

당뇨병성 자율신경병증의 진단 및 치료

김종화

세종병원 내분비대사내과

Diagnosis and Management of Diabetic Autonomic Neuropathy

Chong Hwa Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Sejong General Hospital, Bucheon, Korea

Abstract

Diabetic autonomic neuropathy (DAN) is a serious and common complication of diabetes, although it is often overlooked. Abnormal autonomic function tests are often found in peoples with diabetic peripheral neuropathy. Autonomic neuropathies affect the autonomic neurons (parasympathetic, sympathetic, or both) and are associated with a variety of site-specific symptoms. The symptoms and signs of DAN should be elicited carefully during the medical history and physical examination. Major clinical manifestations of DAN include hypoglycemia unawareness, resting tachycardia, orthostatic hypotension, gastroparesis, constipation, diarrhea, fecal incontinence, erectile dysfunction, neurogenic bladder, and sudomotor dysfunction with either increased or decreased sweating. When a patient has signs and symptoms of DAN, various autonomic function tests should be performed. Recognition and management of DAN may improve symptoms, reduce sequelae, and improve quality of life. Clinically relevant diabetic autonomic neuropathies such as cardiovascular, gastrointestinal, genitourinary, and sudomotor dysfunction should be considered in the optimal care of patients with diabetes. The present review summarizes the latest knowledge regarding clinical presentation, diagnosis, and management of DAN.

Keywords: Autonomic neuropathy, Diabetic neuropathy

Corresponding author: Chong Hwa Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Sejong General Hospital, 28 Hohyeon-ro 489beon-gil, Sosa-gu, Bucheon 14754, Korea, E-mail: drangelkr@hanmail.net

Received: Jul. 27, 2018; Accepted: Aug. 13, 2018

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2018 Korean Diabetes Association

서론

당뇨병성 자율신경병증(diabetic autonomic neuropathy)은 여러 장기의 자율신경계 뉴런(부교감신경, 교감신경)에 영향을 주어 발생하는 특징적인 증상과 징후들을 포함한다. 그러므로 병력 청취 및 신체검사를 통하여 자율신경계 이상에 대한 증상 및 징후들을 찾아내는 것이 중요하다. 당뇨병성 자율신경병증은 당뇨병 초기부터 발생하며 보고자에 따라서 다양하게 보고하고 있다[1]. 위험인자로 는 나이, 당뇨병 유병기간, 혈당조절, 망막증과 신증, 그리고 심혈관질환 등이 있다[1,2]. 증상이 있는 제2형 당뇨병 환자는 5% 미만으로 당뇨병 진단 초기부터 자율신경 기능검사를 시행해야 하고, 특히 말초신경병증으로 진단한 경우는 50%에서 자율신경병증이 동반되기 때문에 자율신경병증에 대한 검사를 해야 한다[1,2].

당뇨병성 자율신경병증의 주요 임상 증상들은 안정 시 빈맥, 기립저혈압, 위부전 마비, 변비, 설사, 변실금, 발기부전, 신경성 방광, 저혈당 무감지증 및 발한 장애 등의 증상들이 있다.

심혈관계 자율신경병증이 당뇨병성 자율신경병증에서 임상적으로 가장 중요하며 위장관 장애, 비뇨 생식기 및 발한 장애 등도 당뇨병 환자에서 최적의 치료를 위해서는 관심을 기울여야 한다. 또한 당뇨병성 자율신경병증은 이환율과 사망률 증가, 삶의 질 감소와 일상생활에 제한을 가져오기 때문에 조기진단과 관리가 중요하다.

당뇨병성 자율신경병증 치료의 일반 원칙은 다른 합병증의 관리와 마찬가지로 적절한 혈당 조절과 다요소 위험요인의 관리가 필요하다. 이에 더하여 개별적인 당뇨병성 자율신경병증의 증상 완화를 목적으로 다양한 약물치료가 권고되며 이는 환자의 삶의 질을 향상시킨다.

본론

1. 심혈관계 자율신경병증(cardiovascular autonomic neuropathy)

처음 진단된 제1형 당뇨병 환자에서 심혈관계 자율신경병증의 유병률은 매우 낮지만 당뇨병 기간에 따라 유병률이 증가하는 양상을 보이며, DCCT/EDIC (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) 연구에서는 20년의 당뇨병 병력을 가진 당뇨병 환자에서 30%의 심혈관계 자율신경병증의 유병률을 보고하고 있다[3,4]. 제2형 당뇨병 환자에서도 심혈관계 자율신경병증의 유병률은 당뇨병의 유병기간에 따라 증가하는 양상을 보이며, 15년 이상의 병력을 가진 환자에서는 60%까지 유병률을 보고하고 있다[3,4]. 또한 심혈관계 자율신경병증은 내당능 장애, 인슐린 저항성 또는 대사증후군에서도 발생할 수 있다.

심혈관계 자율신경병증은 심혈관질환 사망률, 부정맥, 무증상 심근허혈, 주요한 심혈관질환 발생, 심근기능 이상 등에 대한 독립적인 위험인자로 작용하므로 심혈관계 자율신경병증을 조기에 진단하는 것은 매우 중요하다. 제1형 당뇨병 환자를 대상으로 연구한 EURODIAB 전향적 코호트 연구에서 심혈관계 자율신경병증은 사망률의 가장 강력한 위험요소로 보고하고 있다[5]. 당뇨병 동반 유무와 관련하여 안정형 심장질환을 가진 31,531명의 환자를 5년간 추적 관찰한 2개의 대규모 심혈관질환 연구 결과에서 심혈관계 자율신경병증의 간접적인 척도로 사용한 심장 박동수는 심혈관질환의 증가와 전체 사망률의 증가의 의미 있는 독립적인 연관성을 보였다[6-8]. 또한 8,000명 이상의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 연구한 ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) 연구에서도 심혈관계 자율신경병증이 동반된 환자는 모든 전통적인 심혈관질환 발생 위험인자와 약물 복용을 포함한 다른 다양한 위험인자를 보정한 후에도 모든 원인의 심혈관질환 사망률은 2.14배로 높았다[9].

엄격한 혈당 및 혈압 관리가 심혈관계 자율신경병증의 증가가 있는 사람들에서는 심혈관계 사건의 위험을 증가시킬 수 있다는 연구 결과가 있으며, 심혈관계 자율신경병증은 당뇨병성 신증 및 만성 신장 질환의 진행을 독립적으로 예측한다[10-12].

1) 증상 및 진단

심혈관계 자율신경병증의 가장 흔한 증상은 기립 시 발생하는 머리가 가벼운 느낌, 두근거림, 흐릿함, 실신 등의 증상이 있다[1]. 그러므로 의사는 진료실에서 환자에게 이러한 증상에 대해 반드시 질문해야 한다. 저혈당 무감지증에 대한 스크린을 해야 하는데 심혈관계 자율신경병증과 동반되어 나타나기도 한다[13].

심혈관계 자율신경병증의 진단은 증상과 징후로 가능하며, 호흡에 따른 심박동수 변동(heart rate variability), 발살바 조작에 따른 심박동수 변동 및 기립 시 혈압의 변동 검사 방법 등이 포함된다[1,14,15]. 다른 동반된 질환이나 약물의 효과/상호 작용 등이 심혈관계 자율신경병증의 증상 또는 징후와 유사하게 나타날 수 있으므로 감별 진단하는 것이 중요하다. 또한, 많은 약제의 복용은 직접 또는 간접적으로 심혈관계 자율신경병증에 영향을 줄 수 있다.

심혈관계 자율신경병증 초기 단계에는 대부분에서 무증상일 경우가 많으며, 심호흡 동안 심박동수 변동 감소에 의해서만 발견될 수 있다[1,15]. 심박동수 변동 검사는 ① 환자가 앉은 자세에서 일어나기 시작할 때 심전도 검사를 하거나 ② 1~2분의 깊은 호흡 동안 심전도 검사를 실시하여 심박동수 변동을 계산하는 방법으로 시행할 수 있다[13,15].

심혈관계 자율신경병증이 상당히 진행된 경우에는 안정 시 빈맥(> 100)이 발생하거나 운동 불내성이 생길 수 있다[1,15]. 또한 자세 변동 시 심장 박동수가 적절히 증가하지 않으면서 수축기 혈압 또는 이완기 혈압이 각각 20 mm Hg 이상 또는 10 mm Hg 이상 감소되는 기립성 저혈압이 발생할 수 있다[16].

2) 치료

심혈관계 자율신경병증 환자는 너무 엄격한 혈당관리를 피하여 적정 수준으로 조절해야 하고, 동반된 위험요소의 관리가 매우 중요하며 수술 시 주의를 요한다. 초기 치료는 전반적인 심혈관계 운동기능의 향상을 목적으로 하며 운동요법으로 초기 또는 진행성 심혈관계 자율신경병증의 호전을 기대할 수 있다. 기립성 저혈압은 증상 악화와 관련이 있는 약물(tricyclic anti-depressant [TCA], monoamine oxidase inhibitor, 도파민 촉진제, 이노제 등) 중단, 자세의 변화를 서서히 하고, 더운 날씨에 무리한 외부활동, 기침, 도보 등을 피할 것, 몸에 적합한 탄력붕대나 스타킹의 착용 등으로 대비한다[17,18]. 심한 기립성 저혈압 시 염류코르티코이드인 플루드로코르티손(0.1~0.4 mg/일)과 고염분 섭취를 적용하기도 하나 고혈압과 말초 부종을 악화시킬 수 있어 주의를 요한다[17-19]. 또한 미도드린(midodrine, a peripheral, selective, direct α_1 -adrenoreceptor agonist)을 사용할 수 있다[20]. 빈혈이 동반된 경우, 조혈호르몬(erythropoietin)이 도움이 될 수 있다[19].

2. 위장관 자율신경병증(gastrointestinal autonomic neuropathy)

위장관 자율신경병증은 식도 운동 장애, 위무력증(위 배출 지연), 변비, 설사 및 대변 실금 등의 여러 가지 위장관 기능 장애 증상을 나타내며 위장관 어떤 장기에서도 발생할 수 있다.

위장관 자율신경병증의 유병률에 대한 연구는 대규모 환자를 대상으로 하는 연구보다는 선택된 집단을 위주로 하는 연구가 주된 연구이고, 진단 방법에 따라 결과는 다양하게 보고되고 있다[21]. 유일하게 대규모 환자를 대상으로 한 연구에서는 10년 동안의 누적 발생빈도는 제1형 당뇨병 환자에서 5%로 제2형 당뇨병 환자 1%, 대조군 1%보다 높게 보고되고 있다[22].

위장관 운동 장애는 혈당 관리(예: 인슐린 또는 경구 당뇨병 약제 용량)에 영향을 줄 수 있는데, 음식물의 흡수와 인

술린 및 경구 당뇨병 약제의 약동력학 사이에 불일치를 초래하여 혈당 조절이 힘들어지고 예기치 않은 저혈당 발생의 원인이 될 수 있다[23,24].

1) 증상 및 진단

위장관 운동 장애는 다양한 증상과 징후로 나타날 수 있다. 당뇨병 환자에서 병력 청취를 할 때 조기 포만감, 위장관 팽만, 메스꺼움, 구토, 소화 불량 및 복통 등과 같은 증세를 확인하는 것이 중요하다. 하지만 대부분의 위장관 운동 장애의 증상은 임상적으로 잘 나타나지 않을 수 있으며, 증상 또한 위장 운동 지연의 중증도와 반드시 일치하지는 않으며 위배출 이상과도 관련이 없는 경우가 많다[23,24].

혈당 변동폭이 심한 현상을 보이는 당뇨병 환자는 위장 운동의 변화를 초래할 수 있으며 일부 약물, 특히 아편 유사제, 다른 통증 조절제 및 글루카곤 유사 펩타이드 1 수용체 작용제 등도 이러한 증상이 나타날 수 있다[25,26]. 그러므로 위장관 운동 장애를 진단하기 위해서는 위장 운동에 영향을 줄 수 있는 요소들을 배제한 후 진단해야 한다[27,28]. 위장관 운동 장애를 진단하기 위한 검사를 실시하기 전에 위내시경 등을 통한 위 출구 폐쇄질환 또는 소화성 궤양 질환 유무를 먼저 확인해야 한다. 위장관 운동 장애를 진단하기 위한 가장 좋은 방법은 소화성 고체 음식물 섭취 후 4시간 동안 15분 간격으로 신티그라피를 이용한 위 배출능을 측정해야 하고 검사 전 혈당을 적절하게 잘 조절하여 위양성의 결과를 피하는 것이 중요하다[23].

2) 치료

위마비(gastroparesis)의 치료는 식사요법, 혈당조절, 약물요법과 수술적 요법 등이 있다. 저지방, 저섬유소 식사를 자주, 소량씩 하도록 권고하며 유동식 식사요법이나 경공장루 영양법도 시도할 수 있다. 총 경정맥 영양법은 위장관 영양법이 불가능한 경우에 고려한다[23]. 위장 운동의 변화를 초래할 수 있으며 일부 약물들 특히 아편 유사제, 다른 통증 조절제 및 글루카곤 유사 펩타이드 1 수용체 작용제, dipeptidyl peptidase 4 억제제 등은 피한다[23,29]. 약물요

법에는 메토클로프라마이드, 돔페리돈, 에리스로마이신 등을 사용한다. 비약물적 요법으로 위 전정부에 보툴리눔 독소(botulinum toxin) 주입이나 전기자극을 시도하며 기존 치료에 불응성인 경우 수술적 치료도 고려한다[29].

당뇨병성 장병증(diabetic enteropathy) 중 설사는 로페라마이드(2~4 mg씩 1일 4회), 장운동 항진은 코데인(30 mg씩 1일 4회), 세균 과증식은 항생제, 그리고 항문직장 기능부전은 바이오피드백 등을 고려한다[29].

3. 비뇨 생식기 자율신경병증(genitourinary autonomic neuropathy)

당뇨병성 자율신경병증은 성기능 장애 및 방광 기능 장애를 포함한 비뇨 생식기 장애를 일으킬 수 있다. 남성에서는 당뇨병성 자율신경병증으로 인하여 발기부전 또는 역행성 사정을 유발한다. 발기부전은 당뇨병 환자에서 일반인에 비하여 3배 정도 많이 발생한다[30-32].

1) 발기부전

발기부전은 다양한 원인에 의해 발생하므로 임상 의사는 고혈압, 고지혈증, 비만, 흡연, 심혈관질환, 복용하는 약물 그리고 심인성 요인과 같은 다른 혈관 위험인자도 평가해야 한다[31,32]. 성선 기능 저하를 배제하기 위해 호르몬 검사(황체 형성 호르몬, 테스토스테론, 유리 테스토스테론, 프로락틴)가 필요할 수도 있다[31,32]. 엄격한 혈당 조절은 제1형 당뇨병 남성의 발기부전 발병률을 낮추는 것과 연관성이 높지만 제2형 당뇨병 남성에 대한 증거는 부족하다[33,34]. 혈압 조절 및 고지혈증과 같은 다른 위험인자의 조절은 많은 도움이 될 수 있다[31].

발기부전 치료는 혈당 조절의 최적화 및 금주나 금연 등 생활습관 개선과 함께 발기부전을 유발할 수 있는 약물들(베타차단제, 이뇨제, TCA 등)에 대한 평가가 필요하다[31,32]. 금기가 없다면 일차적으로 phosphodiesterase-5 억제제를 사용한다. 이차적 치료로 주사요법이나 수술을 고려한다. 남성호르몬 부족이 동반되면 보충요법도 고려한다.

정신과적인 상담과 함께 우울증이나 불안 장애 등에 대한 치료가 도움이 되며 비만 환자에서 운동요법 및 체중감소는 발기부전을 호전시킬 수 있다.

2) 하부 요로 증상과 여성의 성기능 장애

하부 요로 증상은 남녀 모두에서 요실금 및 방광 기능 장애(야간 빈뇨, 잦은 배뇨, 배뇨 긴급)로 나타나며 당뇨병성 말초신경병증과 동반되어 나타나는 경우가 많다[35,36]. 여성의 성기능 장애는 당뇨병이 없는 여성에 비해 더 자주 발생하며 성욕 감소, 성교 시 통증 증가, 성적 흥분 감소 등의 증상을 호소한다[36]. 당뇨병 환자에서 재발성 요로 감염, 신우신염, 요실금 등의 증상을 호소하거나 촉진되는 방광의 소견을 보인다면 방광 기능 평가를 해야 한다.

당뇨병성 방광병증 치료는 방광 배출의 호전과 요로감염 증을 예방하는 것이 치료의 목적이다[34,36]. 일정한 시간마다 자발성 배뇨를 하도록 교육과 함께 크레드(Crede's) 법을 병용한다. 베타네크(30 mg씩 1일 3회)이나 독사조신(doxazocin)을 투여할 수 있다. 좀 더 진행된 경우 간헐적인 도관법을 이용하거나, 심한 경우에는 내팔약근의 절제가 필요할 수도 있다.

4. 발한 기능 장애(abnormal sweating)

땀샘 기능 장애로 인하여 건조한 피부, 무한증, 열불내성 등의 증상이 나타난다[37,38]. 미각 발한 장애(gustatory sweating)도 발생할 수 있는데 음식물을 섭취 또는 경우에 따라 음식 냄새에 의해 머리와 목 부위의 과도한 발한의 증상을 보일 수 있다[37,38]. 또한 하지부 원위부 발한 장애(distal anhidrosis)도 발생하는데, 대부분 임상증상은 없지만 이에 대한 보상으로 체간부와 안면부에서 땀이 많아지는 경우도 있다. 하지만 땀샘 기능 장애의 확실한 증상이 있어도 땀샘 기능 장애를 검사하는 것은 현재로서는 권장되지 않는다.

발한 기능 장애 치료는 상체의 발한증과 하체의 무한증이 특징적인 소견으로, 발한증은 식사와 관련이 있는 경우가

많아 매운 음식이나 치즈와 같은 발한 유발 물질을 피하도록 한다[38]. 증상이 심한 경우 glycopyrrolate와 같은 약물을 시도할 수 있다[39].

결론

당뇨병성 자율신경병증은 당뇨병 초기부터 발생하고, 교감신경과 부교감신경 모두를 포함하는 자율신경계에 영향을 주어 자율신경기능 부전이 불현성 또는 다양한 형태의 임상 증상으로 나타날 수 있다. 또한 당뇨병성 자율신경병증은 이환율과 사망률 증가, 삶의 질 감소와 일상생활에 제한을 가져오기 때문에 제1형 당뇨병 환자는 진단 5년 후부터, 제2형 당뇨병 환자는 당뇨병 진단 초기부터 당뇨병성 자율신경병증에 대한 검사를 시행해야 한다. 자율신경기능검사에는 심혈관계 검사인 혈압 및 맥박의 변화를 포함하여, 위 및 장 운동, 비뇨생식계 검사, 땀샘 분비 및 동공수축 반사 등이 있다.

당뇨병성 자율신경병증 치료의 일반 원칙은 다른 합병증의 관리와 마찬가지로 적절한 혈당 조절과 다요소 위험요인의 관리가 필요하며, 다양한 당뇨병성 자율신경병증 증상 완화를 목적으로 다양한 약물치료가 권고되며 이는 환자의 삶의 질을 향상시킬 수 있어 조기 진단과 관리가 필요하다.

REFERENCES

1. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, Stevens M, Kempler P, Hilsted J, Tesfaye S, Low P, Valensi P; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:639-53.
2. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Weigand SD, O'Brien PC, Suarez GA, Dyck PJ. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care* 2004;27:2942-7.

3. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* 2014;37:31-8.
4. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, Martin CL, Albers JW, Feldman EL, Sommer C, Cleary PA, Lachin JM, Herman WH; DCCT/EDIC Research Group. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation* 2009;119:2886-93.
5. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, Ionescu-Tirgoviste C, Nuber A, Pozza G, Ward JD. Prevalence of diabetic neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996;39:1377-84.
6. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003;26:1895-901.
7. Lykke JA, Tarnow L, Parving HH, Hilsted J. A combined abnormality in heart rate variation and QT corrected interval is a strong predictor of cardiovascular death in type 1 diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68:654-9.
8. Lonn EM, Rambihar S, Gao P, Custodis FF, Silwa K, Teo KK, Yusuf S, Böhm M. Heart rate is associated with increased risk of major cardiovascular events, cardiovascular and all-cause death in patients with stable chronic cardiovascular disease: an analysis of ONTARGET/TRANSCEND. *Clin Res Cardiol* 2014;103:149-59.
9. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, Genuth S, Grimm RH, Corson MA, Prineas R; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010;33:1578-84.
10. Astrup AS, Tarnow L, Rossing P, Hansen BV, Hilsted J, Parving HH. Cardiac autonomic neuropathy predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2006;29:334-9.
11. Orlov S, Cherney DZ, Pop-Busui R, Lovblom LE, Ficociello LH, Smiles AM, Warram JH, Krolewski AS, Perkins BA. Cardiac autonomic neuropathy and early progressive renal decline in patients with nonmacroalbuminuric type 1 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1136-44.
12. Wheelock KM, Jaiswal M, Martin CL, Fufaa GD, Weli EJ, Lemley KV, Yee B, Feldman E, Brosius FC 3rd, Knowler WC, Nelson RG, Pop-Busui R. Cardiovascular autonomic neuropathy associates with nephropathy lesions in American Indians with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2016;30:873-9.
13. Ziegler D, Keller J, Maier C, Pannek J; German Diabetes Association. Diabetic neuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014;122:406-15.
14. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-65.
15. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care* 2010;33:434-41.
16. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology.

- Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Neurology* 1996;46:1470.
17. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007;115:387-97.
18. Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 2008;358:615-24.
19. Low PA, Tomalia VA. Orthostatic hypotension: mechanisms, causes, management. *J Clin Neurol* 2015;11:220-6.
20. Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng KN, McElligott MA; Midodrine Study Group. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. *JAMA* 1997;277:1046-51.
21. Bharucha AE. Epidemiology and natural history of gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am* 2015;44:9-19.
22. Choung RS, Locke GR 3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, Talley NJ. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. *Am J Gastroenterol* 2012;107:82-8.
23. Camilleri M. Clinical practice. Diabetic gastroparesis. *N Engl J Med* 2007;356:820-9.
24. Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med* 2001;161:1989-96.
25. Schirra J, Nicolaus M, Roggel R, Katschinski M, Storr M, Woerle HJ, Göke B. Endogenous glucagon-like peptide 1 controls endocrine pancreatic secretion and antro-pyloro-duodenal motility in humans. *Gut* 2006;55:243-51.
26. Murphy DB, Sutton JA, Prescott LF, Murphy MB. Opioid-induced delay in gastric emptying: a peripheral mechanism in humans. *Anesthesiology* 1997;87:765-70.
27. Schvarcz E, Palmér M, Aman J, Lindkvist B, Beckman KW. Hypoglycaemia increases the gastric emptying rate in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1993;10:660-3.
28. Schvarcz E, Palmér M, Aman J, Horowitz M, Stridsberg M, Berne C. Physiological hyperglycemia slows gastric emptying in normal subjects and patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1997;113:60-6.
29. Pop-Busui R, Stevens M. Autonomic neuropathy in diabetes. In: Umpierrez GE; American Diabetes Association, ed. *Therapy for diabetes mellitus and related disorders*. 6th ed. Alexandria: American Diabetes Association; 2014. p834-63.
30. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54-61.
31. Giugliano F, Maiorino M, Bellastella G, Gicchino M, Giugliano D, Esposito K. Determinants of erectile dysfunction in type 2 diabetes. *Int J Impot Res* 2010;22:204-9.
32. Saigal CS, Wessells H, Pace J, Schonlau M, Wilt TJ; Urologic Diseases in America Project. Predictors and prevalence of erectile dysfunction in a racially diverse population. *Arch Intern Med* 2006;166:207-12.
33. Van Den Eeden SK, Sarma AV, Rutledge BN, Cleary PA, Kusek JW, Nyberg LM, McVary KT, Wessells H; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Research Group. Effect of intensive glycemic control and diabetes complications on lower urinary tract symptoms in men with type 1 diabetes: Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study.

- Diabetes Care 2009;32:664-70.
34. Wessells H, Penson DF, Cleary P, Rutledge BN, Lachin JM, NcVary KT, Schade DS, Sarma AV; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive glycemic therapy on erectile function in men with type 1 diabetes. *J Urol* 2011;185:1828-34.
35. Ueda T, Yoshimura N, Yoshida O. Diabetic cystopathy: relationship to autonomic neuropathy detected by sympathetic skin response. *J Urol* 1997;157:580-4.
36. Pontiroli AE, Cortelazzi D, Morabito A. Female sexual dysfunction and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2013;10:1044-51.
37. Smith AG, Lessard M, Reyna S, Doudova M, Singleton JR. The diagnostic utility of Sudoscan for distal symmetric peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications* 2014;28:511-6.
38. Shaw JE, Parker R, Hollis S, Gokal R, Boulton AJ. Gustatory sweating in diabetes mellitus. *Diabet Med* 1996;13:1033-7.
39. Shaw JE, Abbott CA, Tindle K, Hollis S, Boulton AJ. A randomised controlled trial of topical glycopyrrolate, the first specific treatment for diabetic gustatory sweating. *Diabetologia* 1997;40:299-301.