست‌های دیگر است (۴). در مطالعه‌ای در ۱۹۹۲ بین دامنه SSR و طول مدت

دیابت ارتباط معنادار یافت شد ولی ارتباط مشابهی در مورد latency دیده نشد (۵). در مطالعه دیگری ارتباط معناداری بین آستانه درک ارتعاش با نسبت والسالوا و E: I وجود داشت (۶). در مطالعه‌ای در ۱۹۹۵ ارتباطی بین سمپتوم‌ها و اختلال تست‌های مربوطه دیده نشد (۷). در بررسی دیگری مشخص شد زمانی از شبانه روز که تست انجام می‌شود و انجام آن قبل یا بعد از غذا در نتایج تست‌های مربوطه در دیابتی‌ها و نیز در افراد گروه کنترل تفاوت قابل توجهی ندارد (۸). در مطالعات دیگری مشخص شده شیوع نوروپاتی پاراسمپاتیک شایع‌تر و زودرس‌تر است و وقوع نوروپاتی اتونوم و نوروپاتی سوماتیک محیطی به موازات هم نیستند (۹،۱۰،۱۱).

گرچه درمان جدی دیابت تمام اجزای نوروپاتی دیابتی را اصلاح نمی‌کند ولی کاهش در شیوع نوروپاتی کرانیال و ابقای بیشتر حس لمس در یک مطالعه اثبات شده است (۱۲).

در این بررسی می‌خواهیم به مطالعه چند تست الکتروفیزیولوژیک ساده اتونوم و ارتباط یافته‌های آنها با خصوصیات بالینی نوروپاتی اتونوم دیابتی و نیز نوروپاتی حسی - حرکتی متقارن دیستال بپردازیم.

در ضمن با مقایسه میزان درگیری الکتروفیزیولوژیک سیستم اتونوم در دیابتی‌ها با افراد گروه کنترل می‌توانیم شیوع نوروپاتی اتونوم در دیابتی‌ها را نسبت به افراد غیر دیابتی تخمین بزنیم.

مواد و روش‌ها

گروه مورد ۳۰ بیمار دیابتی تیپ ۲ بود که توسط سرویس غدد بیمارستان شریعتی تهران در سال ۱۳۸۱ به هر علتی بستری شده یا به درمانگاه غدد مراجعه کرده بودند، گروه شاهد ۳۰ غیردیابتی بود که هیچگونه بیماری نوروژیک نداشتند و در معاینه آرفلکسی در هیچکدام از رفلکس‌های وتری عمقی یافت نشده باشد و به علل مختلف دیگر به بیمارستان شریعتی مراجعه نموده بودند و با گروه مورد در نظر سن و جنس matched شدند معیارهای ورود در در مورد گروه مورد، تشخیص دیابت تیپ ۲ توسط همکاران سرویس

از یک عصب اولنار پتانسیل عمل حسی و پتانسیل عمل مرکب عضله ثبت می‌کنیم. از یک عصب پرونتال پتانسیل عمل مرکب عضله ثبت می‌کنیم و سپس از یک عصب سورال پتانسیل عمل حسی ثبت می‌کنیم. در صورتی که دامنه هر کدام از پتانسیل‌های عمل عصب حسی یا پتانسیل عمل مرکب عضله مذکور بالای ۸۰٪ حداقل نرمال باشد آن را طبیعی و در غیر این صورت غیرطبیعی فرض می‌کنیم. در صورتی که حداقل دو مورد از چهار پتانسیل مذکور در فوق غیرطبیعی باشد پلی‌نوروپاتی دیابتی جهت بیمار تشخیص می‌دهیم. در همه موارد فشار خون سیستولی و دیاستولی ارتوستاتیک ثبت می‌شود. تمامی قسمت‌های کار در افراد گروه مورد و شاهد بطور مشابه انجام گردید غیر از اینکه در مورد افراد گروه شاهد مطالعه هدایت عصبی انجام نشد و پرسش‌های مربوط به شکایات سیستم اتونوم سؤال نگردید.

نحوه همسان‌سازی بدین صورت بود که بیماران به سه گروه سنی تقسیم شدند که هر گروه ۱۰ نفر بود و به همین تعداد افراد گروه شاهد در هر گروه داشتیم که البته سن متوسط هر گروه در افراد گروه شاهد و افراد گروه کنترل تفاوت چندانی نداشت (در گروه اول میانگین سنی گروه دیابتی‌ها $5/25 \pm 39/1$ و گروه شاهد $2/74 \pm 36/8$ بود، در گروه دوم میانگین سن دیابتی‌ها $4/22 \pm 53/8$ و گروه شاهد $3/65 \pm 51/6$ بود، در گروه سوم میانگین سن دیابتی‌ها $5/53 \pm 67/7$ و گروه شاهد $2/38 \pm 62/7$ سال) از نظر جنس در گروه دیابتی‌ها و گروه شاهد هر کدام ۱۵ نفر زن و ۱۵ نفر مرد بودند که باز میانگین سنی زنان و مردان در دو گروه نزدیک هم بود. با توجه به وضعیت جداول تمامی Pvalue ها از طریق تست دقیق فیشر محاسبه شد. Pvalue کمتر از ۰/۰۵ در این مطالعه ارزشمند قلمداد شده است.

یافته‌ها

یافته‌ها بدین صورت بودند که هیچ ارتباط معنادار آماری بین سن دیابتی‌ها با اختلال در نسبت بازدم/دم، نسبت والسالوا و نیز شدت اختلال الکتروفیزیولوژیک سیستم اتونوم وجود نداشت. همچنین ارتباطی بین نوروپاتی محیطی حسی-حرکتی

غدد بیمارستان شریعتی بود که سن بین ۳۱-۷۵ سال داشتند. معیارهای حذف شامل عدم رضایت بیمار جهت انجام بررسی، عدم همکاری مناسب جهت انجام تست‌ها (نظیر افت هشیاری)، بیماری قلبی یا ریوی شناخته شده، وجود بیماری نورولوژیک شناخته شده، هیپرتانسیون، و مصرف دارویی غیر از انسولین، متفورمین و داروهای خوراکی هیپوگلیسمیک بود. بیماران دیابتی تیپ ۲ توسط دستگاه الکترومیوگرافی TOENNIES بررسی الکتروفیزیولوژیک اتونوم و نیز NCS روئین شدند که شرح آن در ذیل آمده است. SSR پالمار: الکتروود فعال را روی کف دست و الکتروودفرانس را روی پشت دست می‌بندیم و با تحریک الکتریکی با شدت ۳۰-۵۰ mA موج مربوطه را ثبت می‌کنیم این کار را ۲-۳ بار تکرار می‌کنیم تا از consistent بودن موج اطمینان حاصل شود. SSR پلانتار: مثل SSR پالمار است ولی الکتروود فعال را روی کف پا و الکتروود فرانس را روی پشت پا می‌بندیم. نسبت بازدم/دم: پس از استراحت ۵ دقیقه‌ای از بیمار خواسته می‌شود به مدت ۱ دقیقه با سرعت ۶ بار در دقیقه نفس بکشد. زمان‌بندی نفس‌ها با دستور مجری طرح تنظیم می‌شود. در مدت ۱ دقیقه مذکور ECG ثبت می‌شود (الکتروود فعال روی ترقوه راست و الکتروود فرانس روی استرنوم). با امکانات نرم‌افزاری دستگاه الکترومیوگرافی فواصل RR بصورت هر دو QRS در یک خط مشخص می‌شود به طوری که در هر خط محل اولین QRS ثابت است و محل دومین QRS تغییر می‌کند. سپس طولانی‌ترین فاصله RR را به کوتاهترین فاصله RR تقسیم می‌کنیم تا نسبت بازدم/دم بدست آید و در پرسشنامه این نسبت را ثبت می‌کنیم. Valsalva ratio: از بیمار می‌خواهیم به مدت ۱۵ ثانیه به داخل یک لوله لاستیکی که به مانیتور فشارسنج متصل است (و روی لوله مذکور سوراخی تعبیه شده) طوری بازدم کند که عقربه مانیتور روی ۴۰ میلی‌متر جیوه ثابت بماند و از شروع این مانور به مدت ۱ دقیقه فواصل RR را نظیر نسبت بازدم/دم ثبت می‌کنیم. سپس نسبت طولانی‌تری RR پس از مانور را به کوتاه‌ترین RR حین مانور تقسیم می‌کنیم تا نسبت والسالوا بدست آید. سه بار این عمل را تکرار می‌کنیم و میانگین این سه نسبت را بعنوان نسبت والسالوا در پرسشنامه ثبت می‌کنیم (شکل ۱ و ۲). NCS

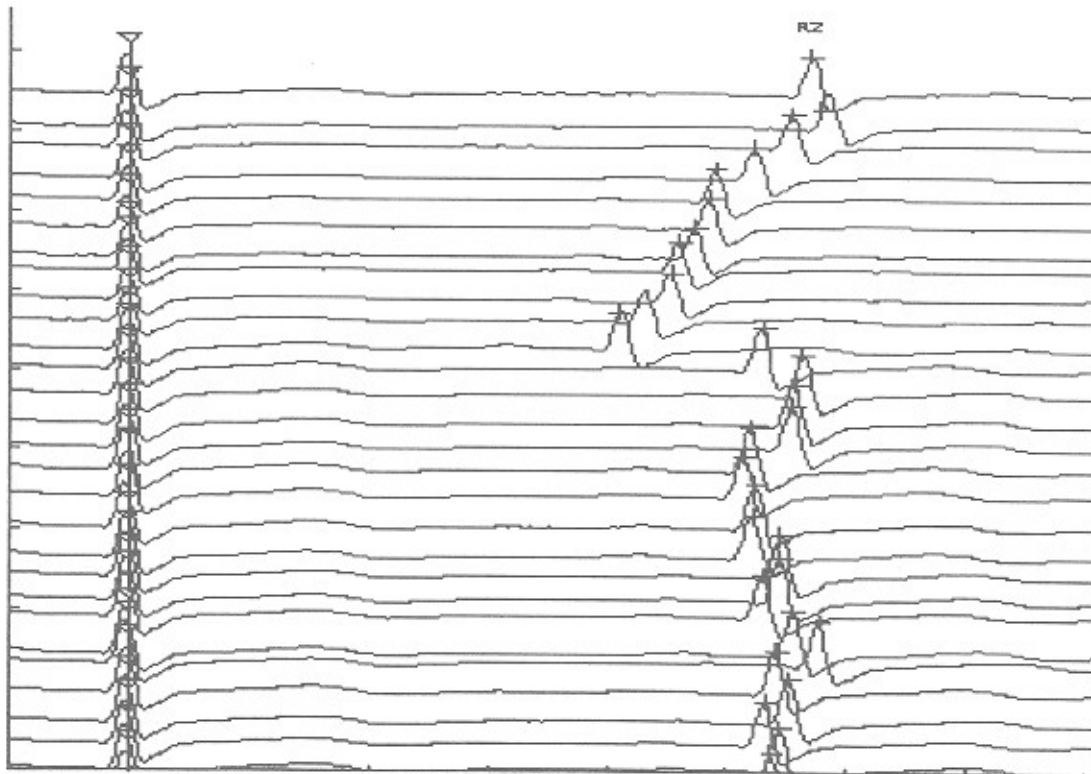
غیرطبیعی و نسبت والسالوا غیرطبیعی دیده نشد ولی بین فقدان پاسخ سمپاتیک پوستی پلانتر با هیپوتانسیون ارتوستاتیک ارتباط معنادار قابل توجهی یافت شد ($p=0/019$) بطوری که در ۸۰٪ بیماران دچار هیپوتانسیون ارتوستاتیک پاسخ سمپاتیک پوستی پلانتر ثبت نشد (جدول ۱).

و اختلال الکتروفیزیولوژیک سیستم اتونوم یافت نشد. بین شدت سمپتوم‌های اختلال اتونوم و شدت اختلال الکتروفیزیولوژیک سیستم اتونوم هم هیچ ارتباطی وجود نداشت. ارتباطی بین هیپوتانسیون ارتوستاتیک دیاستولی یا سیستولی با شدت اختلال الکتروفیزیولوژیک سیستم اتونوم، فقدان پاسخ سمپاتیک پوستی پالمار، نسبت بازدم/دم

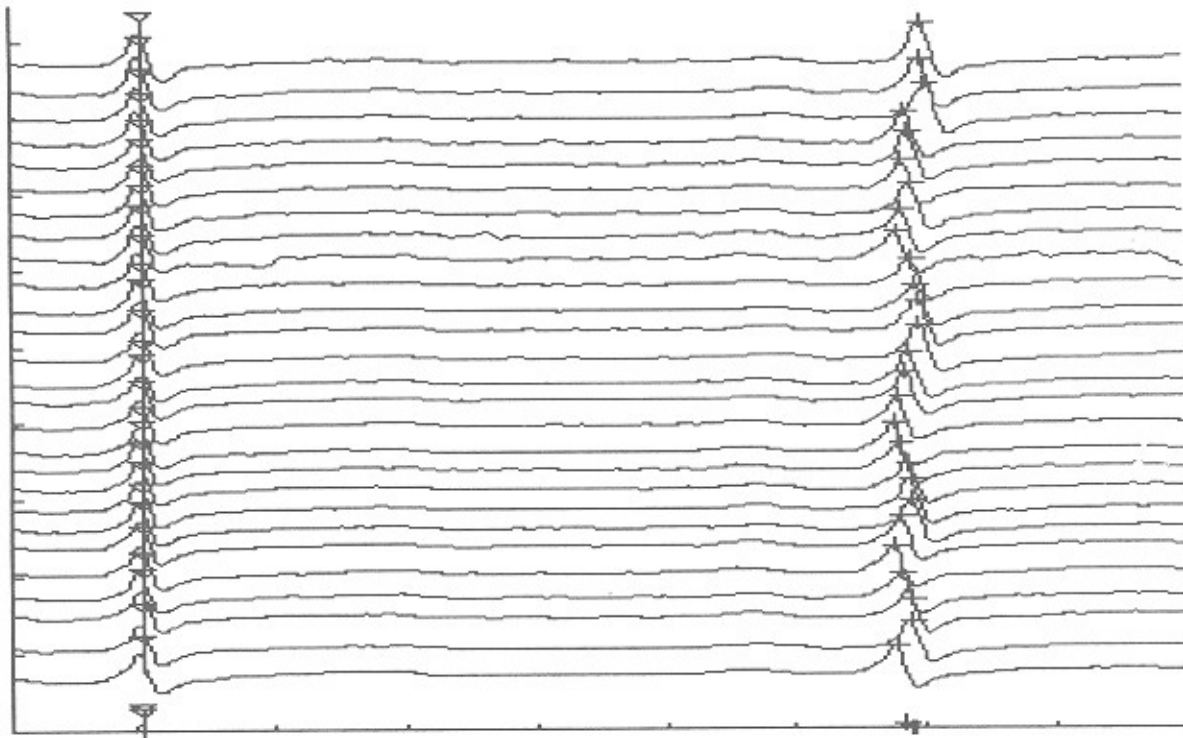
جدول شماره ۱- ارتباط هیپوتانسیون ارتوستاتیک با تست‌های مختلف الکتروفیزیولوژیک اتونوم در دایته‌ها

تست مربوطه			
هیپوتانسیون ارتوستاتیک	فقدان SSR پلانتر	فقدان SSR پالمار	نسبت بازدم/دم غیرطبیعی
هیپوتانسیون ارتوستاتیک دیاستولی	۵ (۳۸/۴)	۱۱ (۸۴/۶)	۱۱ (۸۴/۶)
هیپوتانسیون ارتوستاتیک سیستولی	۵ (۳۵/۷)	۱۱ (۷۹/۵)	۱۲ (۸۵/۷)
جمع	۱۰ (۳۷)	۲۲ (۸۱/۴)	۲۳ (۸۵)

Pvalue تک تک ارتباطات بالای ۰/۰۵ و بی‌معنا بود غیر از ارتباط فقدان SSR پلانتر با هیپوتانسیون سیستولی و دیاستولی که در هر دو مورد $p=0/019$ بود.



شکل شماره ۱- تغییرپذیری ضربان قلب در یک فرد نرمال با مانور والسالوا؛ در طی فاز اول مانور والسالوا فواصل R-R به تدریج کم شده تا اینکه در انتهای ثانیه یازدهم به حداقل رسیده است.



شکل شماره ۲- فقدان تغییرپذیری ضربان قلب در یک فرد دیابتی در تمام طول مانور والسالوا

مناسبی نیستند و یا این شکایات که به اختلال سیستم اتونوم متناسب شده‌اند به علل دیگری نظیر هیپوگلیسمی و یا عوارض دیگر ناشی از درمان مرتبط باشد.

وجود ارتباط معنادار آماری بین هیپوتانسیون ارتوستاتیک دیاستولی و سیستولی با فقدان SSR پلاتنار نشان می‌دهد که هیپوتانسیون ارتوستاتیک و فقدان SSR پلاتنار هر دو مربوط به اختلال سیستم سمپاتیک است که این موضوع به لحاظ تئوریک نیز قابل توجیه بوده و با مطالعات دیگر و منابع موجود در این زمینه هم‌خوانی دارد. ولی عدم وجود چنین ارتباطی با SSR پالمار می‌تواند نشان دهنده حساس‌تر بودن احتمالی SSR پلاتنار به اختلال سیستم سمپاتیک باشد. همچنین عدم ارتباط معنادار آماری بین سال‌های گذشته از تشخیص دیابت و اختلال الکتروفیزیولوژیک سیستم اتونوم شاید ناشی از عدم تشخیص به موقع دیابت نوع ۲ و یا شاید ناشی از عدم ارتباط پاتوفیزیولوژیک بین هیپرگلیسمی طولانی مدت و نوروپاتی اتونوم باشد.

در ضمن در بین تست‌های الکتروفیزیولوژیک که عمدتاً مرتبط با سیستم پاراسمپاتیک بوده و در این مطالعه انجام شدند یعنی نسبت بازدم/دم و نسبت والسالوا، هر دو قسمت دارای حساسیت بسیار بالایی در بیماران دیابتی می‌باشند. در بین

پاسخ سمپاتیک پوستی پالمار و پلاتنار در تعداد قابل توجهی از بیماران دیابتی در مقایسه با افراد گروه شاهد قابل ثبت نبود (در مورد پالمار $p < 0/00$ و در مورد پلاتنار $p < 0/015$). ارتباط معنادار آماری بین سال‌های گذشته از تشخیص دیابت و شدت اختلال الکتروفیزیولوژیک سیستم اتونوم وجود نداشت.

بحث

در مطالعه حاضر به این نتیجه رسیدیم که بین نوروپاتی حسی- حرکتی دیستال دیابتی و نوروپاتی اتونوم دیابتی ارتباطی وجود ندارد و این همسو با نتیجه‌گیری‌هایی است در اغلب مطالعات مربوطه در قسمت مقدمه به آن پرداخته شد. این عدم ارتباط می‌تواند نشانگر پاتوفیزیولوژی و پاتوژنز متفاوت این دو نوع نوروپاتی باشد (۱۱). از طرفی هیچ ارتباطی بین شدت شکایات قابل انتساب به اختلال سیستم اتونوم با شدت اختلالات الکتروفیزیولوژیک این سیستم یافت نشد که این موضوع گرچه به لحاظ تئوری قابل توجیه به نظر نمی‌رسد ولی حداقل می‌توان چنین مطرح کرد که شکایات مذکور جهت تشخیص نوروپاتی اتونوم دیابتی معیارهای

است که لوازم انجام آن در لابراتور ما موجود نبود گرچه می‌توانستیم با امکانات فعلی پالس بیمار را در حین ایستادن مانیتور کنیم ولی با توجه به اینکه این تست نیز (یعنی نسبت ۱۵ به ۳۰) احتمالاً جزو تست‌های بررسی سیستم پاراسمپاتیک بوده و جهت بررسی این سیستم دو تست حساس در مطالعه بکار رفته بود (یعنی نسبت والسالوا و نسبت بازدم/دم) و اکثر بیماران دیابتی قادر به همکاری کافی در انجام این تست نبودند، در مطالعه حاضر از انجام آن صرف‌نظر شد.

پیشنهاد می‌شود در بررسی‌های بعدی مانیتورینگ همزمان فواصل RR و فشار خون در حین تغییر وضعیت (در صورت فراهم بودن امکانات) انجام گردد.

در ضمن بررسی اثر کنترل گلیسمیک معمولی و جدی در پیشگیری یا درمان نوروپاتی اتونوم دیابتی بعنوان موضوعی برای مطالعات بعدی پیشنهاد می‌گردد همانطور که در مطالعات خارجی چنین بررسی‌هایی انجام شده است (۲،۳،۱۲).

تست‌های الکتروفیزیولوژیک مرتبط با سیستم سمپاتیک نیز SSR پلاتنار حساسیت نسبتاً خوبی نشان داده است.

در مطالعه حاضر شایع‌ترین سمپتوم قابل انتساب به اختلال سیستم عصبی خودکار خشکی دهان بود (۲۲ مورد از ۳۰ بیمار دیابتی). با این حال حتی ای سمپتوم نیز با اختلال الکتروفیزیولوژیک شدید سیستم اتونوم ارتباط آماری معناداری نداشت. از ۱۳ بیماری که هیپوتانسیون ارتوستاتیک دیاستولی (و سیستولی) داشتند فقط ۴ بیمار از سبکی سر شاکی نبودند که این ارتباط با توجه به شیوع بالای سبکی سر در بیماران دیابتی (۱۹ مورد از ۳۰ مورد دیابتی) قابل توجه به نظر نمی‌رسد ($p \sim 0/075$). انجام تست‌های مربوط به تغییر وضعیت با توجه به مشکلات تکنیکی در مطالعه مقذور نبود ولی به هر حال توصیه به انجام آن در صورت رفع اشکال تکنیکی ضروری به نظر می‌رسد. این مشکلات مربوط به تغییر وضعیت اتوماتیک و نیز مانیتورینگ فشار خون در حین تست

منابع

1. Maurice Victor, Allan H. Ropper. Principles of neurology. McGraw-Hill 2001; p: 559, 565.
2. DCCT research group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the diabetes control and complications Trial (DDCT). *Diabetologia* 1998; 41: 416-423.
3. Azad N and colleagues. The effect of intensive glycemic control on neuropathy in VA cooperative study on type 2 diabetes mellitus (VA CSDM). *J Diabetes Complications* 1990; 13: 307-313.
4. Jha S, Nag D. Sympathetic skin response and autonomic dysfunction in diabetes. *Indian J Physiology and Pharmacology* 1995; 39(2): 149-153.
5. Levy DM and colleagues. Quantitative measures of sympathetic skin response in diabetes. Relation to sudomotor and neurological function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(10): 902-908.
6. Piaggese A and colleagues. Measurable deficit of autonomic and sensory nerve function in asymptomatic diabetic patients. *J Diabetes Complications* 1992; 6(3): 157-162.
7. Neumann C, Schmid H. Relationship between the degree of cardiovascular autonomic dysfunction and symptoms of neuropathy and other complications of diabetes mellitus. *Braz J Med Biol Res* 1995; 28(7): 249-257.
8. Braune HJ, Geisendorfer U. Measurement of heart rate variations: influencing factors, normal values and diagnosis impact on diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28(3): 179-187.
9. Toyry JP and colleagues. Occurrence, predictors, and clinical significance of autonomic neuropathy in NIDDM. Ten-year follow-up from the diagnosis. *Diabetes* 1996; 45(3): 308-315.
10. Toyry JP, colleagues. Divergent development of autonomic and peripheral somatic neuropathies in NDDM. *Diabetologia* 1997; 40(8): 953-958.
11. N. Tentolouris, S. Pagoni. Peripheral neuropathy does not invariably coexist with autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *European J Int Med* 2001; 12: 20-27.
12. Andrew J, Burger Larry A. Effect of glycemic control on heart rate variability in type 1 diabetic patients with and without cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol* 1999; 84: 687-696.