당뇨유발백서에서 피하신경전기자극의 말초신경기능 개선효과

김양호, 장미경[1], 신민철[2]

한누리 통증클리닉, [1]동강대학 다이어트 건강관리과, [2]동신대학교 대학원 박사과정

Improvement of PENS on Peripheral Nerve Conduction Function in STZ-Induced Diabetic Rats

Yang-Ho Kim, PT, MS; Mee-Kyung Chang, MS[1]; Min-Chul Shin, MS[2]

Hannuri pain control clinic; [1]Department of Diet & Health Management Dongkang College; [2]A Physical Therapy Major, Graduate School of Health and Welfare, Dongshin University

Purpose: This study aimed the effects of percutaneous electric nerve stimulation (PENS) applied to different parts of the streptozotocin-induced diabetic rats on the change of glucose and nerve. **Methods:** rats (ten weeks old) were selected as the subjects; the normal group was five rats, and the diabetes induction group II, III and IV were five rats, respectively, which were randomly sampled from the twenty-five streptozotocin-administered rats with more than 240 dℓ/㎖ of blood sugar. For PENS, electric current with 2 Hz of stimulation frequency and 200 ㎲ of pulse duration was applied to the subjects for fifteen minutes a day, six days a week, for three weeks. Calculation of glucose and weight, and nerve conduction test were conducted forty-eight hours and three weeks after streptozotocin administration, respectively. **Results:** As for change of glucose and weight, the group III with stimulation to the acupoints and the group IV with stimulation to non-acupoints showed significant differences from the control group II ($p<0.05$). As for MNCV (motor nerve conduction velocity), the group III with stimulation to the acupoints showed significant differences from the group IV with stimulation to non-acupoints and the control group II ($p<0.05$). **Conclusion:** PENS had the effects of inhibiting increase of glucose, change of weight and decrease of nerve conductive function between the distal and proximal ends of the peripheral nerve in the STZ-induced diabetic rats. ***(J Kor Soc Phys Ther 2006;18(4):19-26)***

Key Words : Diabetes, Percutaneous electric nerve stimulation, Motor nerve conduction velocity

Ⅰ. 서 론

고령화 사회에 따른 노인인구의 증가와 생활습관의 변화에 의해 선진국에 비해 당뇨병의 유병율이 급속도로 증가하고 당뇨환자의 수명이 길어짐에 따라 많은 합병증들이 나타나고 있는데, 그 중 당뇨병성 신경병증(diabetic neuropathy, DN)은 가장 흔한 합병증 중의 하나로서 어느 신경계에서 발생될 수 있으며 다양한 임상양상이 국소적으로 또는 광범위하게 나타난다. 당뇨성 신경병증은 주로 말초신경에 대칭성 및 다발성으로 발병하고 흔히 자율신경장애를 동반하면서 감각신경과 운동신경의 장애를 포함하는 신경증을 나타낸다(Pirart, 1977). 당뇨성 신경병증의 가장 흔한

논문접수일: 2006년 5월 03일
수정접수일: 2006년 6월 14일
게재승인일: 2006년 7월 17일
교신저자: 신민철, shin_mc@hotmail.com

형태인 말초대칭성다발신경병증(distal symmetric polyneuropathy, DPN)환자의 약 50%는 증상이 없어 족부 손상을 인지 못할 수도 있다(Boulton 등, 2005). 당뇨병성 신경병증의 임상적 특징으로 이상감각, 저린감, 건반사소실, 기립성 저혈압, 방광기능 이상, 발기 부전 등이 있다(Downie와 Newell, 1961).

당뇨병성 신경병증을 일으키는 잘 알려진 기전으로는 신경세포막의 Na^+-K^+ ATPase의 활성감소 및 신경전도속도의 감소와 이에 따른 에너지 손실과 신경세포막의 전기적 불안정화를 일으켜 유발되고(Greene 등, 1987), 미세혈관 장애에 의한 신경경색에 따른 신경 위축(Dyck, 1989)과, 고혈당으로 인해 단백질 비활성화에 의한 신경전달장애 등이 원인이 된다고 하였다(Yorek 등, 1994).

최근에는 당뇨병성 신경병증의 병인으로 연구되고 있는 것이 신경성장인자의 합성, 분비 또는 반응성의 감소이다(Brewster 등, 1994). 또한 당뇨유발 시 신경성장인자를 생성하는 세포로 알려져 있는 슈반세포의 심한 변성으로 신경성장인자의 합성이 저하되어 당뇨병성 신경병증을 촉진하는 것으로 보고하였다(안수경, 2000).

당뇨병성 신경병증의 증상이 매우 다양하기 때문에 정확한 진단기준이 없고 또한 아무런 증상도 나타나지 않는 경우도 있어 당뇨병성 신경증은 보고에 따라 다양한 유병율을 보인다(Pirart, 1977; Thomas와 Tomlinson, 1993).

당뇨병성 신경병증 환자의 신경의 전도성을 측정하는 방법으로 운동신경속도 및 감각신경 전도속도측정 등이 있다(신정빈 등, 1996). 특히 운동신경전도속도의 측정을 통해 축삭을 침범하는 손상부위와 정도를 알 수 있으며, 신경성 질환들을 감별할 수 있다.

침(acupuncture)은 오래 전부터 동양의학에서 사용되어온 치료법 중에 하나로써 항상성 유지, 뇌 순환 증진, 통증치료 등에 사용되어 왔다(Sato 등, 1993; Hwang 등, 2002; Kim 등, 2001). 당뇨병에도 오래 전부터 침을 적용해 왔는데, 약물치료에 있어 약물부작용을 줄여 줄 뿐만 아니라 통증을 억제 시켜 주는 효과가 있는 것으로 알려져 있으며(Abuaisha 등, 1998), 침전극 전기자극을 중완(CV-12)에 적용하면 인슐린 의존 당뇨병성 신경증 환자의 혈당을 감소시키는 효과가 있는 것으로 보고되었다(Chang 등, 1999). 고혈당에 대한 침전극 전기자극과 경피신경전기자극의 효과를 비교한 연구에서 모두 운동신경전도속도의 지연을 억제하였다(Mo 등, 1996).

침전극 전기자극과 경피신경전기자극은 현재 물리치료의 전기치료영역에서 흔히 적용되고 있는 피하신경전기자극방법이나, 당뇨의 혈당조절이나 주요 합병증인 당뇨병성 신경병증의 말초신경계 손상에 있어서 전기자극의 치료효과와 효율적인 자극방법에 대한 연구가 부족한 실정이다.

따라서 본 연구에서는 STZ유발 당뇨백서에게 침전극 전기자극을 통한 피하신경전기자극을 경혈 및 경혈 외 부위에 적용하여 혈당과 체중 및 신경전도기능의 변화를 측정하고, 전극배치에 따른 차이를 분석하여 피하신경전기자극이 당뇨의 혈당조절 및 말초신경기능개선에 미치는 영향과 최적자극부위(optimal stimulation site)에 대해서 알아보고자 하였다.

II. 연구방법

1. 실험동물 및 실험설계

본 실험에서는 체중이 258±50g의 10주령 Sprangue-Dawley계 백서 30마리를 정상 대조군에 5마리, 당뇨를 유도하기 위한 STZ을 투여 군에 25마리를 할당하였고, 사육실의 온도는 25±1 ℃, 습도 55±10%를 유지 하였으며, 명암은 12시간 주기로 하였다. 고형사료와 물은 자유롭게 먹도록 하였다. 48시간 후, STZ 투여군 중 혈당이 240 ㎗/㎖ 이상인 백서를 대상으로 무작위 추출하여 당뇨유도군인 Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ군에 각각 5마리씩 할당하였다.

실험동물은 정상 대조군인 Ⅰ군(n=5), 당뇨유도 대조군인 Ⅱ군(n=5), 당뇨유도 경혈자극군인 Ⅲ군

(n=5), 당뇨유도 경혈외자극군인 Ⅳ군(n=5)으로 나누었다(표 1). 실험은 STZ을 투여 후 혈당과 체중, 신경전도측정은 48시간과 당뇨 유도 3주째에서 각각 측정 하였고, 피하신경전기자극은 경혈자극군인 Ⅲ군은 족삼리(ST-36), 중완(CV-12), 관원(CV-4)에 적용하고, 경혈외자극군인 Ⅳ군은 좌·우측 둔부와 하퇴의 경혈과 관련이 없는 부위에 1일 1회 15분씩 주 6일 3주간 적용 하였다(그림 1).

표 1. 실험군의 일반적인 분류

Group	N	Characteristics
Ⅰ	5	Normal group
Ⅱ	5	STZ-induced diabetic control group
Ⅲ	5	STZ-induced diabetic group with PENS to the acupoints
Ⅳ	5	STZ-induced diabetic group with PENS to the non-acupoints

PENS : Percutaneous electric nerve stimulation(electric current with 2 ㎐ of stimulation frequency and 200 ㎲ of pulse duration)

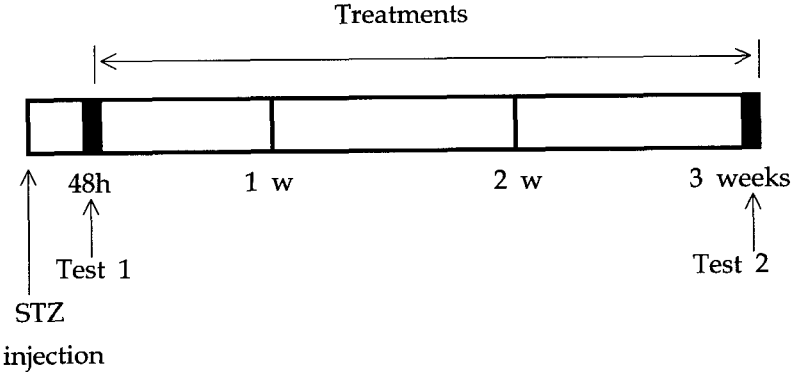

그림. 1 실험 설계도. STZ injection 후 48시간(Test1)과 3주 후(Test2)에 혈당과 체중, 운동신경속도를 각각 측정. 피하신경전기자극은 실험군 Ⅲ, Ⅳ에 STZ injection 후 48시간부터 하루에 15분씩, 1주에 6일, 3주 동안 적용

2. 실험방법

1) 당뇨유발

Citrate buffer(pH 4.5)에 녹인 STZ(S-0130, Sigma-Aldrich, 미국)을 50 mg/kg농도로 복강 내 1회 주사하고 48시간 후 공복상태에서 채혈하여 혈당을 측정 하였다. STZ을 투여한 백서들 중 혈당이 240 ㎗/㎖ 이상인 백서를 대상으로 무작위 추출하여 당뇨유도군인 Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ군에 각각 할당하였다.

2) 혈당측정 및 체중측정

Glucotrend plus glucose(Roche Diagnostics GmbH, 독일)를 사용하여 실험동물을 6시간 단식시킨 다음 미정맥에서 혈액을 채취하여 혈당의 변화를 측정하였으며, 미세저울(Dragon 204/S, Mettler-Toledo Co., 중국)을 이용하여 체중의 변화를 측정하였다.

3) 신경전도 측정

혈당의 증가에 의한 신경전도의 변화를 측정하기 위해 diagnostic EMG(6200A, Cadwell, 미국)를 이용하여 운동신경전도속도를 측정하였다.

(1) 운동신경전도속도 측정

원위부 말초운동신경의 전도성 변화를 알아보기 위해 운동신경전도속도를 측정하였다.

운동신경활동전위를 기록하기 위하여 측정조건은 민감도(gain)가 5,000 μV, 소인속도(sweep)가 2.0 ㎳ 이었으며, 기록전극, 기준전극 및 접지전극이 함께 내장 된 동축형(coaxial) 침 전극을 백서의 뒷다리 저측굴곡근에 자입하였으며, 전기자극은 슬와부 및 슬와부에서 10 ㎜ 떨어진 근위부에서 단극형 침 전극)를 이용하여 음극이 원위부를 향하게 자입한 후 전기자극하여 원위부와 근위부 활동전위를 각각 측정하였다. 전기자극 강도는 2±0.5 ㎃이었다. 운동신경전도속도를 구하는 공식은 아래와 같다.

$$MNCV(\frac{M}{S}) = \frac{segment\ \ length}{proximal\ \ latency - distal\ \ latency}$$

4) 피하신경전기자극

피하신경전기자극은 침 전극 전기자극기(Myopoint SM-600, Daeyang Medical Co., 한국)를 이용하였으며, 경혈자극군인 Ⅲ군은 혈당조절에 효과가 있는 족삼리(ST-36), 중완(CV-12), 관원(CV-4)에 적용 하였으며, 경혈외자극군인 Ⅳ군은 좌·우측 둔부와 하퇴의 경혈과 관련이 없는 부위에 적용 하였다. 전기자극 매개변수로 맥동빈도 2 ㎐, 맥동기간 200 ㎲, 치료시간 15분으로 하여 1일 1회, 주 6일, 3주간 적용 하였다.

3. 통계방법

본 연구의 모든 통계는 SPSS WIN 10.0 (SPSS Ltd., 미국)을 이용하여 처리하였다. 혈당, 체중, 운동신경전도속도 등 측정항목들의 변화에 대한 유의성을 검정하기 위하여 일원분산분석(one-way measure ANOVA)를 시행하고 Tukey다중비교로 사후검정을 실시하였다. 분석 시 유의 수준 α =0.05로 설정 하였다.

Ⅲ. 연구결과

1. 혈당 및 체중의 변화

1) 혈당의 변화

STZ 주사 48시간 후 와 3주 후에 각각 혈당을 측정하여 혈당의 변화를 관찰하였다. I군은 변화가 없었으며, II군은 당뇨유도 48시간 후에 비해 3주 후 혈당이 유의하게 증가하였다. III군은 자극 전인 당뇨유도 48시간 후에 비해 자극 3주 후 혈당이 감소하여 II군과 매우 유의한 차이를 보였고($p<0.05$), IV군은 자극 전인 당뇨유도 48시간 후에 비해 자극 3주 후 혈당이 증가하였으나, II군에 비해 증가폭이 감소하였다($p<0.05$)(표 2).

표 2. 각 실험군의 혈당의 변화 (㎗/㎖)

Group	48 hours	3 weeks
I	105.00±6.20	104.60±3.85
II	256.20±10.03	335.60±10.78
III	258.00±8.46	242.40±2.97*
IV	251.60±2.97	291.00±3.54*

mean±SD

*significant as compared with diabetes induction control group II ($p<0.05$)

2) 체중의 변화

STZ 주사 48시간 후 와 3주 후에 각각 체중을 측정하여 체중의 변화를 관찰하였다. I군은 48시간에 비해 3주 후 II군 ,III군 ,IV군에 비해 체중이 현저히 증가하였다. II군은 당뇨유도 48시간 후에 비해 3주 후 체중이 많이 감소하였다. III군과 IV군도 자극 전인 당뇨유도 48시간 후에 비해 자극 3주 후 체중이 감소하였으나, III, IV군 모두 감소가 둔화되어 II군과 유의한 차이를 나타내었다($p<0.05$) (표 3).

표 3. 각 실험군의 체중의 변화 (g)

Group	48 hours	3 weeks
I	258.80±3.42	283.20±1.48
II	258.40±4.34	229.00±5.96
III	257.80±6.94	242.40±2.97*
IV	257.80±2.49	238.20±2.28*

mean±SD

*significant as compared with diabetes induction control group II ($p<0.05$)

2. 신경전도 측정

1) 운동신경 전도속도(MNCV)의 변화

STZ 주사 48시간 후 와 3주 후에 각각 운동신경 전도속도의 변화를 관찰하였다. I군은 운동신경전도속도의 변화가 없었으며, II군은 당뇨유도 48시간 후에 비해 3주 후 운동신경전도속도가 감소되었다. III군은 자극 전인 당뇨유도 48시간 후에 비해 자극 3주 후에 운동신경전도속도가 감소하였으나, 감소가 둔화되어 II군과 IV군에 모두 유의한 차이를 보였다($p<0.05$). IV군도 자극 전인 당뇨유도 48시간 후에 비해 자극 3주 후 운동신경전도속도가 감소하였지만, II군과의 유의성은 없었다(표 4).

표 4. 운동신경전도속도의 변화 (m/s)

Group	48 hours	3 weeks
I	64.69±1.63	64.87±1.30
II	65.05±1.42	56.80±1.74
III	64.17±2.25	61.96±2.57*
IV	64.20±1.07	59.02±2.17

mean±SD

*significant as compared with diabetes induction control group II and group IV stimulation to non-acupoints ($p<0.05$)

IV. 고 찰

당뇨병의 가장 흔한 합병증인 당뇨병성 신경병증은 근위부 및 원위부의 감각신경, 운동신경과 자율신경계 등이 광범위하게 손상되는 질환으로 다양한 임상양상이 나타난다. 당뇨병성 신경병증 환자의 약 50%는 족부손상의 감각을 인지 못할 수도 있으므로 당뇨병환자에서 신경병증의 조기 진단 및 적절한 치료가 매우 중요하다. 당뇨병성 신경병증의 진단은 감각신경검사와 신경전도검사 그리고, 신경학적 증상에 의해 확인할 수 있다. 신경병증이 발생하면 통증, 이상감각, 근력약화, 근 위축과 같은 증상이 나타나며, 기립성 저혈압, 방광이상, 위장무력증 등과 같은 자율신경증상이 나타나 기능적 문제를 일으킨다(박재현과 김장성, 1995). 따라서 본 연구에서는 혈당조절 효과가 있는 것으로 알려진 족삼리, 중완 등의 경혈에 피하신경전기자극을 적용하여 혈당 및 말초신경 기능의 변화에 미치는 영향을 알아보고자 STZ 50 mg/kg를 백서의 복강에 1회 주사하고 48시간 후에 혈당 수치가 240 ㎗/㎖ 이상으로 측정된 개체들을 선정하여 각각 5마리씩 당뇨 유도 대조군, 경혈자극군, 경혈외자극군에 할당하여 실험하였다. STZ 투여 후 1일에서 3일 후 고혈당과 hypoinsulinemia는 간의 인슐린 저항으로 당의 사용에서 현저한 감소를 나타내며, 상승된 혈당

수준은 혈관 산화대사의 이상을 초래하며 산소가 불완전하게 산화되어 생성된 유리기의 활성화로 췌장 β 세포의 자동면역기능이 파괴되어 당뇨 증상을 보이게 된다고 보고 하였다(Williamson 등, 1993). 본 연구에서 혈당의 변화는 당뇨 유발 48시간 후를 기준으로 3주 동안의 실험을 통해 정상군은 거의 변화가 없었으며, 당뇨유도 경혈자극군이 실험전보다 혈당이 감소하여 당뇨유도 대조군과 매우 유의한 차이를 보였고, 당뇨유도 경혈외자극군은 혈당이 증가하였으나, 당뇨유도 대조군과 유의한 차이를 보였다.

인슐린은 단백질대사에 관여하여 골격근으로의 아미노산 유입을 촉진시켜 단백질 합성을 증가시키도록 하는데, 당뇨가 유발 된 동물에서는 STZ 투여에 따른 췌장 내 β 세포의 파괴로 인한 인슐린 생성의 부족과 작용 저하로 당대사에 의한 에너지 생산부족을 초래하고 이로 인해 체중이 감소하게 된다(Pain과 Garlick, 1974; Sexton, 1994). 본 연구에서는 정상군을 제외한 모든 당뇨유도 실험군에서 3주 후 체중이 감소되었으나, 실험군 간에는 차이가 있었다. 당뇨유도 경혈자극군과 당뇨유도 경혈외자극군이 체중감소가 둔화되어 당뇨유도 대조군과는 유의한 차이를 나타내었으며, 당뇨유도 경혈자극군의 체중감소가 가장 낮았다.

당뇨병이 진행되면 신경의 전도성은 점차 저하되는 것으로 알려져 있는데, 최근 연구에 따르면 고혈당 초기단계에서도 신경전도 속도를 감소시키고 진폭을 감소시키는 것으로 보고되었다(Saini 등, 2004). 초기 신경병증 당뇨병증에서 종아리 신경의 최저 전도 속도가 정상인보다 낮아져 있다고 보고 하였다(Rossi 등, 2000; 안미경과 권희규, 1992). 본 연구에서 운동신경전도속도가 정상군은 거의 변화가 없었으며, 당뇨 유도 실험군들은 모두 운동신경전도속도가 감소되었으나 실험군 간에는 유의한 차이가 있었다. 당뇨유도 경혈자극군에서 운동신경전도속도의 감소가 가장 낮았으며, 다른 측정 항목과는 다르게 당뇨유도 경혈자극군이 당뇨유도 대조군과 당뇨유도 경혈외자극군에 모두 유의한 차이를 나타내었다.

침전극 전기자극이나 경피신경전기자극을 적용하였을 때 분비되는 β-endorphin은 STZ로 유도된 당뇨백서의 혈당이 낮아지게 하고(Cheng 등, 2002), Taurine을 투여한 당뇨병성 신경병증에서 체중의 감소가 둔화되고 신경전도속도 지연을 억제시키는 것으로 나타난다고 하였는데(Pop-Busui 등, 2001), 본 연구에서도 이와 일치하는 결과를 확인할 수 있었다.

본 연구에서 당뇨유발백서에게 침전극 전기자극을 이용한 피하신경전기자극을 경혈 및 경혈외 부위에 적용한 결과, 혈당이 감소되었고, 체중의 감소가 둔화되었으며, 신경전도기능의 저하를 억제시켜 당뇨성 말초신경기능을 개선시키는 것을 알 수 있었다. 또한 경혈전기자극이 운동신경전도속도를 증가시켜 비 경혈부위 자극보다 효과적이었음을 알 수 있었다.

따라서 본 연구결과를 통해 당뇨와 당뇨초기부터 발생할 수 있는 당뇨병성 신경병증에 있어서 이러한 피하신경전기자극을 임상에서 치료에 적용할 수 있을 것으로 생각된다.

Ⅴ. 결 론

본 연구는 Streptozotocin 으로 유도된 당뇨모델 백서에서 피하신경전기자극이 혈당 및 말초신경기능의 변화에 미치는 영향과 전극배치에 따른 차이를 알아보고자 실시하였고, 실험전, 후 혈당과 체중, 운동신경전도속도 그리고 전극배치에 따른 결과는 다음과 같다.

1. 혈당과 체중의 변화는 당뇨유도 경혈자극군과 당뇨유도 경혈외자극군이 당뇨유도 대조군과 유의한 차이가 있었다($p<0.05$).

2. 운동신경전도속도는 당뇨유도 경혈자극군이 당뇨유도 경혈외자극군과 당뇨유도 대조군에 모두 유의한 차이를 보여($p<0.05$), 경혈자극이 보다 효과적임을 알 수 있었다.

이상의 결과에서 Streptozotocin 유도 당뇨백서에서 침전극 전기자극을 이용한 피하신경전기자극이 혈당의 증가와 체중의 변화를 억제하고, 운동신경전도속도의 감소를 억제하여 말초신경기능을 개선시키는 것을 알 수 있었으며, 경혈 전극배치를 통한 피하신경전기자극이 신경전도검사에서 운동신경전도속도의 향상을 보여 경혈 외 전극배치보다 효과적이었음을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

박재현, 김장성. 당뇨병성 신경병증의 임상소견 및 유발인자. 인제의학. 1995;16(1):43-49.

신정빈, 이창헌, 임길병 등. 말초 신경증상을 동반한 당뇨병환자에서 F파 검사의 의의. 대한재활의학회지. 1996;20:357-62.

안미경, 권희규. 최고, 최저 운동신경전도 속도 검사를 이용한 당뇨병성 신경병증의 진단에 관한 연구. 대한재활의학회지.1992;16:254-363.

안수경. 당뇨병성 신경병증시 신경 성장인자 투여 후 슈반세포의 미세구조 변화. 연세대학교 대학원 의학과 석사학위논문. 2000.

Abuaisha BB, Costanzi JB, Boulton AJM. Acupuncture for the treatment of chronic painful peripheral diabetic neuropathy: a long-term study. Diabetes Res Clin Pract. 1998;39(2):115-21.

Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC et al. American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005;28(4):956-62.

Brewster WJ, Fernyhough P, Diemel LT et al. Diabetic neuropathy, nerve growth factor and the other neurotrophic factors. Trends Neurosci, 1994;17(8) :321-5.

Chang SL, Lin JG, Chi TC et al. An insulin-dependent hypoglycaemia induced by electroacupuncture at the Zhongwan (CV12) acupoint in diabetic rats. Diabetologia. 1999;42(2):250-5.

Cheng JT, Liu IM, Tzeng TF et al. Plasma glucose-lowering effect of beta-endorphin in streptozotocin-induced diabetic rats. Horm Metab Res. 2002;34(10):570-6.

Downie AW, Newell DJ. Sensory nerve conduction in patients with diabetes mellitus and controls. Neurology. 1961;11:876-82.

Dyck PJ : Hypoxic neuropathy. does hypoxia play a role in diabetic neuropathy? Neurology. 1989;39 (1):111-8.

Greene DA, Lattimer SA, Sima AF. Sorbitol, phosphoinositides, and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. N Engl J Med. 1987;316(10):599-606.

Hwang BG, Min BI, Kim JH et al. Effect of electroacupuncture on the mechanical allodynia in the rat model of neuropathic pain. Neurosci. Lett, 2002;320:49-52.

Kim EH, Kim YJ, Lee HJ et al. Acupuncture increase cell proliferation in dentate gyrus after transient global ischemia in gerbils. Neurosci. Lett, 2001; 297:21-4.

Mo X, Chen D, Ji C et al. Effect of electro-acupuncture and transcutaneous electric nerve stimulation on experimental diabetes and its neuropathy. Zhen Ci Yan Jiu. 1996;21(3):55-9.

Pain VM, Garlick P. Effect of streptozotocin diabetes and insulin treatment on the rate of protein synthesis in tissues of the rat in vivo. J Biol Chem. 1974;249(14):4510-4.

Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. Diabete Metab. 1997;3(3):173-82.

Pop-Busui R, Sullivan KA, Van Huysen CV et al. Depletion of taurine in experimental diabetic neuropathy: Implications for nerve metabolic, vascular, and functional deficits. Exp Neurol. 2001.168(2);259-72.

Rossi P, Serrao M, Amabile G et al. A simple method for estimating conduction velocity of the spinothalamic tract in healthy humans. Clin Neurophysiol. 2000;111(11):1907-15.

Saini AK, Arun KH, Kaul CL, Sharma SS. Acute hyperglycemia attenuates nerve conduction velocity and nerve blood flow in male Sprague-Dawley rats. reversal by adenosine. Pharmacol Res. 2004;50(6):593-9.

Sato A, Sato Y, Suzuki A et al. Neural mechanisms of the reflex inhibition and excitation of gastric motility elicited by acupuncture-like stimulation in anesthetized rat. Neurosci. Res, 1993;18:53-62.

Sexton WL. Skeletal muscle vascular transport capacity in diabetic rat. Diabetes. 1994;43:225-231.

Thomas PK, Tomlinson DR. Diabetic and hypoglycemic neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, eds, Peripheral neuropathy, 3rd ed, Philadelphia, WB Saunders. 1993;1219-20.

Williamson JR, Chang K, Frangos M et al. Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications. Diabetes. 1993;42:801-13.

Yorek MA, Dunlap JA, Stefani MR et al. Reversal of hyperglycemic-induced defects in myo-inositol metabolism and Na^+/K^+ pump activity in cultured neuroblastoma cells by normalizing glucose levels. Metabolism. 1993;42(9):1180-9.