

## نوروپاتی محیطی در بیماران دیابتی و عوامل مؤثر بر آن

فرگل بویا: پزشک عمومی، محقق مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
باقر لاریجانی\*: استاد، فوق تخصص غدد درون‌ریز، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
محمد پژوهی: استاد، فوق تخصص غدد درون‌ریز، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
جمشید لطفی: متخصص مغز و اعصاب، بخش داخلی مغز و اعصاب، بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
محمد مهدی نورایی: متخصص آمار و اپیدمیولوژی، محقق مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
فاطمه بندریان: پزشک عمومی، محقق مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### چکیده

**مقدمه:** بیش از ۱/۵ میلیون نفر در ایران مبتلا به دیابت هستند. نوروپاتی یکی از شایعترین عوارض دیابت است که باعث کاهش کیفیت زندگی بیماران دیابتی می‌گردد و در نهایت ممکن است به زخم و آمپوتاسیون یا منجر شود. هدف این مطالعه بررسی عوامل مؤثر در پیدایش و پیشرفت نوروپاتی دیابتی می‌باشد.

**روشها:** در این مطالعه مورد - شاهدهی که در بیمارستان شریعتی انجام شد، ۱۱۰ بیمار دیابتی شرکت داشتند. برای انتخاب گروه مورد و شاهد از سیستم امتیازدهی میشیگان استفاده شد. معیار تشخیص قطعی نوروپاتی EMG - NCV بود. سپس متغیرهای مختلف شامل غلظت لیپیدهای خونی، فشار خون، مصرف سیگار، روش کنترل دیابت و کیفیت آن بین دو گروه مقایسه شد.  
**یافته‌ها:** در این مطالعه رابطه آماری معنی‌داری بین سن، (کیفیت) کنترل دیابت و مدت بیماری با نوروپاتی به‌دست آمد (۰/۰۰۵ و ۰/۰۴). همچنین بین عوامل خطرزای آترواسکلروز (پرفشاری خون، هیپرلیپیدمی و مصرف سیگار) با نوروپاتی دیابتی ارتباطی وجود نداشت.

**نتیجه‌گیری:** هیپرگلیسمی تنها عامل خطرزای قابل کنترل برای نوروپاتی دیابتی است. کنترل قند خون میزان بروز و سرعت پیشرفت نوروپاتی دیابتی را کاهش می‌دهد و کیفیت زندگی بیماران دیابتی را بهبود می‌بخشد. به همین علت باید بیماران مسن، بیماران مرد و بیماران با کنترل بد دیابت از نظر معاینه پاها و دریافت آموزش‌های عملی مورد توجه ویژه قرار گیرند.

**کلیدواژه‌ها:** دیابت قندی، نوروپاتی، سیستم امتیازدهی میشیگان

### مقدمه

قابل توجهی می‌شوند (۳،۲). درد شدید، کاهش و فقدان حس و افزایش خطر ایجاد زخم پا و آمپوتاسیون از عوارض نوروپاتی دیابتی هستند. بروز پلی‌نوروپاتی در بیماران دیابتی ۱۰ - ۵۰٪ گزارش شده است (۳). نوروپاتی در ۱۰٪ بیماران در زمان تشخیص دیابت وجود دارد و به‌طور کلی ۵۰٪ از آنها پس از گذشت ۲۵ سال از بیماری به آن مبتلا خواهند بود (۴، ۵). خطر آمپوتاسیون پا در تمام طول زندگی در

دیابت یکی از شایعترین بیماریهای مزمن در دنیا است. نزدیک به ۷/۵٪ مردم ایران به این بیماری مبتلا هستند (۱). نوروپاتی دیابتی یکی از شایعترین عوارض میکروواسکولار دیابت است. نوروپاتی دورین (distal) قرینه و پلی‌نوروپاتی شایعترین انواع نوروپاتی دیابتی هستند که موجب ناتوانی

\* **نشانی:** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم؛ تلفن: ۰۲۶۹۰۲-۸۰

نمبر: ۰۲۹۳۹۹-۸۰ پست الکترونیک: emrc@sina.tums.ac.ir

درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران به تصویب رسید.

به منظور افتراق و جداسازی افراد مورد و شاهد از سیستم امتیازدهی نوروپاتی دیابتی میشیگان استفاده شد (۱۱). افرادی که بر اساس این معیار فاقد نوروپاتی بودند در گروه شاهد قرار گرفتند. این سیستم امتیازدهی با در نظر گرفتن ۴ عامل در پای راست و چپ بین ۰ تا ۸ نمره دارد. این عوامل عبارتند از: شکل ظاهری پا (پوست خشک، کالوس، دفرمیتی، ترک، عفونت)، وجود زخم، رفلکس تاندون آشیل و وجود حس ارتعاش در انگشت بزرگ (به وسیله دیپازن ۱۲۸ اندازه گیری می شود). هر جزء این سیستم براساس وجود علامت، ۰/۵ تا ۱ نمره دارد. این سیستم امتیازدهی حساسیت و ویژگی نزدیک به ۹۵٪ دارد (۱۲). پای نوروپاتیک معمولاً ۳ امتیاز یا بیشتر می گردد و پای نرمال ۲/۵ امتیاز یا کمتر می گیرد. در بیمارانی که بر اساس سیستم امتیازدهی میشیگان دارای نوروپاتی بودند برای تأیید قطعی نوروپاتی - EMG NCV انجام شد. جزئیات اطلاعات هر فرد شامل سن، جنس، نوع و مدت دیابت، نوع درمان (انسولین، قرص یا هر دو)، میزان کنترل قند خون (خوب، بد و نامطلوب)، ابتلا به پرفشاری خون و هیپرلیپیدمی (غلظت کلسترول تام خون)، مصرف ACE-I و سیگار در پرسشنامه ثبت شد. سپس این متغیرها بین دو گروه مورد و شاهد مقایسه گردید. کیفیت کنترل دیابت بر اساس میانگین هموگلوبین گلیکوزیله ( $HbA_{1C}$ ) در یک سال گذشته طبقه بندی شد و  $HbA_{1C} < 7/5$  به عنوان کنترل خوب  $7/5 < HbA_{1C} < 9$  و  $HbA_{1C} > 9/1$  به عنوان کنترل ضعیف در نظر گرفته شد. فشار خون بالای  $140/90$  mmHg به عنوان پرفشاری خون و فشار خون کمتر از  $139/89$  mmHg به عنوان فشار خون نرمال طبقه بندی شد. کلسترول بالای ۲۵۰ به عنوان هیپرلیپیدمی در نظر گرفته شد.  $HbA_{1C}$  بوسیله روش HPLC<sup>۲</sup> اندازه گیری شد. اندازه گیری کلسترول تام با روش کالریمتری (بوسیله کیت پارس آزمون) انجام شد و قند خون ناشتا از روش

بیماران مبتلا به پلی نوروپاتی ۱۵٪ است (۵). اولین مرحله در ایجاد اولسر پا و آمپوتاسیون پلی نوروپاتی است. نوروپاتی با ایجاد بی حسی در پا و نقص در درک حس عمقی، پا را در معرض ایجاد اولسر قرار می دهد زیرا با ایجاد بی حسی و نقص در درک حس عمقی وزن و بار اضافی و نامناسب به پاها تحمیل می شود و زخم پاها در مناطقی که دقیقاً نقطه انتقال فشار هستند ایجاد می گردد (۶).

مصرف بعضی داروهای ضد دیابت مانند گلی بوراید (۷) و مهارکننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE-I)<sup>۱</sup> ممکن است پیشرفت نوروپاتی را مستقل از میزان قند خون مهار نماید (۸-۱۰). همچنین به نظر می رسد که عوامل خطر آترواسکلروز پیشرفت نوروپاتی دیابتی را تسریع می کنند (۶). مونونوروپاتی به طور نزدیک با پرفشاری خون، هیپرلیپیدمی و مصرف سیگار در ارتباط است (۶). شناسایی عوامل خطرزا و تسریع کننده نوروپاتی دیابتی و کنترل آنها در پیشگیری از عوارض بعدی آن و بهبود کیفیت زندگی بیماران موثر خواهد بود. هدف این مطالعه بررسی ارتباط بین نوروپاتی حسی - حرکتی در بیماران دیابتی و عوامل خطرزای آن است.

## روشها

در این مطالعه مورد - شاهدهی ۱۱۰ بیمار دیابتی (۳۱ مرد و ۷۹ زن در محدوده سنی ۲۰ - ۸۰ سال) شرکت داشتند که در هر گروه ۵۵ نفر قرار گرفتند. گروه مورد و شاهد از بیماران دیابتی درمانگاه دیابت بیمارستان شریعتی انتخاب شدند. بیماران دیابتی که شواهدی به نفع نوروپاتی داشتند (پارستزی، درد و ...) در گروه مورد قرار می گرفتند. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: کراتینین بالای ۲mg/dl، بیماریهای عصبی خاص (مالتیپل اسکلروزیس، سکتة مغزی و ...)، علل دیگر نوروپاتی (کمبود ویتامین B<sub>12</sub>، الکلیسم)، فقدان نبض دورسالیس پدیس و مدت دیابت کمتر از ۵ سال. قبل از شروع مطالعه رضایت نامه از کلیه بیماران اخذ گردید و مطالعه در کمیته اخلاق در پژوهش در مرکز تحقیقات غدد

<sup>2</sup> High-performance liquid chromatography

<sup>1</sup> Angiotensin converting enzyme inhibitors

جدول ۱- مقایسه خصوصیات دموگرافیک و پارامترهای بیوشیمیایی بین بیماران دارای نوروپاتی و بیماران فاقد آن

متغیرها	بیماران دارای نوروپاتی	بیماران بدون نوروپاتی
سن	۵۸/۴±۱۰/۵	۵۵±۱۰/۷
جنس	زن: ۶۱/۸٪، مرد: ۳۸/۲٪	زن: ۸۱/۸٪، مرد: ۱۸/۲٪
قند خون ناشتا (mg/ml)	۱۴۳/۶±۶۰/۲	۱۳۰/۸±۶۳/۵
قند خون ۲ ساعت بعد از غذا (mg/ml)	۲۵۲±۸۲	۲۳۴±۸۲۶
HbA <sub>1c</sub> (%)	۸/۲±۲/۵	۷/۹±۲/۷
کلسترول تام (mg/dl)	۲۱۴/۹±۲۶/۴	۱۹۳/۳±۲۹/۳
مدت بیماری (سال)	۱۴/۲±۷/۴	۱۱/۶±۹/۴

وجود نداشت اما بین سن، جنس، میزان کنترل دیابت و مدت دیابت با نوروپاتی ارتباط معنی دار وجود داشت (۰/۰۰۵،  $P=0/04$ ). نوروپاتی در مردان شایعتر از زنان بود (odds=۲/۹) (شکل ۱).

کنترل ضعیف دیابت شانس ایجاد نوروپاتی را ۰/۳ برابر نسبت به کنترل خوب دیابت (۰/۳=کنترل بد/کنترل خوب و ۰/۲=کنترل بد/کنترل نامطلوب) (شکل ۲) و هر یک سال افزایش طول مدت دیابت احتمال بروز نوروپاتی را ۱/۱ برابر افزایش می دهد.

### بحث

پلی نوروپاتی دیابتی یک عارضه شایع دیابت با میزان ناتوانی بالا و کیفیت نامناسب زندگی است. آقای تسفی و همکاران (۱۳) ۳۲۵۰ بیمار دیابتی را مطالعه کردند. در مطالعه آنها شیوع کلی نوروپاتی محیطی ۲۸٪ بود و رابطه معنی داری

گلوکز اکسیداز (کیت پارس آزمون) اندازه گیری گردید. داده های مورد نیاز از پرونده های موجود بیماران در بیمارستان شریعتی استخراج و جمع آوری شد.

برای آنالیز داده ها نرم افزار SPSS ۱۰ مورد استفاده قرار گرفت و همچنین برای تعیین ارتباط بین متغیرها از آنالیز چندمتغیری و رگرسیون لجستیک استفاده شد.

### یافته ها

بجز یک نفر، همه بیماران شرکت کننده در مطالعه به دیابت نوع ۲ مبتلا بودند و ۷۸٪ آنها زن بودند. جدول ۱ میانگین سن، مدت ابتلا به دیابت، میانگین قند خون ناشتا و قند دوساعته، HbA<sub>1c</sub>، و کلسترول تام را در گروه مورد و شاهد نشان می دهد. در این مطالعه رابطه معنی داری بین مصرف سیگار، مصرف ACE-I، پرفشاری خون، غلظت کلسترول خون و روش درمان با پلی نوروپاتی قرینه دورین (distal)

{ EMBED StaticEnhancedMetafile }

شکل ۱- ارتباط بین MNDS و جنس ( صفر = زن ، ۱ = مرد). خطوط سیاه میانگین را نشان میدهد

### { EMBED StaticEnhancedMetafile }

شکل ۲- ارتباط بین MNDS و کیفیت کنترل قند خون ( صفر = کنترل بد ، ۱ = کنترل نامطلوب، ۲ = کنترل خوب ). خطوط سیاه میانگین

را نشان میدهد

ما همچنین ارتباط معنی‌داری بین مصرف ACE-Is و مصرف داروهای دیابت با نوروپاتی محیطی وجود نداشت که اثبات این مورد نیاز به مطالعات بیشتر دارد. همچنین رابطه معنی‌داری بین فشار خون، مصرف سیگار، هیپرلیپیدمی و پلی‌نوروپاتی دیابتی یافت نشد. چون بیشتر بیماران این مطالعه را زنان تشکیل می‌دادند و اکثر آنها سیگار مصرف نمی‌کردند، ما قادر به یافتن رابطه معنی‌دار بین سیگار و پلی‌نوروپاتی دیابتی نبودیم. برای ارزیابی اثر ACE-Is و داروهای خوراکی دیابت بر نوروپاتی دیابتی مطالعات بیشتری به‌صورت کارآزمایی بالینی تصادفی لازم است.

به‌طور اختصار، از آنجا که هیپرگلیسمی یک عامل خطرزای اصلاح پذیر در نوروپاتی دیابتی است، کنترل شدید قند خون مؤثرترین درمان ثابت شده برای کاهش بروز و کند کردن پیشرفت نوروپاتی دیابتی و بهبود کیفیت زندگی بیماران است. براساس این مطالعه توجه بیشتر باید به بیماران مسن‌تر، مردان دیابتی و بیماران با کنترل ضعیف قند خون برای معاینه مرتب پاها و آموزش عملی بیشتر معطوف گردد.

بین سن، مدت بیماری، قد، فشار خون دیاستولی، مصرف سیگار، HDL پایین، تری‌گلیسرید بالا و HbA<sub>1c</sub> با نوروپاتی محیطی وجود داشت. مطالعه آشوک تنها ارتباط واضحی بین سن و مدت دیابت با نوروپاتی نشان داد (۱۴) و رابطه معنی‌دار دیگری به‌دست نیامد. مطالعات دیگر ارتباط بین نوروپاتی و سن (۱۴-۱۹)، مدت دیابت (۱۴، ۲۰)، رتینوپاتی (۱۵، ۲۱) کنترل متابولیک (۱۵، ۱۸-۲۱)، قد (۱۵، ۲۲، ۲۳)، مصرف سیگار (۱۵، ۱۹، ۲۴) و کاهش غلظت HDL (۱۵) را اثبات کرده‌اند. نتایج مطالعه ما نتایج مطالعات قبلی را در مورد ارتباط بین جنسیت مرد، سن، کنترل دیابت (HbA<sub>1c</sub>) و مدت بیماری تأیید می‌کند و با مطالعه DCCT (۲۵) و UKPDS (۲۶) که از EMG - NCV برای یافتن نوروپاتی استفاده کردند، همخوانی دارد. ارتباط بین جنسیت مرد و نوروپاتی دیابتی که در مطالعه ما وجود داشت در نتایج مطالعه DCCT نیز گزارش شده است (۲۵). بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که معیارهای MNDS می‌تواند با اطمینان زیاد به عنوان یک روش سرپایی برای غربالگری بیماران استفاده شود. در مطالعه

### مآخذ

۱. لاریجانی، باقر؛ زاهدی، فرزانه. همه‌گیرشناسی دیابت در ایران. *مجله دیابت و لیپید ایران* ۱۳۸۰؛ دوره ۱ (شماره ۱): ۸-۱.
2. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Larry J, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15<sup>th</sup> ed. New York: McGraw- Hill; 2001.
3. Dyck PJ, Thomas PK. *Diabetic Neuropathy*, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999.
4. { [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8469345&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8469345&dopt=Abstract) } et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993; 43: 817-24.
5. { [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10590892&dop](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10590892&dop) }

- t=Abstract" }. New insights into the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Current Opinion in Neurology* 1999; 12: 553-63.
6. Kahn RC, Weir CG (eds). *Diabetes Mellitus*, 13<sup>th</sup> edition. Pennsylvania: Lea & Febiger; 1994.
  7. { ["http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9736052&dopt=Abstract"](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9736052&dopt=Abstract) }. The role of axonal ion conductances in diabetic neuropathy: a review. *Muscle & Nerve* 1998; 21: 1246-55. HYPERLINK
  8. { ["http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9699007&dopt=Abstract"](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9699007&dopt=Abstract) } Experimental diabetic neuropathy: role of oxidative stress and mechanisms involved. *Biofactors* 1998; 8: 41-3. HYPERLINK
  9. Qiang X, Satoh J, Sagara M, Fukuzawa M, Masuda T, Miyaguchi S, et al. Gliclazide inhibits diabetic neuropathy irrespective of blood glucose levels in treptozotocin-induced diabetic rats. *Metabolism* 1998; 47: 977-81.
  10. Cameron NE, Cotter MA, Horrobin DH, Tritschler HJ Effects of alpha-lipoic acid on neurovascular function in diabetic rats: interaction with essential fatty acids. *Diabetologia* 1998; 41: 390-9.
  11. { ["http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7821168&dopt=Abstract"](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7821168&dopt=Abstract) } A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994; 17: 1281-9. HYPERLINK
  12. Lunetta M, Le Moli R, Grasso G, Sangiorgio L. A simplified diagnostic test for ambulatory screening of peripheral diabetic neuropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1998; 39:165-72.
  13. { ["http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8933008&dopt=Abstract"](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8933008&dopt=Abstract) } Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycemic control and potential risk factors. The Euro Diab IDDM complications study. *Diabetologia* 1996; 39: 1377-84. HYPERLINK
  14. { ["http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12164406&dopt=Abstract"](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12164406&dopt=Abstract) } Prevalence of neuropathy in type 2 diabetic patients attending a diabetes centre in South India. *Journal of Association of Physicians of India* 2002; 50: 546-50. HYPERLINK
  15. { ["http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2620781&dopt=Abstract"](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2620781&dopt=Abstract) } et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes* 1989; 38: 1456-61. HYPERLINK
  16. { ["http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3996169&dopt=Abstract"](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3996169&dopt=Abstract) } The prevalence of symptomatic diabetic neuropathy in an insulin- treated population. *Diabetes Care* 1985; 8: 125-8. HYPERLINK
  17. { ["http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3770311&dopt=Abstract"](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3770311&dopt=Abstract) }. Prevalence of diabetic complications in relation to risk factors. *Diabetes* 1986; 35: 1332-9. HYPERLINK
  18. { ["http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2316495&dopt=Abstract"](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2316495&dopt=Abstract) } Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The San Luis Valley Diabetes Study. *American Journal of Epidemiology* 1990; 131: 633-43. HYPERLINK
  19. { ["http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11547224&dopt=Abstract"](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11547224&dopt=Abstract) } Prevalence and risk factors of clinical diabetic polyneuropathy in a Portuguese primary health care population. *Diabetes and Metabolism* 2001; 27: 496-502. HYPERLINK
  20. { ["http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1866494&dopt=Abstract"](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1866494&dopt=Abstract) }. Risk factors of the complications of diabetes mellitus. *Revista de Investigacion Clinica* 1991; 43: 3-9. HYPERLINK
  21. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978; 1: 168-88, 252-63.
  22. Hyllienmark L, Brismar T, Ludvigsson. Subclinical nerve dysfunction in children and adolescents with IDDM. *Diabetologia* 1995; 38: 685-92.
  23. { ["http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3728501&dopt=Abstract"](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3728501&dopt=Abstract) } HYPERLINK

- =Abstract" } Body stature as a risk factor for diabetic sensory neuropathy. *American Journal of Medicine* 1986; 80: 1031-4.
24. Eliasson B. Cigarette smoking and diabetes. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2003; 45: 405-13.
25. The DCCT Research Group. Factors in the development of diabetic neuropathy in feasibility phase of Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetes* 1988; 37: 476-81.
26. { HYPERLINK  
"http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\_uids=10199061&dopt=Abstract" } United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Effects of glucose and blood pressure control on complications of type 2 diabetes mellitus. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 1999; 66: 247-53.