

## 전침자극이 초기 고혈당 백서의 감각신경전도속도 및 체성감각유발전위에 미치는 영향

임 영 은

(동신대학교 대학원 물리치료학과)

이 정 우

(효인병원 물리치료실)

김 태 열

(동신대학교 물리치료학과)

## The Effects of Electroacupuncture on SNCV and SEP in Acute Hyperglycemia Rats

Lim Young-Eun, P.T.

(Dept. of Physical Therapy Graduate School, Dongshin University)

Lee Jeong-Woo, P.T., Ph.D.

(Dept. of Physical Therapy, Hyoin Hospital)

Kim Tae-Youl, P.T., Ph.D.

(Dept. of Physical Therapy, Dongshin University)

### ABSTRACT

The purpose of this study were to investigate the effects of electroacupuncture(EA) on sensory nerve function in acute hyperglycemia rats. Male Sprague-Dawley rats weighing

250~270 g(8 weeks of age) were used in this study, and the induced hyperglycemia rats were produced by intraperitoneal injection of streptozotocin(70 mg/kg body weight). Only animals with blood glucose levels of 300 mg/dl or higher were used in this study. Animal were divided into two groups: the control group and EA group (n=7 in each group). For EA, two stainless-steel needles were inserted into Zusanli (ST36) which is located at the anterior tibial muscle and about 10mm below the knee joint. Pulsed current(2 Hz, 0.3 ms) were applied to the inserted needle for 20 mim. We measured glucose level, weigh, sensory nerve conduction and somatosensory evoked potential(SEP) before and after injecting streptozotocin, 2 weeks, 4 weeks. The change of blood glucose on EA group trended to decrease compared with the control group and there were significant differences(p<0.05). The body weight of the EA group trended to be reduced compared with the control group and there were significant differences(p<0.05). The amplitude of sensory nerve action potential on EA group to increase compared with the control group and there were significant differences(p<0.05). There were no significant differences in SEP. These results suggest that EA has beneficial effect on diabetic neuropathy and this effect may be related in part with prevention of hyperglycemia.

**Key Words :** Electroacupuncture, Diabetic neuropathy, Sensory nerve conduction

## I. 서론

당뇨병(diabetes)은 인슐린의 결핍으로 야기되는 만성 대사성 질환이다. 근래에 들어 우리나라에서도 당뇨병 발생률이 급격히 증가하고 있으며, 주요 사망 원인 중 하나로 대두되고 있다(허갑범, 1999; 통계청, 1999). 당뇨병은 인슐린의 결핍으로 오랜 고 혈당의 지속과 관련되어 여러 가지의 대사이상과 함께 눈, 신장, 신경 등에 합병증을 동반하며 그 합병증으로 인하여 개인 및 사회적 으로 심한 육체적, 경제적 손실을 초래한다

(박동원, 1999; 한태륜, 1999). 특히 당뇨병성 신경병증(diabetic neuropathy)은 가장 흔한 당뇨병 합병증의 하나이며 말초신경병증을 일으키는 가장 흔한 원인의 하나로 다발성 말초 신경병증의 형태로 많이 나타나며, 증상이 없는 경우도 있으나 보행에 장애를 일으킬 만큼 임상 증상이 심한 경우도 있다 (Melton와 dyck, 1987; Redmond 등, 1992).

당뇨병성 신경병증은 인슐린 부족과 고혈당의 이차적 결과로 유발되는 것으로 생각하고 있으며 모든 유형의 당뇨병에서 발병 될 수 있다(Pirat, 1978). 당뇨병성 신경병증은 신경의 혈관장애에 의한 신경경색 및

위축, 대사항진에 의한 신경세포막의 ATPase 활성 감소, 단백질 비활성화에 의한 신경전달 장애, 신경성장인자의 합성, 분비 또는 반응성의 감소가 원인이라고 하였다(Greene 등, 1987; Dyck 등, 1989; Brewster 등, 1994; Yorek 등, 1994). 당뇨병에 의해 감각신경과 운동신경을 모두 침범할 수 있는데 특히, 말초신경계와 자율신경계를 침범하여 여러 증상을 나타낸다(김진호 등, 1987). 또한, 운동신경보다 감각신경에서 발생빈도가 높으며 상지보다는 하지에서 빈도가 더 높다(Harati, 1992). 운동신경이 조기에 손상되지 않는 것에 대한 설명은 분명하지 않다. 당뇨병에서 나타나는 탈신경은 허혈, axotomy 또는 다른 혼란 기전들로부터 기인되는 것처럼 간단하고 단순하지는 않다(Toth 등, 2004).

감각신경은 전도속도가 감소되는 것 뿐만 아니라 축삭과 perikarya의 위축은 구조 단백질 결합의 불규칙적 형성과 축삭 말단부의 손실이 연합되어 나타난다(Zochodne와 Ho., 1992; Yagihashi, 1997; Toth 등, 2004; Kennedy와 Zochodne, 2005; Kennedy와 Zochodne, 2000). 당뇨병성 신경병증의 진단에는 신경전도속도 측정과 정량적 감각검사가 있다(Hitoshi 등, 2003). 감각 및 운동신경전도속도는 원위 말초신경의 전도성을 측정한다(Aiello 등, 1981; Burke 등, 1989). 체성감각유발전위(somatosensory evoked potential) 분석을 이용하여 진통제의 효능평가, 당뇨병성 신경병증의 중추신경계 기능에 대한 평가에도 사용하였다(Harkins 등, 1982; Semith 등, 1999).

당뇨성 신경병증 환자의 혈당 조절을 위

해 다양한 치료를 적용한다. 다양한 치료적 접근 방법 중 침은 당뇨병의 약물치료에 있어 부작용을 줄여주며, 통증을 억제시키는 효과가 있는 것으로 알려져 있다(Abuaiaha 등, 1998). 전기침 자극(electroacupuncture) 또는 전기자극을 족삼리(ST36), 중완(CV-12), 관원(CV-4)에 적용 하면 효과가 있는 것으로 보고되고 있으며, 특히 족삼리(ST36)는 혈당을 감소시키는 효과가 있는 것으로 알려져 있다(Chang 등, 1999; Mo 등, 1996). 또한 전기침 자극과 경피신경전기자극의 적용은 당뇨병에 의한 운동신경전도속도의 지연을 억제하며, STZ로 유도된 당뇨병 백서에서 전기침 자극은  $\beta$ -endorphin 분비를 촉진시켜 혈당을 낮추는 것으로 알려져 있다(Cheng 등, 2002). 또한 전기침 자극을 족삼리(ST36), 중완(CV-12), 관원(CV-4)에 적용하면 혈당 상승의 억제와 말초신경의 기능저하에 효과가 있는 것으로 보고되었다(Kim 등, 2002). 따라서 이 연구에서는 STZ로 유발시킨 고혈당 초기단계의 백서에서 족삼리(ST-36)에 전기침 자극의 적용이 혈당조절과 말초와 중추의 감각신경 기능향상에 미치는 영향을 알아보는데 그 목적이 있다.

## II. 실험방법

### 1. 실험동물

8주령 Sprague-Dawley계 백서(체중 25

0~270 g)를 사용하였으며, 고 혈당 유발 후 아무런 처치를 하지 않은 대조군과 고 혈당 유발 후 전침(electroacupuncture)을 적용한 실험군으로 구분하여 7마리씩 할당 하였다. 실험기간 동안 실내온도는 25℃로 유지하였으며, 모든 실험군의 먹이와 물은 자유롭게 섭취하도록 하였다.

## 2. 당뇨유발

백서의 체중 1 kg 당 70 mg의 streptozotocin(STZ)을 복강 내 주사로 1회 투여하였다. 주사 3일 후 미정맥에서 채취한 혈액을 이용하여 혈당이 300 mg/dL 이상 되는 백서만 선별하여 실험에 사용하였다.

## 3. 전침자극

혈당조절에 효과가 있는 것으로 알려진 양측 족삼리(ST-36)에 침 전극을 자입한 후 전침용 자극기(Myopoint II, Daeyang Medical Co., 한국)에 연결하였다. 자극조건은 맥동빈도 2 Hz, 맥동기간 50  $\mu$ s, 치료시간 20분으로 하여 1일 1회 20분씩 적용하였으며, 주 3일씩 4주간 실시하였다.

## 4. 혈당과 체중 측정

혈당과 체중 측정은 당뇨 유발 전, 당뇨 유발 후 2주, 4주에 실시하였다. 혈당은 공복을 8시간동안 유지한 후 미정맥에서 혈액을 채취하여 혈당 측정계(AGM-2100, Gluco

Dr, Korea)로 측정하였다. 체중은 전자저울(DRETEC, Ilyang, China)을 이용하여 측정하였다.

## 5. 감각신경의 측정

감각신경의 측정은 진단용 근전도(Sierra, Cadwell, USA)를 사용하였다. 먼저 감각신경전도속도(sensory nerve conduction velocity)는 우측 족저신경에서 측정하였으며, 측정 시 조건을 high filter는 10,000 Hz, low filter는 10 Hz, gain은 20  $\mu$ V, sweep은 2 ms로 설정하였다. 측정을 하기 위해 ether로 흡입마취 한 후 근전도용 단극 침 전극을 자입할 부위를 알코올로 잘 닦아 주었으며, 기록은 우측 족관절의 내측 상과부, 전기자극은 우측 족저부에서 하였다.

체성감각유발전위(somatosensory evoked potential) 측정을 위해 ether로 흡입마취 한 후 근전도용 침 전극을 자입할 부위를 알코올로 잘 닦아 주었다. 유발전위 기록을 위해 유발전위용 침 전극을 사용하였다. International 10-20 system을 기준으로 하여 활동전극은 두개부의 CZ, 참고전극은 Fpz에 자입하였다. 접지전극은 왼쪽대퇴부에 배치하였다. 활동전위를 기록하기 위해 high filter는 100 Hz, low filter는 1 Hz, gain은 2  $\mu$ V, sweep은 100 ms, sample rate는 200회로 설정하였다.

## 6. 통계 분석

본 연구의 통계학적 분석을 위하여 각 군

의 유발 전, 유발 후 2주, 유발 후 4주째의 측정값에 대한 평균 및 표준편차를 구하고, 모든 측정항목의 시간에 따른 군 간 변화의 차이에 대한 비교는 반복측정분산분석(repeated measures analysis of variance)을 실시하였다. 모든 통계학적 유의수준은  $p < 0.05$  수준에서 채택하였다.

### III. 결과

#### 1. 혈당의 변화

혈당의 변화를 비교한 결과 군 간의 시간에 따른 교호작용이 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다( $F_{3, 36} = 3.566, P < 0.05$ )(Fig. 1).

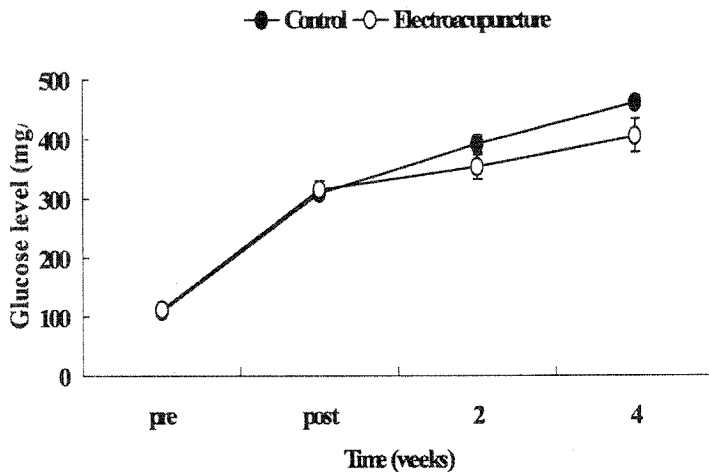


Fig. 1. The change of blood glucose

#### 2. 체중의 변화

체중의 변화를 비교한 결과 시간과 군 간 교호작용이 유의한 차이가 있는 것으로 나

타나( $F_{3, 36} = 2.931, P < 0.05$ ), 시간의 변화에 따른 체중의 변화 양상이 다른 것으로 나타났다(Fig. 2).

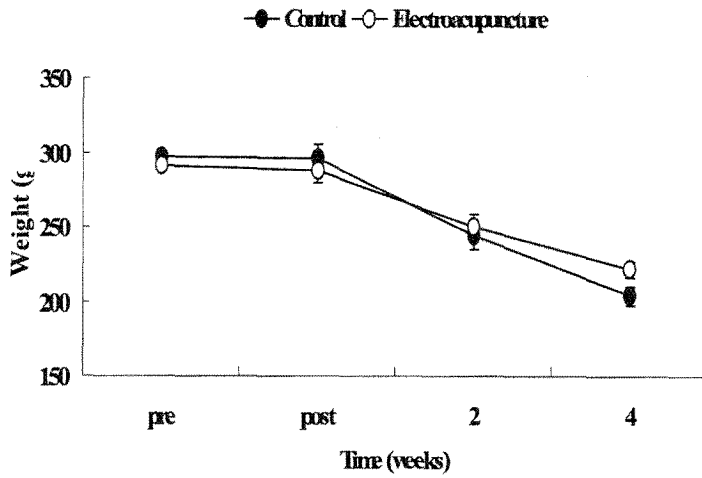


Fig. 2. The change of body weight

### 3. 감각신경의 변화

전침자극군은 대조군에 비교하여 2주째부터 적게 감소하는 양상은 보였으나, 통계적으로 유의성은 없었다(Fig. 3).

#### 1) 전도속도의 변화

감각신경 전도속도의 변화를 비교한 결과

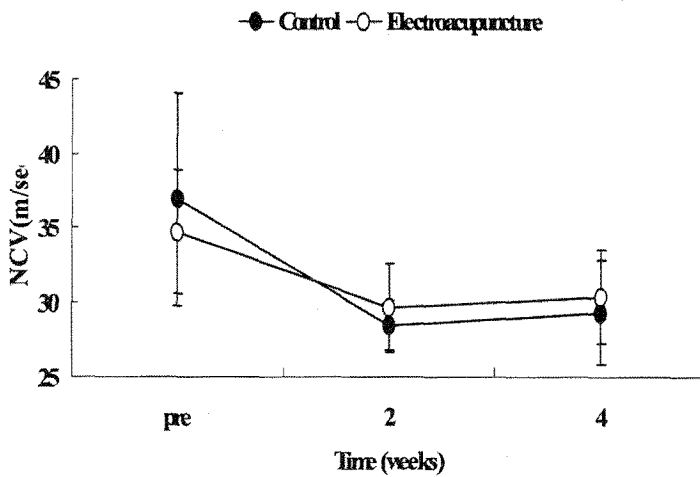


Fig. 3. The change of Sensory nerve conduction velocity

## 2) 진폭의 변화

감각신경 진폭의 변화를 비교한 결과 시간과 군 간 교호작용이 유의한 차이가 있는 것으로 나타나( $F_{2, 24}=3.502, P<0.05$ ), 군 간 시간에 따른 감각신경 진폭의 변화 양상이

다른 것으로 나타났다(Fig. 4). 대조군은 감각신경의 진폭이 4주째까지 감소하였으나 전침자극군은 2주째 약간 감소하였다가 4주째 다시 회복하는 양상을 보였다.

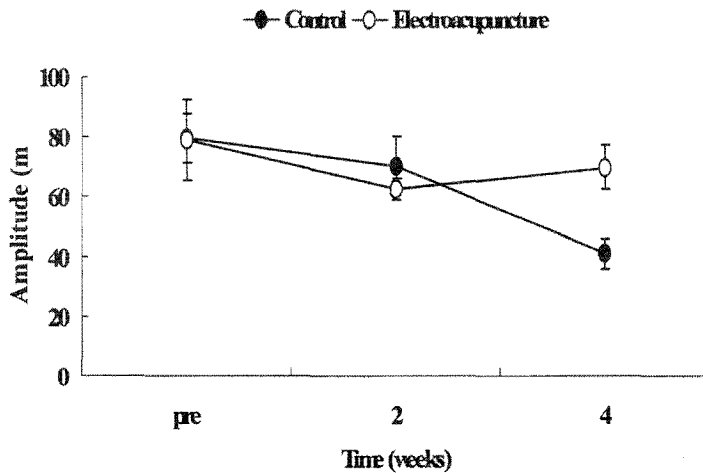


Fig. 4. The change of sensory nerve amplitude

## 4. 체성감각유발전위의 변화

### 1) 잠복시의 변화

체성감각유발전위의 잠복기를 비교한 결

과 전침 자극군에 비해 대조군의 잠복기가 증가하는 양상을 보였으나 통계적인 차이는 없었다(Fig. 5).

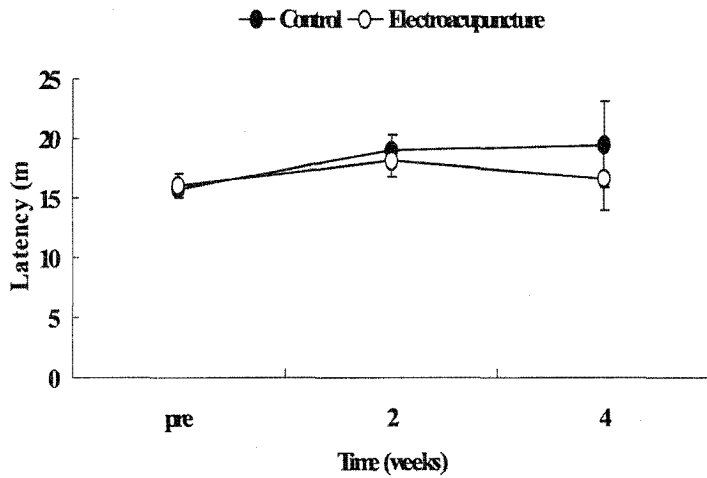


Fig. 5. The change of SEP latency

2) 진폭의 변화  
 진폭을 비교한 결과 시간과 군 간 교호작용 및 군 간 유의한 차이는 없었지만, 시간에 따른 진폭의 변화 차이는 유의한 것으로

나타나(F2, 24=3.689, P<0.05), 두 군 모두 4주까지 진폭이 감소하는 것으로 나타났다 (Fig. 6).

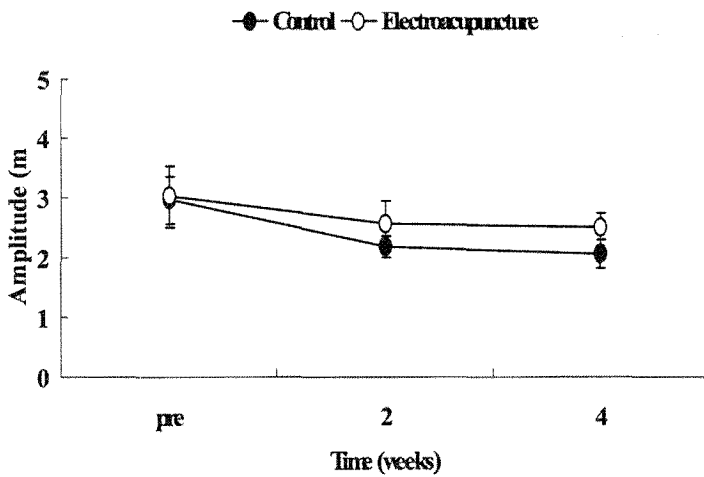


Fig. 6. The change of SEP amplitude



#### IV. 고찰

당뇨병이 문제가 되는 이유는 심각한 합병증과 연관되어지기 때문으로 대표적인 합병증에는 신경병증(neuropathy), 망막병증(retinopathy), 신장병증(nephropathy)등이 나타난다고 한다(Dyck 등, 1985; Low 등, 1975; Thomas와 Brown, 1987). 특히 당뇨병성 신경병증은 당뇨 환자의 5%~60%까지 다양한 빈도로 발생하는 것으로 보고되었다(Dyck 등, 1998). Pirat(1978)는 4,400명의 환자 중 처음 당뇨병 진단 시 약 8%, 25년 후에는 50% 이상에서 말초신경병증이 발견된다고 하여 당뇨병의 이환기간이 길어질수록 신경병증의 유병률이 증가하는 것으로 나타났다.

당뇨성 말초신경병은 국소적 탈수초 및 유수초, 축삭의 변성 및 소실, 미세혈관 이상 등을 특징으로 한다(유창현, 1992). Green 등(1970)은 당뇨환자의 신경에서 myoinositol(mest-inositol)의 감소가 신경전도속도와 관계가 있으며, Na-K pump 활성도의 감소에 의한 에너지 소비의 감소는 산소 소비량도 감소시킨다고 보고하였다. myoinositol의 감소는 phosphatidylinositol의 전환을 감소시켜 diacylglycerol의 생성을 감소시키며 이에 의해 protein kinase C의 활성도가 저하된다고 하였다(유창현, 1992). Na-K pump의 손상이 오래 경과되면 탈수초와 축삭손상이 발생한다. 고 혈당은 자유유리기 생산 증가를 야기하는 prostanoids 생산을 촉진시킨다. 이는 결과적으로 내피

세포 의존반응이 cyclooxygenase pathway에 의해 superoxide 양이온의 유리가 증가되는 것과 연관되어 있다. 또한 당뇨병성 신경병증은 감각 및 운동장애만 아니라 통증을 유발시킨다(Semih, 등, 1999).

단백질 대사에 관여하는 인슐린이 골격근으로의 아미노산 유입을 촉진 시켜 단백질 합성을 증가 시키도록 하는데 STZ 투여에 따른 췌장 내 베타( $\beta$ ) 세포의 파괴는 인슐린 생성을 저하시켜 당대사에 의한 에너지 생산을 감소시키고 이로 인해 체중은 감소한다(Pain과 Garlick, 1974; Sexton, 1994). 따라서 혈당의 증가와 체중의 감소는 높은 연관성을 갖게 되는데, 이 연구에서도 고혈당 유발 후 4주 동안 점차적으로 혈당이 증가되면서 체중은 감소하는 경향을 나타내었다. 또한 전침 자극군은 대조군에 비해 정상범위는 아니지만 혈당이 유의하게 감소되는 것으로 나타났으며, 체중은 전침 자극군의 감소가 유의하게 억제되었다.

당뇨성 신경병증은 운동신경보다 감각신경에 먼저 침범되는 것으로 알려져 있다(Hendriksen 등, 1992). 따라서 이 연구에서는 4주 동안 감각신경전도 기능의 변화를 측정하였다. 감각신경전도속도의 변화는 구간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났으나, 전침 자극군의 전도속도 감소가 대조군에 비하여 점차 둔화되는 것으로 나타났다. 진폭의 변화는 두 군 간 유의한 차이가 있어 고혈당 초기단계에 전침자극이 말초 감각신경의 병리적 변화에 긍정적 영향을 미치는 것으로 생각된다. 체성감각유발전위는 말초감각신경 분지에서 대뇌감각피질까지의 전도성을 알아 볼 수 있는 방법으로 자주

사용된다(신정빈 등, 1996). 이 연구에서도 고혈당이 중추감각신경계에 미치는 영향을 알아보고자 체성감각유발전위 측정을 실시하였다. 측정 결과에서 잠복시와 진폭이 두 군 모두에서 점차 병적 상태로 진행되는 것으로 나타났으며 두 군 간 비교에서 유의한 차이는 없었다. 따라서 전침자극이 고혈당 초기 단계에서는 중추감각신경의 전도성에 크게 영향을 미치는 못하는 것으로 나타났다. 그러나 4주 후부터 두 군 간 진폭의 차이가 더욱 커지는 양상을 나타내는 것으로 보아 초기단계 후반부터 전침자극에 의한 긍정적 효과가 나타나는 것으로 생각된다.

## V. 결론

이 연구는 STZ로 유도한 고혈당 백서를 대상으로 당뇨병 초기 단계에서 전침자극이 혈당 상승과 감각신경 기능의 저하를 억제하는 효과를 분석하여 전침자극이 당뇨병 치료의 보완적 방법으로서의 가능성이 있는지를 알아보고자 하였다. 실험결과에서 전침자극이 당뇨병 초기단계에서 혈당조절에 긍정적 효과를 가진 것으로 나타났으며, 신경병증으로 진행을 억제하는 효과도 있는 것으로 나타났다.

## 참고문헌

- 김진호, 이은용, 이청기 : 당뇨병환자에서의 감각신경전도검사와 체성감각유발전위 검사. 대한재활의학회지, 11;1-9, 1987.
- 유창현 : 당뇨병환자에 있어 교감신경 피부반응검사의 유용성에 대한 고찰. 1992.
- 박동원 : 당뇨병성 신경병증에서의 전기생리학적 검사를 통한 진폭비와 면적비의 비교. 순천향대학교 대학원 의학과 석사 학위논문. 1999.
- 신정빈, 이창현, 임길병 등 : 말초 신경증상을 동반한 당뇨병환자에서 F파 검사의 의미. 대한재활의학회지. 20;357-362, 1996.
- 통계청 : 사업원인 통계연보. 통계청, 서울 1999.
- 한태륜, 김진호, 이시욱 : 당뇨병성 신경병증에서 체성감각 유발전위 검사의 진단적 유용성. 대한재활의학회지. 18;476-481, 1994.
- 허갑범 : 당뇨병의 예방과 치료. 신촌세브란스 병원 당뇨병 센터. 1999.
- Abuaisha BB., Costanzi JB., Boulton AJM. : Acupuncture for treatment of chronic painful peripheral diabetic neuropathy: a long-term study. Diabetes Research and Clinical Practice. 39;115-121, 1998.
- Aiello I., Rosati G., Serra G., et al. : The diagnostic value of H-index in S1 root compression. J Neurol Neurosurg psychiat. 44;171-172, 1981.
- Brewster WJ., Fernyhough P., Diemel LT., et al. : Diabetic neuropathy, nerve

- growth factor and the other neurotrophic factor. *TINS*. 17;321-325, 1994.
- Brismar T., Sima AA., Greene DA. : Reversible and irreversible nodal dysfunction in diabetic neuropathy. *Ann Neurol*. 21;504-507, 1987.
- Burke D., Adams RW., Skuse NF. : The effect of voluntary contraction on the H-reflex of human limb muscle. *Brain*. 112;417-433, 1989.
- Chang SL., Tsaib CC., et al. : Involvement of serotonin in the hypo-glycemic response to 2Hz electroacupuncture of zusanli acupoint (ST36) in rats. *Neuroscience Letters*. 379;69-73, 2005.
- Chang SL., Lin JG., Chi TC., et al. : An insulin-dependent hypoglycaemia induced by electroacupuncture at the Zhongwan (CV12) acupoint in diabetic rats. *Diabetologia*. 42;250-255, 1999.
- Cheng JT., Liu IM., Tzeng TF., et al. : Plasma glucose-lowering effect of beta-endorphin in streptozotocin-induced diabetic rats. *Horm Metab Res*. 34(10);570-576, 2002.
- Dyck PJ. : Hypoxic neuropathy: Does hypoxia play a role in diabetic neuropathy. *Neurology*. 39;111-118, 1989.
- Dyck PJ., Karnes JL., Daube J., et al. : Clinical and neuropathologic criteria for the diagnosis and staging of diabetic polyneuropathy. *Brain*. 108;861-880, 1985.
- Greene DA., Lattimer SA., Sima AF. : Sorbitol, phosphoinositides, and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Engl J Med*. 316;599-606, 1987.
- Hammond DH. : Inference of pain and its modulation from simple behaviors, In . Chapman CR., Loeser JD. eds. *Advances in Pain Research and Therapy : Issues in Pain Measurement*. Raven Press. New York. 12;69-1, 1989.
- Harati Y. : "Peripheral neuropathy : new concepts and treatment", *Neurologics clinics*. 10(3);783-807, 1992.
- Harkins SW., Benedetti C, Colpitts YH., et al. : Effects of nitrous oxide inhalation on brain potentials evoked by auditory and noxious dental stimulation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 6(2);167-174, 1982.
- Hitoshi Y., Masahiko T., Kengo M., et al. : Oxygen-free radical effects in postischemic tissue injury. *N Engl J Med*. 312;159-163, 1985.
- Kennedy JM., Zochodne DW., : The regenerative deficit of peripheral nerves in experimental diabetes : its extent, timing and possible mechanisms. *Brain*. 123;2118-2129, 2000.
- Kennedy JM., Zochodne DW. : Experimental diabetic neuropathy and spontaneous recovery : is there irreparable damage *Diabetes*. 54;830-837, 2005.
- Kim EH., Jang MH., Shin MC., et al. : Acupuncture increases cell proliferation

- and neuropeptide Y expression in dentate gyrus of streptozotocin-induced diabetic rats. *Neurosci Lett.* 327;33-36, 2002.
- Lin JG., Chang SL., Cheng J.T. : Release of beta-endorphin from adrenal gland to lower plasma glucose by the electroacupuncture at Zhongwan acupoint in rats. *Neuroscience Letters.* 326(1);17-20, 2002.
- Low PA., Walsh JC., Huang CY., et al. : The sympathetic nervous system in diabetic neuropathy. *Brain.* 98;341-356, 1975.
- Masakazu H., Atsunori K., Ryuichi K. : Diabetic neuropathy and nerve regeneration. *Progress in Neurobiology.* 69;229-285, 2003.
- Melton LJ., Dyck PJ. : Epidemiology. In : Dyck PJ, Thomas PK, Asbury AK, Winegrad AI, Porte DJ. eds. *Diabetic neuropathy.* Philadelphia. WB. Saunders. 27-35, 1987.
- 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.* 21(3);55-59, 1996.
- Obrosova IG., Fathallah L., Lang HJ., et al. : Evaluation of a sorbitol dehydrogenase inhibitor on diabetic peripheral nerve metabolism : a prevention study. *Diabetologia.* 42;1187-1194, 1999.
- Pain VM., Garlick P. : Effect of streptozotocin diabetes and insulin treatment on the rate of protein synthesis in tissue of the rat in vivo. *J Biol Chem.* 249;4510-4514, 1974.
- Pirat J. : Diabetes mellitus and its degenerative complication: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1937. *Diabetic care.* 1;168-188, 1978.
- Redmond JM., McKenna MJ., Feingold M., et al. : Sensory testing versus nerve conduction velocity in diabetic polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 15(12);1334-13349, 1992.
- Semih S., Yasar K., Ahmet A., et al. : Acetyl salicylic acid improves somatosensory evoked potentials in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 46;191-196, 1999.
- Semih S., Yasar K., Ahmet A., et al. : Acetyl salicylic acid improves somatosensory evoked potentials in streptozotocin-diabetic rats. 46(3);191-196, 1996.
- Sexton WL. : Skeletal muscle vascular transport capacity in diabetic rat. *Diabetes.* 43;225-231, 1994.
- Stevens MJ., Obrosova I., Cao X., et al. : Effects of DL-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism, and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes.* 49;1006-1015, 2000.
- Thomas PK., Brown MJ. : Diabetic

- polyneuropathy in diabetic neuropathy. In Diabetic Neuropathy. Dyck PJ., Thomas PK., Asbury AK., Winegrad AI, Saunders WB., eds. Philadelphia. 56-65, 1987.
- Toth C., Brussee V., Cheng C., et al : Diabetes mellitus and the sensory neuron. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 63;561-573, 2004.
- Yagihashi S. : Pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy: lessons from animal models. J Peripher Nerv Syst. 2;113-132, 1997.
- Yorek MA., Dunlap JA., Stefani MR. et al. : Reduced Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase transport activity, resting membrane potential and bradykinin-stimulated phosphatidylinositol synthesis by polyol accumulation in cultured neuroblastomas. Neurochem Res. 19;321-30, 1994.
- Zochodne DW., Ho LT. : The influence of indomethacin and guanethidine on experimental streptozotocin diabetic neuropathy. Can J Neurol Sci. 19;433-441, 1992.