

Distal Simetrik Polinöropati Tanısı Konulmuş Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında Klinik ve Elektrofizyolojik Test Bulgularının Karşılaştırılması

The Correlation Between the Findings of Clinical and Electrophysiologic Tests in Patients with Diagnosis of Distal Symetrical Polyneuropathy Due to Type 2 Diabetes Mellitus

Gülten TUNALI,^a
Zeynep BEBEK YILMAZ,^a
Yüksel BEK^b

^aNöroloji AD,

^bBiyoistatistik ve Tıp Bilişim AD,
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Samsun

Geliş Tarihi/Received: 17.04.2013

Kabul Tarihi/Accepted: 02.07.2013

*Bu çalışma, 29. Ulusal Klinik Nörofizyoloji
EEG-EMG Kongresi
(3-7 Nisan 2013, Antalya)'nde
poster olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:

Gülten TUNALI
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji AD, Samsun,
TÜRKİYE/TURKEY
gtunali@omu.edu.tr

ÖZET Amaç: Distal simetrik duyuşal-motor polinöropati, diabetes mellitus'un sık rastlanan bir komplikasyonudur. Diğer taraftan nöropatinin erken dönemde teşhisi, birçok nedenden dolayı çok önemlidir. Diyabetik hastada nöropati başka nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Bunun yanı sıra diyabetik polinöropati, hastaların yüzde elliye yakınında asemptomatiktir. Fakat bu hastalar ayak ülserleri, enfeksiyonları ve neticede amputasyon gelişimi açısından risk altındadır. Bu ciddi komplikasyon, erken tanı ve uygun tedavi ile azaltılabilir. Bu çalışmanın amacı, diyabete bağlı distal simetrik polinöropati (PNP) tanısında kullanılan klinik testlerin nöropati şiddetinin belirlenmesindeki önemini araştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmaya, diyabetik distal polinöropati tanısı konmuş 50 hasta alındı. Hastalarımıza, Michigan nöropati tarama ölçeği (MNSI), Michigan diyabetik nöropati skoru (MDNS), Diyabetik nöropati semptom (DNS) skoru, diyabetik nöropati muayene (DNE) testleri uyguladık. Ayrıca, elektronöromiyografi (ENMG) tetkiki yaptık. Sinir iletim testinde elde ettiğimiz en önemli anormallik birleşik kas aksiyon potansiyeli ile duyuşal aksiyon potansiyel amplitütlerinde azalma ve potansiyel kaybı idi. Bu parametreyi dikkate alarak nöropati şiddetini belirledik. Klinik test sonuçları ile nöropati şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırdık. **Bulgular:** Nöropati şiddeti ile MDNS arasında çok anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0,001$). Diğer testlerle anlamlı korelasyon saptanmamıştır. **Sonuç:** Bu çalışmanın sonuçları, MDNS testinin sadece diyabetik nöropati tanısında değil, aynı zamanda nöropati şiddetinin değerlendirilmesinde de yararlı bir test olduğunu göstermiştir.

Arahtar Kelimeler: Diabetes mellitus; polinöropatiler

ABSTRACT Objective: Distal symmetric sensorimotor polyneuropathy is a common complication of diabetes mellitus. On the other hand, the early diagnosis of neuropathy is very important for many reasons. Neuropathy due to other reasons may be present in diabetic patients. Besides diabetic polyneuropathy may be asymptomatic in nearly fifty per cent of the patients. But these patients are under risks of occurrence foot ulcerations, infections and subsequent amputations. This serious complication can be reduced by early recognition and appropriate management. The aim of this study is to search the importance of clinical tests which are used for diagnosis of distal symetrical diabetic polyneuropathy in evaluation of neuropathy severity. **Material and Methods:** 50 patients with diabetic distal symetrical polyneuropathy were enrolled in this study. Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI), Michigan Diabetic Neuropathy Score (MDNS), Diabetic Neuropathy Symptom (DNS) score and Diabetic Neuropathy Examination (DNE) score tests were used. Besides, ENMG tests were done. The most important abnormality in nerve conduction studies was either decrease in amplitude of compound muscle action potentials/of sensory nerve action potentials or loss of action potentials. We quantified the severity of neuropathy by taking into consideration of this parameter. We assessed the correlation between clinical test scores and the severity of neuropathy. **Results:** Severity of neuropathy correlated with MDNS very significantly ($p<0.001$). On the other hand there were no correlations in terms of these parameters in other tests. **Conclusion:** The results of our study showed that MDNS test is not only a diagnostic test of diabetic polyneuropathy but also is useful in assesment of the severity of neuropathy.

Key Words: Diabetes mellitus; polyneuropathies

Diyabetik hastalarda periferik nöropati, sık rastlanan bir mikrovasküler komplikasyondur. Çalışmalarda nöropati prevalans oranları büyük değişiklik göstermektedir. Son zamanlarda yapılan bir prevalans çalışmasındaki nöropati sıklığının hastalık süresine göre değiştiği ve hastaların %50'sinden fazlasında hastalık sürecinde nöropati geliştiği bildirilmiştir.¹ Kötü glisemik kontrol nöropati gelişimde ve progresyonunda başlıca rol oynamakla birlikte, diyabetin süresi ve ileri yaş da risk faktörleri arasında yer almaktadır.² Diyabet tanısı konulduğu anda %10 hastada nöropati semptom ve bulguları mevcut iken, 25 yıllık izlem sonucu polinöropati (PNP) oranı %50'ye çıkmaktadır. Elektromiyografinin katkısı ile bu oran %60'a, subklinik olguların eklenmesi ile de %90'a çıkmaktadır.³ Genel popülasyonda nöropati prevalansı %2'dir. En sık rastlanan nöropati nedeni ise diabetes mellitus (DM)'tur.¹

Diyabetik nöropati (DNP), diyabetik bir hastada başka bir nedene bağlanamayan periferik sinir sisteminin etkilenmesine ait semptom ve bulguların varlığı ile karakterize klinik tabloya verilen genel addır.² DNP tek bir klinik prezentasyon gösteren antite değildir. Tutulan sinire veya sinirlere ve tutulumun derecesine bağlı olarak klinik belirtiler hastadan hastaya değişmektedir. Kronik distal simetrik PNP, en sık görülen DNP tipidir.^{1,4}

Bu çalışmanın amacı, diyabete bağlı distal simetrik PNP tanısı konmuş olan hastalarda, klinik testlerle elektrofizyolojik test sonuçlarının karşılaştırılarak nöropati tanısında kullanılan klinik testlerin nöropati şiddetinin belirlenmesindeki yeri ve önemini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, klinik ve elektrofizyolojik olarak distal simetrik polinöropati tespit edilip, PNP'ye neden olabilecek Tip 2 DM dışında hastalığı olmayan, yaşları 42-64 yıl arasında olan 50 Tip 2 DM hastasında yapıldı. Hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışma için etik kurul onayı da alınmıştır.

Hastalardan anamnez alındı ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Açlık kan şekeri (AKŞ) ve HbA1c düzeyleri ölçüldü. Ayrıca böbrek, karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri değerlendirildi.

Kan sayımı yapıldı, B12 ve folik asit düzeyleri ölçüldü.

Hastalarımıza, Michigan Nöropati Tarama Ölçeği (MNSI), Michigan Diyabetik Nöropati Skoru (MDNS), Diyabetik Nöropati Semptom (DNS) skoru, Diyabetik Nöropati Muayene (DNE) testleri uygulandı.⁵⁻⁹

MNSI testinde hastaya ağrı, uyuşukluk, ısıya duyarlılık ile ilgili 15 soru soruldu. Yedinci ve 13. sorulara "hayır" yanıtı 1 puan, diğer sorulara "evet" yanıtı ise yine 1 puan olarak belirlendi (Maksimum 15 puan). Nörolojik muayene ile ilgili değerlendirme bölümünde ise; ayak fiziksel görünümü (kuruluk, nasır, fissürler, açık ülserasyon veya deformiteler) dikkate alındı. Bu gibi anormalliklerin varlığı 1 puan olarak değerlendirildi. Aşıl refleksinin normal olması 0 puan, azalması 0,5 puan ve kayıp olması 1 puan, vibrasyon duyusunun (128 Hz'lik diyapozon ile) normal olması 0 puan, azalmış olması 0,5 puan, kayıp olması 1 puan olarak değerlendirildi. Duyusal incelemede 10 gram monofilaman kullanıldı. İncelemede filaman, 10 kez dikey şekilde ayak başparmağının tırnak yatağı ile distal interfalangeal eklem arasına doğrudan ve kısa süreli (<1 sn) basınçla uygulandı. Hastaya gözleri kapalı iken, filamanı hissedip, hissetmediği soruldu. On uygulamadan sekizine doğru yanıt vermesi normal, bir-yedisine doğru yanıt vermesi azalmış ve hiç doğru yanıt vermemesi ise duyu kaybı olarak değerlendirildi (Maksimum puan 10).

Ayrıca MDNS kullanıldı. Bu test, sağ ve sol ekstremitede iki yanlı duyu, kas gücü ve refleks muayenesini içermektedir. Duyu muayenesinde vibrasyon, monofilaman ve ağrı duyusu yer alır. Refleks muayenesinde aşıl, patella, biceps ve triceps refleksine, kas gücü muayenesinde el parmaklarının abduksiyonu, ayak başparmak ekstansiyonu ve bilek dorsifleksiyonu değerlendirilir. (Maksimum puan 46). MDNS iki bölümden (klinik değerlendirme ve elektrofizyolojik testlerden) oluşur. Elektrofizyolojik değerlendirme de median, ulnar ve sural sinir duyusal ile peroneal ve median sinir motor iletim hızı ve amplitüd değerleri dikkate alınır. Normal olması 0 puan, anormal olması ise 1 puan olarak değerlendirilir ve toplanır. Biz çalış-

mamızda sadece klinik değerlendirmeyi dikkate aldık.

DNE skoru, sekiz ögeden oluşmakta olup, kuadriseps ve tibialis anterior kaslarının gücü, aşil tendon refleksi ve ayak başparmağında yüzeysel ve derin duyu (ağrı, dokunma, vibrasyon ve eklem pozisyonu) değerlendirildi. Kas gücü, refleks ve duyu muayenesi normal ise 0 puan, kas gücü hafif/orta derecede azalmış (3-4/5), refleks ve duyu azalmış ise 1 puan, şiddetli kas güçsüzlüğü (0-2/5 düzeyinde), aşil refleksi ve duyu kaybı varsa 2 puan verildi (Maksimum puan 16).

DNS skoru ise dört sorudan oluşan testtir; yürümede dengesizlik, ayaklarda/bacaklarda yanma/ağrı, parestezi ve uyusukluk semptomlarını içerir. Bu semptomlardan her birinin bulunmasına 1 puan verilir (Maksimum puan 4).

Elektrofizyolojik incelemeler Keypoint MedTronic marka elektronöromiyografi (EMG) cihazı ile yapıldı. Ölçümleri sırasında, ekstremitelerde distallerinde cilt ısısının en az 32°C olmasına dikkat edildi.

Çalışmada motor ve duysal iletim hızları, F dalga latansları çalışıldı ve kas iğne EMG'si yapıldı. Her iki tarafta dört duysal ve dört motor sinir (toplam 16 sinir) incelenmiştir. İki taraflı median, ulnar, radial ve sural sinir duysal iletim hızları, duysal sinir aksiyon potansiyeli (DSAP) amplitüdüleri ve distal latansları ölçüldü. İki taraflı median, ulnar, peroneal, tibial sinir motor sinir iletim hızları, birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüdüleri, distal latansları ölçüldü. EMG'de saptanan esas anormallikler periferik sinirlerin DSAP ve BKAP'lerinin kaydedilememesi veya amplitüdülerinin düşük elde edilmemesiydi. DSAP/BKAP amplitüdüleri alt sınır değerleri ile kıyaslandı.¹⁰ Amplitüdüdeki azalma alt sınır değeri ile kıyaslandığında, %20-49 arasında ise hafif (+), %50-74 arası orta (++) , %75 üzerindeki azalma ise şiddetli (+++), DSAP/BKAP elde edilememesi ise çok şiddetli etkilenme (++++) olarak kabul edildi. Etkilenme şiddetinin toplam puanlarını hesaplandı. Minimum ve maksimum puanları dikkate alınarak hastalar üç gruba ayrıldı. Minimum puan 8, maksimum puan 49 idi. Sekiz-15 arası hafif, 16-30 arası orta, 31-49 arası şiddetli olmak üzere gruplar belirlendi. Klinik

testlerden elde edilen puanlar bakımından hafif/orta/şiddetli gruplar arasındaki fark araştırıldı, ayrıca klinik test puanları ile nöropati şiddeti arasındaki korelasyonlar değerlendirildi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirildi. Kullanılan istatistiksel analizler ilgili tabloların altında açıklanmıştır.

BULGULAR

Olguların 29 (%58)'unu kadın, 21 (%42)'ini erkek cinsiyete sahip bireyler oluşturmakta olup, yaş 42- 64 yıl arasında değişmekte idi (yaş ortalaması 55,1 yıl).

Hastalık süresi 5 ile 30 yıl arasında (ort:11,9 yıl), AKŞ düzeyi 105- 440 (ort: 214) mg/dL arasında, HbA1c düzeyi %5, 9-15 (ort: 9, 46) arasında saptandı. Kan şekeri ve HbA1c' deki bu değerler, hastaların kan şekeri regülasyonunun başarısız olduğunu düşündürdü.

Nöropati tarama testi olarak kullanılan testlerden alınan puan ortalamaları ve medyan değerleri ile testlerden alınabilecek maksimum puan değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

Elektronörografik incelemede periferik sinirlerdeki etkilenmenin duysal sinirlerde motor sinirlerden, alt ekstremitelerde periferik sinirlerinin üst ekstremitelerde periferik sinirlerinden daha fazla olduğunu gözledik. DSAP ve BKAP amplitüdüdeki azalma oranları veya kaybı dikkate alınarak hesaplanan toplam puanlar dikkate alınarak hastalar, üç gruba ayrıldı. Etkilenmenin 11 (%22) olguda hafif, 27 (% 54) olguda orta, 12 (% 24) olguda şiddetli tutulum olduğu görüldü (Şekil 1).

Nöropati şiddeti ile biyokimyasal analiz sonuçları arasındaki ilişkiye bakıldığında HbA1c seviyelerinde artışla birlikte nöropati şiddetinde de artış gözlenmekle beraber, bu artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Klinik test puanları ile nöropati şiddeti arasındaki ilişkiye bakıldı. Nöropati şiddetinin düzeyine göre belirlenen gruplar arasında MNSI ve MDNS testlerinde de anlamlı farklılık saptandı. Gruplar

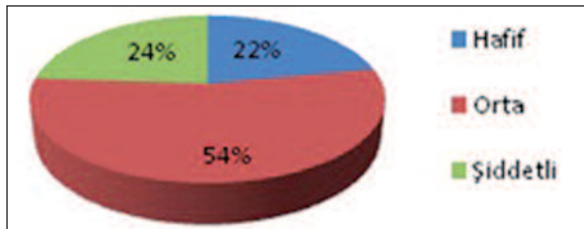
TABLO 1: Nöropati taramasında kullanılan testlerin skorları.

Test	Hasta Puanı		Maksimum puan
	Ort ± SS	Med (min-maks)	
MNSI	15,58±4,11	17 (7-25)	25
MDNS	19,76±4,56	20 (12-28)	46
DNSs	3,14±0,75	3 (1-4)	4
DNE	6,28±1,59	6 (4-10)	16

Maksimum puan; ilgili testten alınacak en yüksek puanı ifade etmektedir.

MNSI: Michagan Nöropati Tarama Ölçeği; MDNS: Michagan Diyabetik Nöropati Skoru;

DNSs: Diyabetik Nöropati Semptom skoru; DNE: Diyabetik Nöropati Muayene.

**ŞEKİL 1:** Nöropati şiddetinin dağılımı.

kendi içinde karşılaştırıldığında MNSI skorunda hafif ve orta düzeydeki nöropati grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanırken ($p=0,004$), hafif ve şiddetli, orta ve şiddetli düzeydeki nöropati grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. MDNS ise hafif ve orta düzeydeki nöropati gruplarında ($p=0,001$), hafif ve şiddetli düzeydeki nöropati ($p<0,001$) grupları arasında çok anlamlı fark saptanırken, orta ve şiddetli nöropati düzeyi olan gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. DNS skoru ve DNE skorları bakımından gruplar arasında, istatistiksel farklılık saptanmadı (Tablo 2).

Nöropati şiddeti ile nöropati tarama testlerinden alınan puanlar arasındaki korelasyona bakıldığında MDNS testinde anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptanırken diğer testler ile bir korelasyon saptanmadı (Tablo 3).

TARTIŞMA

Nöropati tanısında elektrofizyolojik tetkiklerden önce anamnez ve muayene esastır. Bu aşamada bazı klinik testler uygulanmaktadır. Biz de hastalarımıza dört ayrı klinik test uyguladık. Bu testlerden MNSI ve MDNS isimli testlerden alınan puanların nöropati şiddeti artışı ile paralellik gösterdiğini gözledik. Korelasyon analizinde ise MDNS testinde istatistiksel açıdan çok anlamlı korelasyonun olduğunu saptadık. Bu bulgu, bize bu testin yalnızca PNP tanısında değil PNP'nin şiddetinin belirlenmesinde de yararlı bir test olduğunu ispat etmiştir. Uyguladığımız diğer iki testin (diyabetik nöropati semptom skoru ve diyabetik nöropati muayene skoru) ise nöropati şiddetinin belirlenmesinde etkili olmadığını gözlemledik.

DPN taramasında ve şiddetinin belirlenmesinde çok sayıda klinik bileşik (composite) test kullanılmıştır. Her testin avantaj ve dezavantajları vardır. İlk geliştirilmiş test Nöropati Semptom Profili ve Nöropati Semptom Skoru'dur. Bu testler duyuşal semptomların değerlendirilmesine dayanır.¹¹

DPN'de, aksonopati söz konusudur ve alt ekstremité sinir tutulumu baskındır. Bu nedenle daha sonra Nöropati Etkilenme Skoru-alt ekstremité [Neuropathy Impairment Score-Lower Limb: NIS(LL)] testi geliştirilmiştir. Dyck ve ark., bu testten

TABLO 2: Klinik test puanları ile nöropati şiddeti arasındaki ilişki.

	Hafif		Orta		Şiddetli		Maks skor	P
	Ort ± SS	Med (min-maks)	Ort ± SS	Med (min-maks)	Ort ± SS	Med (min-maks)		
MNSI	12,6±3,29	11 (9-19)	16,5±3,3	17 (11-22)	16,3±5,1	17 (7-25)	25	,023*
MDNS	15,5±2,38	14 (12-20)	20,2±4,1	20 (12-28)	22,8±4,2	24 (16-28)	46	<0,001**
DNS s	3,0± 0,89	3 (1-4)	3,1±0,6	3 (2-4)	3,1±0,8	3 (2-4)	4	0,889
DNE	5,6± 1,36	5 (4-8)	6,4±1,6	6 (4-10)	6,5±1,6	6,50 (4-9)	16	0,305

MNSI: Michagan Nöropati Tarama Ölçeği; MDNS: Michagan Diyabetik Nöropati Skoru; DNSs: Diyabetik Nöropati Semptom skoru; DNE: Diyabetik Nöropati Muayene.

İstatistiksel analizde Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

Maksimum değer ilgili testten alınabilecek en yüksek puanı göstermektedir.

* MNSI test puanlarının gruplar arasındaki kıyaslaması: p değerleri: Hafif-Orta=0,004, Hafif-Şiddetli: 0,079, Orta-Şiddetli: 0,916.

** MDNS test puanlarının gruplar arasındaki kıyaslaması: p değerleri: Hafif-Orta=0,001, Hafif-Şiddetli: <0,001, Orta-Şiddetli: 0,080.

TABLO 3: Nöropati şiddeti ile klinik nöropati puanlarının korelasyonu.

	n	r	r ²	P
MNSI	50	0,228	0,051	0,111
MDNS	50	0,541	0,293	<0,001
DNS s	50	0,033	0,010	0,820
DNE	50	0,257	0,066	0,071

İstatistiksel analizde Spearman' s korelasyon testi kullanılmıştır. Kısaltmalar; r: Korelasyon katsayısı. n: Hasta sayısı.

elektrofizyolojik test bulgularını (peroneal sinir iletimi ve amplitütü, peroneal ve tibial sinir latansları) ekleyerek NIS-(LL) +4 ve daha sonra buna ilaveten vibrasyon eşik ekleyerek NIS-(LL)+5 testlerini ve son olarak sural sinir amplitüd değerindeki azalma/kayıp ile derin solunum sırasında kalp hızı parametrelerine ekleyerek NIS-(LL) +7 testini türetmişlerdir.¹¹

Daha sonra MDNS testi geliştirilmiştir. Test klinik değerlendirme ve elektrofizyolojik test olmak üzere iki aşamalıdır. Ancak konusunda uzman olan doktorlar tarafından uygulanabilir.⁹ Bu nedenle daha sonra, uygulanması daha kolay olan ve pratisyenler tarafından da uygulanabilir olan MNSI testi geliştirilmiştir.¹¹

Toronto Klinik Skorlama sistemi (TCSS) basit bir test olup, refleks ve duyu testleri puanlarına ek olarak semptom değerlendirmesi esas alınır. Bu testin geçerliliği de diğer birçoğu gibi ispatlanmıştır. Nöropati total semptom skoru-6 anketi diyabetik

PNP'nin altı semptomunun (uyuşukluk, iğnelenme, yanıcı ağrı, sızlayıcı ağrı, saplanıcı ağrı ve allodini) sıklık ve şiddetini araştırmak üzere geliştirilmiştir.⁴

Biz bu çalışmada, hastalarımıza dört ayrı klinik test uyguladık. Bu testlerden MNSI ve MDNS isimli testlerden alınan puanların nöropati şiddeti artışı ile paralellik gösterdiğini gözledik. İstatistiksel analiz aradaki farkın önemli olduğunu gösterdi. Korelasyon analizinde ise MDNS ile nöropati şiddeti arasındaki korelasyon çok önemli olarak bulundu. Bu bulgu, bize bu testin yalnızca PNP tanısında değil PNP'nin şiddetinin belirlenmesinde de yararlı bir test olduğunu göstermiştir. Ancak çalışmaya dâhil edilen hasta sayısının az olması nedeniyle bu bulguya temkinli yaklaşmanın daha doğru olacağını düşünüyoruz.

SONUÇ

Uyguladığımız klinik test puanları ile nöropati şiddeti arasındaki ilişki irdelendiğinde hem medyan değerler arasındaki fark ve hem de korelasyon analizlerinde MDNS testinde çok anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0,001). Bu bulgu bize bu testin yalnızca nöropati tanısında tarama testi olarak değil, aynı zamanda nöropati şiddetinin belirlenmesinde de yararlanılabilecek bir test olduğunu göstermiştir.

Teşekkür

Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Proje Yönetim Ofisi tarafından desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

- Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol* 2012;11(6):521-34.
- Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28(4):956-62.
- Ertekin C. [Diabetic neuropathy]. *Santral ve Periferik EMG*. 1. Baskı. İzmir: Meta; 2006. p. 212-28.
- Perkins BA, Bril V. Diabetic neuropathy: a review emphasizing diagnostic methods. *Clin Neurophysiol* 2003;114(7):1167-75.
- Moghtaderi A, Bakhshipour A, Rashidi H. Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108(5):477-81.
- Meijer JW, van Sonderen E, Blaauwwekel EE, Smit AJ, Groothoff JW, Eisma WH, et al. Diabetic neuropathy examination: a hierarchical scoring system to diagnose distal polyneuropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(6):750-3.
- Meijer JW, Smit AJ, Sonderen EV, Groothoff JW, Eisma WH, Links TP. Symptom scoring systems to diagnose distal polyneuropathy in diabetes: the Diabetic Neuropathy Symptom score. *Diabet Med* 2002;19(11):962-5.
- Meijer JW, Bosma E, Lefrandt JD, Links TP, Smit AJ, Stewart RE, et al. Clinical diagnosis of diabetic polyneuropathy with the diabetic neuropathy symptom and diabetic neuropathy examination scores. *Diabetes Care* 2003;26(3):697-701.
- Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994;17(11):1281-9.
- Preston DC, Shapiro BE. Polyneuropathy. *Electromyography and neuromuscular disorders. Clinical-Electrophysiologic Correlations* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 391-420.
- Cornblath DR. Diabetic neuropathy: Diagnostic methods. *Adv Stud Med* 2004;4(8A): S650-S661.