

Diyabetes Mellitusta İyi Glisemik Kontrol ile Nöropati Gelişimi Önlenebilir mi?

Işıl Satılmış Borucu¹, Şenay Aydın², Nevin Kuloğlu Pazarcı³, Münevver Gökyiğit³, Yüksel Altuntaş⁴

ÖZET:

Diyabetes mellitusta iyi glisemik kontrol ile nöropati gelişimi önlenebilir mi?

Amaç: Çalışmamızda tedavilerinde oral antidiyabetiklerden insüline geçilen diyabetes mellitus (DM) tanılı hastalarda insülinin periferik sinirler üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık. Ayrıca daha önceki çalışmalarda vurgulandığı gibi F yanıtının polinöropatinin saptanmasından ziyade glisemik kontrol ile polinöropati seyrinin takibinde bir parametre olarak kullanılabilirliği sorusuna yanıt aradık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet Polikliniğinde Amerikan Diyabet Cemiyeti (American Diabetes Association, ADA) kriterlerine göre DM tanısı alan, oral antidiyabetik tedavi ile izlenmekte iken, insülin tedavisi endikasyonu belirlenen 10 gönüllü diyabetik hasta alındı. Tüm hastaların tedavisi öncesi, tedavinin 1.ve 4. haftasında nörolojik muayene ile Total Nöropati Skorlaması (TNS), serum glukoz ile HbA1c düzeyleri ve elektrofizyolojik değerlendirmeleri yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan toplam 10 olgunun 7'si kadın, 3'ü erkek idi. Yaş ortalaması 55±9.01 (40-69) idi. Olguların DM süreleri 1 ile 15 yıl arasında değişmekteydi (ort:6.2±4.83). Olguların dördünde başlangıç elektrofizyolojik değerler normal sınırlar içindeydi. Beş olguda alt ekstremitelerde duyuşal lifleri, bir olguda üst ekstremitelerde duyuşal alt ekstremitelerde duyuşal ve motor lifleri tutan polinöropati sendromu tespit edildi. Polinöropatisi olmayan veya ılımlı nöropatisi olan olguların kontrol elektrofizyolojik incelemelerinde özellikle duyuşal ileti amplitüdülerinin iyileştiği ancak başlangıçta belirgin polinöropatisi olan olguların kontrol elektrofizyolojik incelemelerinde anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Sonuç: Erken evre polinöropatinin aksine şiddetli polinöropati ortaya çıktıktan sonra iyi glisemik kontrol ile bir düzelmeye tespit edilmemektedir.

Anahtar kelimeler: Diyabetik nöropatiler, diyabetes mellitus, insülin tedavisi

ABSTRACT:

Can development of neuropathy be prevented with good glycemic control in diabetes mellitus?

Objective: In our study, we aimed to investigate the effect of insulin treatment on peripheral nerves in patients with diabetes mellitus (DM) who under the oral antidiabetic therapy changed to insulin treatment. Additionally, we have searched for answer to the question that could F response used for as a parameter on monitoring the course of polyneuropathy with glycemic control. F response which use in the detection of polyneuropathy has been emphasized in previous studies.

Material and Method: Ten voluntary diabetic patients who received indication insulin treatment while being monitored with oral antidiabetic treatment and diagnosed according to the American Diabetes Association (ADA) criteria were included in our study. All our patients were outpatients of Şişli Etfal Training and Research Hospital Diabetes Mellitus Clinic. All patients were evaluated for neurological examination, serum glucose and HbA1c levels, total neuropathy score (TNS) and electrophysiological evaluations before insulin treatment and in the first and fourth week of the treatment.

Results: Seven of patients were women and three of them were men. Age of patients were ranged from 40 to 69 and the mean age was 55±9.01. DM duration of patients ranged from 1 to 15 years (mean: 6.2±4.83). On the first Electrophysiologic evaluations of four patients were assessed within normal limits. We detected sensory polyneuropathy in lower extremities in five patients and a polyneuropathy syndrome which affecting sensory fibers in the upper extremity and both sensory and motor fibers in the lower extremities in the remaining patient.

We observed particularly improvement the sensory conduction amplitude in the control electrophysiological evaluation of the patients with moderate neuropathy or without polyneuropathy but there was not a significant difference in control electrophysiological evaluation of the patients with severe polyneuropathy in the initial evaluation.

Conclusion: After occurring severe polineuropathy syndrome there is not any improvement with good glicemic control whereas early stage of polyneuropathy.

Key words: Diabetic neuropathies, diabetes mellitus, insülin therapy

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2015;49(4):243-7



¹Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul - Türkiye
²Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul - Türkiye
³Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul - Türkiye
⁴Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Şenay Aydın,
Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul - Türkiye

E-posta / E-mail:
aydin.senay@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
13 Ağustos 2015 / August 13, 2015

Kabul tarihi / Date of acceptance:
19 Kasım 2015 / November 19, 2015

GİRİŞ

Diyabetes Mellitus (DM) genetik kökenli, klinik tablo ve patogenez açısından büyük farklılık gösteren, yüksek kan şekeri özelliğine sahip pek çok bozukluğu ifade eden, insülinin yokluğu veya görece yetmezliği ile karakterize kronik seyirli metabolik bir hastalıktır (1). Toplumda en sık görülen kronik hastalıklardan biri olan DM'da periferik nöropati çok sık rastlanan bir komplikasyondur. Nöropatinin etyopatogenezinde hiperglisemi, DM süresi, ileri yaş, hipertansiyon, hipoinsülinemi, hiperinsülinemi vardır. Bunların dışında sigara ve alkol kullanımı, uzun boy, vücut kitle indeksi, serum trigliserid ve kolesterol seviyeleri, albüminüri, ve genetik faktörler gibi bazı bağımsız risk faktörleride etyolojide suçlanmıştır. Erkeklerde kadınlara oranla diyabete bağlı nöropati daha sıktır (2). Diyabetik hastalarda makroanjyopati, albümin ekstresyon oranı ve HgbA1c oranı kontrol altına alınmış olsa bile özellikle nöropatisi olan hastalarda mortalite oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Diyabetik nöropati varlığının saptanmasında klinik semptomlar, nörolojik muayene ile birlikte elektrofizyolojik testler, kantitatif duyu testleri (QST) ve otonomik fonksiyon testleri (AFT)'nin her birinden en az bir ölçüm önerilmektedir (3).

Hastalarda nöropatinin evre ve klinik takibi amacı ile değişik skorlamalar yapılabilir. Bunların içinde Cornblath ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve en kapsamlılardan biri olan Total Nöropati Skorum (TNS) nörolojik muayene ile birlikte laboratuvar incelemeleride içermektedir. TNS semptom ve bulguların dereceleri ile sinir ileti çalışmaları ve QST'den elde edilen bilgileri birleştirerek periferik nöropatiyi tespit ve kantitatif etmekte kolay uygulanabilen ve geniş kapsamlı bir ölçüm sağlar (4). Diyabetik polinöropati ile ilgili çalışmalar göstermiştir ki en duyarlı objektif, güvenilir ve non invaziv tetkik sinir ileti çalışmalarıdır. Sinir ileti çalışmaları polinöropati derecesiyle birlikte aynı zamanda klinik prognozdeki değişimleri ve ilaç etkinliğini belirlemede kullanılabilir. Sinir ileti parametreleri içinde ise F dalga latansı en duyarlı olanıdır (5). 1921 yılında insülinin keşfi ile DM'ta akut metabolik komplikasyonlara bağlı mortalite oranları belirgin şekilde azalmıştır. Çok sayıda çalışmada glisemi kontrolü iyi olan ile glisemi kontrolü iyi

olmayan hasta grupları karşılaştırılmış ve glisemi kontrolü iyi olmayan hastalarda diyabetin komplikasyonu olarak polinöropati gelişiminin daha sık olduğu belirlenmiştir (5-7). Ancak, aynı hastalar için glisemi düzeylerindeki değişimin veya insülin kullanımının sinir ileti ölçümlerini nasıl etkilediği yeterince araştırılmamıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet Polikliniğinde ADA kriterlerine göre DM tanısı alan ve oral antidiyabetik tedavi ile izlenmekte iken, insülin ile tedavi endikasyonu belirlenen ancak insülin tedavisi almamış, 70 yaş altı, öyküsünde nöropatiye neden olabilecek diyabet dışında ek hastalığı, ilaç ve madde kullanımı olmayan hastalar alındı.

Bu kriterler dahilinde çalışmamızda 7 kadın, 3 erkek, toplam 10 olgu değerlendirmeye alındı. Diyabet polikliniğinde takipleri sırasında insülin başlanmasına karar verilen olguların diyabetik polinöropati açısından öyküleri alındı ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Olgularda açlık kan glukoz düzeyi Enzymate Cloroimetric Assay Glucose Oxidase ile, HbA1c düzeyi ise yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ile değerlendirildi. Elektrofizyolojik incelemelerde Nihon Cohden EMG-EP cihazı kullanıldı. Olguların ekstremite ısalarına dikkat edilerek alt ve üst ekstremitelerde konvansiyonel duyu ve motor ileti çalışmaları ve iğne elektromiyografisi uygulandı. Tüm bu veriler ışığında olguların diyabetik polinöropati dereceleri modifiye TNS' ye göre yapıldı. İnsülin kullanımından önce saptanan başlangıç ileti ölçümleri (duyu ve motor sinir distal latans, ileti hızı ve amplitüd) ile insülin kullanımının 1. ve 4. haftasında saptanan değerler karşılaştırıldı. Her bir sinirde insülin tedavisi öncesi saptanan başlangıç değerine göre tedavinin 1. ve 4. haftasında yapılan ölçümlerdeki %30 ve üzeri değişiklik anlamlı olarak kabul edildi. Veriler değişiklik var veya değişiklik yok şeklinde gruplandırıldı. Değişiklik olanlar ve değişiklik olmayanların sayısı polinöropatisi olan ve olmayan hastalarda karşılaştırıldı.

Çalışmamızda laboratuvarımızda QTS ile çalışılmadığı için değerlendirme dışı bırakılarak skorlamaya dahil edilemedi. Değerlendirme 36 puan üzerin-

den yapıldı. TNS 7 ve üzerinde puan alan olgularda polinöropati varlığı kabul edildi. Bu muayene ve tetkiklerden hemen sonra insülin tedavisine geçilen olgular, tedavinin 1. ve 4. haftasında kontrole çağırılarak elektrofizyolojik incelemeleri, HbA1c ve serum glukoz düzey ölçümleri yapıldı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilerek, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 12.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma), ileti ölçümlerinde her bir incelenen sinire ait ölçüm tek tek değerlendirilirken eşleşmiş nonparametrik Wilcoxon ve ileti ölçümleri duysal ve motor ileti ölçümleri olarak iki gruba ayrılıp her iki grubun başlangıç ile 1. ve 4. hafta incelemeleri karşılaştırılırken Wilcoxon Signed Ranks Test kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 10 olgunun 7'si kadın (%70), 3'ü erkek (%30) idi. Olguların yaşları 40 ile 67 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 55±9.01 idi. Olguların DM süreleri 1 ile 15 yıl arasında değişmekteydi (ort:6.2±4.83).

Kan glukoz değerlerinde başlangıç değerlerine göre 1. ve 4. haftada iyileşme yönünde istatistiksel

olarak anlamlı düzelme saptanırken 4. haftada bakılan HbA1c değerlerinde ise gözlenen iyileşmede istatistiksel anlamlılık gözlenmedi.

Başlangıç nörolojik değerlendirmelerinde 1 olgunun duysal veya motor yakınması yoktu; 8 olgunun duysal yakınmaları, 1 olgunun motor ve duysal yakınmaları vardı. Beş olgunun vibrasyon algı süresi patolojik olarak değerlendirildi. Yedi olgunun özellikle aşıl refleksleri olmak üzere derin tendon refleksleri kayıp ya da azalmıştı. Elektrofizyolojik incelemeler 4 olguda normal sınırlar içinde değerlendirilirken, 5 olguda alt ekstremitelerde belirgin duysal liflerin etkilendiği bir polinöropati sendromu saptandı. Bir olguda üst ekstremitelerde duysal, alt ekstremitelerde duysal ve motor lifleri tutan polinöropati sendromu tespit edildi.

Ulnar F yanıtları incelendiğinde 7 olguda patolojik değerler saptandı. İleti ölçümlerinde her bir incelenen sinire ait ölçüm tek tek değerlendirilip, tedavi öncesi değerleri 1. ve 4. hafta incelemeleri ile karşılaştırıldı. Başlangıç ve 1. hafta incelemeleri ile karşılaştırıldığıda sağ radial sinir duysal amplitüd değişimi ($p<0.028$), sağ ulnar sinir F yanıt değişimi ($p<0.009$), sağ median sinir motor ileti hızı değişimi ($p<0.05$) ve sağ ulnar sinir motor distal latans değişiminde ($p<0.031$) kötüleşme yönünde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi. Bu bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Başlangıç ve 1. hafta ileti ölçümleri

Sağ (Ort.±SS;Min-Max)	Başlangıç	1. Hafta	P
Radial Sinir Duyusal Amplitüd	20.37±11.27; 6.0-37.7	16.73±9.66; 3.9-35.8	< 0.028*
Median Sinir Motor İleti Hızı	49.72±5.03; 42.6-59	47.64±4.08; 42.7-54.1	< 0.05*
Ulnar Sinir Motor Distal Latans	3.22±0.38; 2.5-3.7	3.42±0.37; 2.7-3.9	< 0.031*
Ulnar Sinir F yanıt	28.33±2.79; 23.3-32.0	29.05±2.92; 24.5-32.4	< 0.009**

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum, * $p<0.05$; anlamlı, ** $p<0.005$; ileri derecede anlamlı

Tablo 2: Başlangıç ve 4. hafta ileti ölçümleri

(Ort.±SS; Min-Max)	Başlangıç	4. Hafta	P
Duyusal Sağ Median Sinir Latans	3.25±0.46; 2.5-3.9	3.82±2.27; 2.2-9.8	< 0.048*
Sağ Radial Sinir Amplitüd	20.37±11.27; 6-37.7	16.8±10.64; 1.5-37.8	< 0.047*
Motor Sol Median Sinir Amplitüd	4.74±2.41; 1.7-8	5.46±2.01; 3-8.6	< 0.05*
Sağ Ulnar Sinir İleti Hızı	49.72±5.03; 42.6-59	47.64±4.08; 42.7-54.1	< 0.038*
Amplitüd	4.40±2.47; 0.5-9	4.71±2.57; 0-9.6	< 0.038*
İleti Hızı	45.20±6.86; 31.9-59	46.74±7.94; 33.8-65.5	< 0.012*

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum, * $p<0.05$; anlamlı

Tedavi öncesi her bir sinire ait değerler tek tek 4. hafta değerleri ile karşılaştırıldığında ise duysal ileti ölçümlerinde sağ median sinir latans değişimi ($p<0.048$) ile sağ radial sinir amplitüd değişiminde ($p<0.047$) kötüleşme yönünde istatistiksel anlamlılık saptandı. Motor ileti ölçümlerinde ise başlangıca göre 4. hafta değerlerinde sol median sinir amplitüd değişimi ($p<0.05$) ve sağ ulnar sinir ön kol segmentinde ileti hız değişimlerinde ($p<0.038$) iyileşme yönünde istatistiksel anlamlılık mevcuttu. Bu bulgular Tablo 2'de özetlenmiştir.

İleti ölçümleri duysal ve motor ileti ölçümleri olarak 2 gruba ayrılıp her iki grubun başlangıca göre 1. ve 4. hafta değerleri karşılaştırıldı. Motor ileti ölçümlerinde 1. ve 4. haftada amplitüd değişimi ($p<0.038$) ve ileti hız değişimlerinde ($p<0.012$) iyileşme yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Duysal ileti ölçümlerinde yapılan karşılaştırmada ise değerlerdeki değişim istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Bu veriler ile genel olarak başlangıçta polinöropatisi olmayan olguların kontrol elektrofizyolojik incelemelerinde özellikle duysal ileti amplitüdlерinin iyileştiği ancak başlangıçta polinöropatisi olan olguların kontrol elektrofizyolojik incelemelerinde anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

TARTIŞMA

Hastaların DM tanısı aldıkları ilk yılda polinöropati oranı %7 bulunurken, 25 yıllık izlem sonucu bu oran %50'ye çıkmıştır. Bu klinik değerlendirmeye EMG ve diğer yardımcı testlerde eklendiğinde diyabetes mellitusta polinöropati oranı %60'ın üzerine çıkmaktadır. Bu orana subklinik polinöropatiler ile %90'lara ulaşmaktadır (2). Bizim çalışmamızda klinik ve elektrofizyolojik inceleme sonucunda polinöropati oranı %60 olarak bulunmuştur. Ortalama diyabet yaşı 6.2 olan hastalarda polinöropati oranının yüksek olması tanı ve takipte elektrofizyolojik yöntemlerin kullanılması sonucu saptanan subklinik polinöropati olgularının bu orana dahil olmasına bağlanmıştır.

Daha önce yapılmış geniş hasta serilerini içeren çalışmalarda F yanıt latansının ve motor ileti hızı/F oranının diyabetik nöropatinin tanı ve takibinde kullanışlı bir parametre olarak kullanılabileceği gösteril-

miştir (8-11). Bizim çalışmamızda sinir ileti çalışmalarında polinöropati saptanan olguların tamamında F yanıtı patolojik iken polinöropati saptanmayan yalnızca bir olgunun F yanıtı patolojik olarak değerlendirilmiştir. Mevcut değerlendirme ile tedavi öncesi ve insülin tedavisine geçiş ile 1.hafta kontrol ulnar F yanıtı karşılaştırılmasında kötüleşme tespit edilirken 4.hafta kontrolünde böyle bir fark saptanmamıştır.

Araştırmacılar kötü diyabetik kontrolün ($HbA1c>9\%$) polinöropatinin ciddiyetini etkileyen tek risk faktörü olduğunu ifade etmişlerdir (7). Bizim çalışmamızda da bulgular kötü glicemik kontrolün polinöropati gelişiminde etkili olduğunu gösterdi. Glicemik kontrolün sinir ileti hızları üzerine olan etkilerini göstermek amacı ile yapılan ilk çalışmalarda ileti hızlarında glicemik kontrol ile önemli iyileşmenin olduğu gösterilmiştir (5,12). Kikkawa ve arkadaşları 47 diyabetik hastada insülin tedavisi öncesi ve 4 hafta sonrasında F dalga yanıtlarında içeren sinir ileti çalışmalarında glicemik kontrolün periferik sinirler üzerine kısa süredeki etkisini incelediler. Bu çalışmada glicemik kontrol ile sinir ileti hızları ve F dalga latanslarında iyileşme olduğu ancak duysal ve motor ileti ölçümlerinde amplitüd potansiyellerinde bir değişiklik saptanmadığını gösterdiler. Tüm bu bulguları ise araştırmacılar hiperglisemi zemininde gelişen metabolik faktörler sonucu oluşan aksonal disfonksiyon ile açıklamışlardır. Hipergliseminin düzeltilmesi ile sinir lif sayısında bir artış, dolayısıyla amplitüd değerlerinde bir değişim gözlenmeyeceği ifade edilen bu çalışmada ayrıca, hasta bazında incelendiğinde çalışma öncesinde kötü glicemik kontrolü ve ılımlı nöropatisi olan hastalar hiperglisemik kontrol ile en fazla düzelmeyi gösteren hastalar olmuştur (5).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde HbA1c değerleri ile glicemik kontrolleri takip edilen olguların kontrol sinir ileti hızlarında düzelmeye tespit edilmekle beraber bu düzelmelerin belirgin olarak polinöropatisi olmayan ya da erken evre polinöropatisi olan olgularda olduğu dikkati çekmiştir. Ancak ileri evre polinöropatisi olan olgularda sinir ileti hızlarında genel olarak bir değişiklik saptanmamış olup kötüleşme saptanan olgularımızda mevcuttu. Bu da sinir hasarı oluştuktan sonra glicemik kontrolün düzelmeye üzerine etkisi olmadığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak tüm bu bulgular bize oral atidiyabetik tedavi alan, kötü glisemik kontrolü olan ve henüz polinöropati gelişmemiş veya ılımlı polinöropati

sendromu gelişmiş olgularda insülin tedavisine daha erken geçilmesi ya da eklenmesinin yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Çapoğlu İ, Ünüvar N. Diabetes mellitusun yeni tanı kriterleri ve sınıflandırılması. *Türkiye Tıp Dergisi* 2001; 8: 3-8.
2. Ertekin C (Editör). *Diyabetik Nöropatiler. Santral ve Periferik EMG*. 1. Baskı. İzmir: Meta Basım; 2006. p.211-28.
3. Williams G, Pickup JC (eds). *Classification of Diabetes. Handbook of Diabetes*. 3th ed. Malden: Blackwell Science Ltd; 2004.
4. Cornblath DR, Chaudhry V, Carter K, Lee D, Seysedadr M, Miernicki M, et al. Total neuropathy score: validation and reliability study. *Neurology* 1999; 53: 1660-4.
5. Kikkawa Y, Kuwabara S, Misawa S, Tamura N, Kitano Y. The acute effects of glycemic control on nerve conduction in human diabetics. *Clin Neurophysiology* 2005; 116: 270-4.
6. Öge AE, Bahar SZ (Editör). *Nöroloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitap Evleri; 2004. p.61-71.
7. Ivan T, Vera B. Glycemic control is related to the electrophysiologic severity of diabetic peripheral sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care* 1998; 21: 1749-52.
8. Ohgaki K, Nakano K, Shigeta H, Kitagawa Y, Nakamura N. Ratio of motor nerve conduction Velocity to F-Wave conduction Velocity in Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care* 1998; 121: 615-8.
9. Kohara N, Kimura J, Kaji R, Goto Y, Ishii J, Takiguchi M, et al. F-wave latency serves as the most reproducible measure in nerve conduction studies of diabetic neuropathy: multicentre analysis in healthy subjects and patients with diabetic polyneuropathy. *Diabetologia* 2000; 43: 915-21.
10. Andersen H, Stalberg H, Falck B. F-wave latency, the most sensitive nerve conduction parameter in patient with diabetes mellitus. *Muscle Nerve* 1997; 20: 1296-301.
11. Shin JB, Seong JY, Lee HJ, Kim SH, suk Huen, Lee YJ. The Usefulness of Minimal F-wave Latency and Sural/Radial Amplitude Ratio in Diabetic Polyneuropathy. *Yonsei Med J* 2000; 41: 393-7.
12. Pietri A, Ehle AL, Raskin P. Changes in nerve conduction velocity after six weeks of glucos regulation with portable insulin infusion pumps. *Diabetes* 1980; 29: 668-71.