

## Eye Movement Testing Findings in Diabetic: Review

Boomi Quchan Atigh S<sup>1-2</sup>, Heravian J<sup>1-3</sup>, Jafarzadeh S<sup>4</sup>, Azimi A<sup>1-3</sup>

### Abstract

Diabetes is one of the most common metabolic disorders and one of the main public health concerns in the world. Diabetes causes significant central nervous system complications, which results in important functional damages. Small neurological disorders caused by diabetes are not detectable in neurological routine examinations. Eye movement analysis is a good way to diagnose brain lesions, saccadic reflexes testing has become especially useful in detecting the central nervous system pathology. Diabetes can cause disturbances on saccadic and pursuit eye movement, such as decreasing the accuracy and increasing the delay time of saccade movements and reducing the speed of movement of the pursuit. This can show damage to the central nervous system in diabetic patients. Also, asymmetry in saccadic and optokinetic movements in diabetic indicates that diabetes can cause eye movement impairment by damaging the function of brain stem and the cerebellum and basal ganglion cells. These tests could be useful to diagnose early complications of central nervous system diabetes in these patients. The aim of this study was to review studies that have evaluated the effect of diabetes on eye movement. The article shows the results of the articles presented in different data bases such as Google Scholar, Web of Science, PubMed search engines from 1948 to 2016. In this review, quantitative and qualitative peer reviewed evidences with regard to inclusion and exclusion criteria, have been gathered, summarized, discussed and concluded.

**Keywords:** Diabete, Eye movement, Saccade, Pursuit, Nystagmus

Received: 2018.05.26 Accepted: 2018.12.11

### مروری بر نتایج آزمون های حرکات چشم در افراد مبتلا به دیابت

سمیه بومی قوچان عتیق<sup>۱،۲</sup>، جواد هرویانی<sup>۱،۳</sup>، صادق جعفرزاده<sup>۴</sup>، عباس عظیمی<sup>۱،۳</sup>

### چکیده

دیابت یکی از رایج ترین اختلالات متابولیک و یکی از نگرانی های اصلی سلامت عمومی در جهان می باشد دیابت، عوارض زیادی در سیستم عصبی مرکزی ایجاد می کند که آسیب های عملکردی مهمی را نتیجه می دهد اختلالات کوچک نورولوژیک که در اثر دیابت ایجاد می شوند در معاینات نورولوژیکال روتین قابل تشخیص نیستند. آنالیز حرکات چشم یک راه مناسب تشخیص ضایعات مغزی است به خصوص بررسی رفلکس های ساکاد (Saccade) برای شناسایی وجود پاتولوژی سیستم عصبی مرکزی مفید هستند. دیابت می تواند سبب اختلالاتی در حرکات چشم از جمله کاهش دقت و افزایش زمان تاخیر حرکات ساکاد و کاهش سرعت حرکات پرسویت (Pursuit) شود که این می تواند آسیب به سیستم عصبی مرکزی را در بیماران دیابتی نشان دهد همچنین عدم تقارن در حرکات ساکادیک چشم و حرکات اپتوکینتیک در افراد دیابتیک مشخص می کند که دیابت با آسیب به عملکرد پایه مغز و مخچه و سلول های گانگلیون بازال می تواند سبب اختلال حرکات چشم شود این تست ها در تشخیص زودهنگام عوارض دیابت در سیستم عصبی مرکزی این بیماران می توانند مفید باشند. این مقاله نتایج مقالات ارائه شده در پایگاه های داده Google Scholar, Web of science, PubMed از سال ۱۹۴۸ تا ۲۰۱۶ را مورد بررسی، ارزیابی و نقد قرار داده است. شواهد علمی معتبر با توجه به معیارهای ورود و خروج، جمع آوری، بررسی، بحث و نتیجه گیری شده اند. هدف از این مطالعه مروری بر مطالعاتی است که تست های ساکاد و حرکات چشم را در بیماران دیابتی بررسی کرده اند تا با خلاصه و جمع بندی نتایج آن ها بتوانیم به این سوال پاسخ دهیم که آیا اختلالات موجود در حرکات چشم می تواند با مشخصات کلینیکی دیابت ارتباط پیدا کند.

کلمات کلیدی: دیابت، حرکات چشم، ساکاد، پرسویت

نویسنده مسئول: جواد هرویانی، [heraviansj@mums.ac.ir](mailto:heraviansj@mums.ac.ir)، ORCID: 0000-0002-5785-3480

آدرس: مشهد، میدان آزادی، پردیس دانشگاه، دانشکده علوم پیراپزشکی، گروه بینایی سنجی

- ۱- مرکز تحقیقات عیوب انکساری چشم، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
- ۲- کارشناس ارشد گروه اپتومتری، دانشکده علوم پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
- ۳- استاد گروه اپتومتری، دانشکده علوم پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
- ۴- استادیار گروه شنوایی شناسی، دانشکده علوم پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

## مقدمه

چشمی ایجاد کند که ناشی از اختلال در متابولیسم انسولین می باشد. هورمون انسولین در نفووز کولاریزیشن رتین نقش ویژه ای دارد. شکایت های نورولوژیک دیابت موضوع تعداد زیادی از گزارشات اخیر بوده است (۱۵). نوروپاتی دیابتیک می تواند تقریباً هر یک از اعصاب محیطی را درگیر کند و سیستم عصبی مرکزی هم از نظر عملکردی و هم از نظر ساختاری به سیستم عصبی محیطی متصل می شود. در سال های اخیر مدارکی بوده است که نشان می دهد دیابت، عوارض زیادی در سیستم عصبی مرکزی ایجاد می کند که آسیب های عملکردی<sup>۶</sup> مهمی را نتیجه می دهد (۱۶). دیابت خطر بیماری های قلبی عروقی<sup>۷</sup> و مغزی را ۲ تا ۷ برابر افزایش می دهد (۶).

مدارکی وجود دارد که نشان می دهد آسیب عروقی یک فاکتور مهم در ایجاد ضایعات نورولوژیک در افراد دیابتی است (۱۵) و سیستم عصبی مرکزی تحت تاثیر تغییرات عروقی و متابولیک دیابت قرار می گیرد (۱۶) و مطالعات نشان می دهد که تغییرات پاتولوژیک مغزی عروقی، پایه ای برای تظاهرات نورولوژیک در دیابتی ها می باشد (۱۶). از طرفی پارامترهای سیستم حرکتی چشم قسمت های مختلفی از مغز را تحت تاثیر قرار می دهند (۱۷). حرکات چشم در نتیجه ورود داده های حسی به چشم و از آن جا به راه های بینایی تا کورتکس بینایی مغز و کنترل سیستم عصبی مرکزی و در نهایت تحریک فعالیت ماهیچه ها ایجاد می شود بنابراین آسیب حرکات چشم ممکن است به درگیری منطقه ای یا وسیع راه های بینایی یا نواحی مختلف سیستم عصبی مرکزی یا ساختارهای نوروماسکولار اکولوموتور نسبت داده شود (۱۷). تست های زیادی وجود دارد که ممکن است نوروپاتی محیطی را تشخیص دهند، اما وجود و تشخیص ضایعه سیستم عصبی مرکزی هنوز یک مشکل است. تست های نورولوژیکال روتین معمولاً

دیابت یکی از رایج ترین اختلالات متابولیک و یکی از نگرانی های اصلی سلامت عمومی در جهان می باشد (۱). دیابت یک اختلال متابولیک است که با افزایش سطح گلوکز خون مشخص می شود و با فقدان هورمون انسولین پانکراتیک ایجاد می شود (۲). شیوع دیابت بین کشورها و گروه های سنی مختلف متفاوت است (۳-۱). بر طبق اطلاعات جامعه دیابت آمریکا حدود ۵۱ میلیون نفر دیابتی در جهان وجود دارد که ۴/۶٪ از جمعیت جهان را شامل می شوند (۴). شیوع و وقوع دیابت در کشورهای شرقی میانی بالا است و تخمین زده شده است که این کشورها افزایش زیادی در شیوع دیابت تا سال ۲۰۳۰ دارند (۵). در ایران شیوع بالایی از سندرم متابولیک دیابت گزارش شده است (۶-۴٪ در جوانان و ۲۴/۵٪ در سنین ۴۰-۱۲ سال) (۳-۱).

تغییرات متابولیک در دیابت، متابولیسم پروتئین، لیپید و کربوهیدرات را در بدن انسان تغییر می دهد (۶). هورمون انسولین به طور طبیعی بازجذب گلوکز سلولی را تنظیم می کند (۷،۸). بنابراین تغییرات هورمون انسولین در دیابت سبب اختلال در متابولیسم گلوکز و دیگر مواد مولد انرژی در بدن می شود (۷،۸). از نظر کلینیکی دیابت یک بیماری نیست بلکه گروهی از بیماری-ها است که با هایپرگلیسمی مزمن مشخص می شود. عوارض دیابت نتیجه ای از اثر متقابل بین نتایج متابولیک مستقیم و غیر مستقیم نقص انسولین و فاکتورهای ژنتیکی و محیطی است (۹،۱۰). عوارض عمده و طولانی مدت دیابت شامل نفروپاتی<sup>۲</sup>، رتینوپاتی<sup>۳</sup>، آنژیوپاتی<sup>۴</sup> و نوروپاتی<sup>۵</sup> می باشند (۱۱-۱۴). دیابت می تواند چندین عوارض چشمی مانند رتینوپاتی، پاپیلوپاتی<sup>۶</sup>، گلوکوم، کاتاراکت و بیماری های سطحی

<sup>6</sup> Papillopathy

<sup>7</sup> Functional

<sup>8</sup> Cardiovascular

<sup>1</sup> Pancreatic

<sup>2</sup> Nephropathy

<sup>3</sup> Retinopathy

<sup>4</sup> Angiopathy

<sup>5</sup> Neuropathy

## یافته ها

۶۰ مقاله از پایگاه های داده شناسایی شد که بعد از حذف ۲۴ مقاله بر اساس معیارهای ورود و خروج ۳۶ مقاله باقی ماند که از این تعداد ۱۴ مقاله به طور مستقیم و ۲۲ مقاله به طور غیر مستقیم با موضوع حاضر مرتبط بوده و مورد بررسی قرار گرفتند. این مطالعات در سنین مختلفی از کودکی تا سن ۸۴ سالگی بر روی افراد دیابتی وابسته به انسولین و غیر وابسته به انسولین انجام شده است. ۳ مطالعه خلاصه آن ها (۱۸، ۱۹، ۲۰) قابل دسترس بود. که به این دلیل بعضی از اطلاعات آن ها مانند سن بیماران و محل انجام مطالعه مشخص نبود. جدول ۱ خلاصه ای از مشخصات این مطالعات را نشان می دهد. دیابت در مدت طولانی می تواند انواع اختلالات مغزی را نتیجه دهد. تاثیر نقص عملکرد مغز در این بیماران فعالیت های روزانه آن ها را تحت تاثیر قرار می دهد (۱۱). همچنین مطالعات مختلف، موارد غیر طبیعی<sup>۷</sup> را در ساختار مغز شامل آتروفی مغز و کاهش حجم ماده خاکستری مغز<sup>۸</sup>، فیبروز منژ<sup>۹</sup>، آنژیوپاتی<sup>۱۰</sup> و دژنراسیون شدید و پراکنده ماده سفید و خاکستری مغز در هر دو نوع دیابت گزارش کرده اند (۱۱، ۲۱). جدول ۲ نتایج مطالعات مختلف در رابطه با اثر دیابت روی ساختارهای مغز را نشان می دهد (۲۱).

پارامترهای سیستم حرکتی چشم می تواند به طور متفاوتی توسط نواحی مختلف مغز تحت تاثیر قرار بگیرند (۲۲). حرکات سریع چشم به یک سیستم دارای جزئیات از درک حسی، راه هایی که به کورتکس بینایی مغز و سیستم عصبی مرکزی متصل می شود نیاز دارد. راه های آناتومیک که مسئول این حرکات هستند نسبتا شناخته شده اند (۲۳). Gawron و همکاران (۲۴) در مطالعه خود بر روی افراد دیابتی وابسته به انسولین که با استفاده از الکترونیستگموگرافی انجام شد گزارش کردند که تغییرات مهمی در تست حرکات تعقیبی<sup>۱</sup> (نرم دنبال کننده) در افراد دیابتی وجود نداشت. سرعت فاز آهسته نیستگموس در افرادی که کمتر از ۵ سال دیابت داشتند افزایش قابل ملاحظه ای را نشان نداد اما در افرادی که بیشتر از ۵ سال

برای بررسی صحت عملکرد سیستم عصبی انجام می شوند که شامل بررسی و توجه به نحوه راه رفتن، نحوه ایستادن، احساس تعادل، ارزیابی مهارت های حسی و حرکتی، احساس درد، رفلکس ها و وضعیت روانی فرد می باشند. اختلالات کوچک نورولوژیک که در اثر دیابت ایجاد می شوند در این معاینات عصبی روتین قابل تشخیص نیستند. بررسی رفلکس های حرکتی چشم مخصوصا حرکات ساکاد، ابزار قدرتمندی برای شناسایی وجود پاتولوژی سیستم عصبی مرکزی می باشد. مقالات قابل توجهی در این زمینه وجود دارند که حرکات چشم را در افراد دیابتی ارزیابی کرده اند و بررسی و مرور آن ها می تواند در درک اثر دیابت بر روی حرکات چشم و کارایی استفاده از تست های حرکات چشم در تشخیص اولیه آسیب به سیستم عصبی مرکزی در این افراد مفید باشد. هدف این مطالعه مرور و خلاصه و دسته بندی بر نتایج مطالعاتی است که حرکات چشم را در افراد دیابتی مورد ارزیابی قرار داده اند.

## روش بررسی

مطالعه مروری حاضر با جستجوی جامع و با استفاده از کلید واژه های ساکاد<sup>۱</sup>، نیستگموس<sup>۲</sup>، پرسویت<sup>۳</sup>، حرکات چشم<sup>۴</sup> و دیابت<sup>۵</sup> در پایگاه های داده Web of PubMed، Science، Google Scholar انجام شد. کلیه مقالات چاپ شده در زمینه مورد پژوهش از سال ۱۹۴۸ تا ۲۰۱۶ بررسی و مطالعه شدند. همچنین در جستجوی مقالات با کلید واژه های مذکور، مقالات مربوطه و پیشنهادی توسط موتور جستجو برای موضوع مطالعه نیز مورد بررسی و ارزیابی و نتیجه گیری قرار گرفتند سپس شواهد هر یک از مقالات تعیین شدند. معیارهای انتخاب مقالات و مطالعات در رابطه با بررسی حرکات چشم، سیستم عصبی مرکزی، سیستم وستیبولار<sup>۶</sup> و راه های بینایی در افراد دیابتی بودند. معیارهای حذف مقالات عبارت بودند از مطالعات بر روی حیوانات، مقالات فاقد شواهد، مطالعات مربوط به سیستم عصبی شنوایی و یا سیستم عصبی محیطی و دیابت.

7 Abnormalities

8 Reduced Brain Gray Matter

9 Meningeal Fibrosis

1 Angioathy

0

1 Pursuit

1

1 Saccade

2 Nystagmus

3 Pursuit

4 Eye movement

5 Diabete

6 Vestibular System

جدول ۱: مشخصات مطالعات در رابطه با دیابت و حرکات چشم

نویسنده	کشور	نوع دیابت	اندازه نمونه	جنسیت زن/مرد	سن	مدت دیابت	درمان	وسیله اندازه گیری	نتایج
Aantaa et al (۲۶) (۱۹۸۱)	فنلاند	نوع ۱	۲۴	۱۲/۱۲	۲۲-۶۳	۵-۳۴	انسولین	ENG <sup>۱</sup>	اپتو کینتیک نیستاگموس و حرکات پرسویت نرمال بودند. نیستاگموس وابسته به موقعیت و غیر ارادی مشاهده شد.
Hennekes et al (۲۷) (۱۹۸۵)	آلمان	نوع ۱	۴۱	-	۲۷	میانگین=۲۷	--	EOG <sup>۲</sup>	عدم تقارن حرکات ساکاد و کاهش ماکزیمم سرعت حرکات ساکاد
Virtaniemi et al (۱۷) (۱۹۹۳)	فنلاند	نوع ۱	۵۳	۲۷/۲۶	-	۱۱-۲۵	-	وسیله مشابه VNG <sup>۳</sup>	افزایش زمان تاخیر و دقت کمتر حرکات ساکاد، کاهش سرعت ماکزیمم حرکات ساکاد و پرسویت
Allessandrini et al (۲۲) (۱۹۹۹)	ایتالیا	نوع ۱	۲۰	-	۱۷-۳۴	-	کنترل متابولیک پایدار	ENG	افزایش زمان تاخیر حرکات ساکاد
Darlington et al (۷) (۱۹۹۹)	نیوزلند	نوع ۱ نوع ۲	۲۶ ۲۷	-	۲۰-۸۴	-	-	EOG	اینرمالیتی حرکات ساکاد بالابودن میانگین سرعت فاز آهسته اپتو کینتیک نیستاگموس
Gawron et al (۲۴) (۲۰۰۲)	هلند	نوع ۱	۹۵	۴۴/۵۱	۶-۲۸	۵-۲۲	انسولین	ENG	افزایش سرعت فاز آهسته نیستاگموس در افراد با کمتر از ۵ سال سابقه دیابت و کاهش سرعت در افراد با بیشتر از ۵ سال سابقه دیابت
Nicholson et al (۱۹) (۲۰۰۲)	نیوزلند	نوع ۱ نوع ۲	۱۸ ۲۳	۱۱/۷ ۱۴/۹	۴۱-۸۹ ۵۵-۷۶	-	-	EOG	نقص حرکات ساکاد و رفلکس اپتو کینتیک
Klagenberg et al (۶) (۲۰۰۷)	پارانا	نوع ۱	۳۰	۱۷/۱۳	۷-۵۶	-	مستقل از نوع و مدت درمان	VENG <sup>۴</sup>	نیستاگموس وابسته به موقعیت و غیر ارادی، اپتو کینتیک نیستاگموس و حرکات پرسویت نرمال بودند
Al-Rahman et al (۲۸) (۲۰۱۰)	مصر	نوع ۲	۳۰	۱۸/۱۲	۴۰-۵۰	-	دیابت کنترل شده	VNG	سیستم حرکتی چشم نرمال بود
Gawron et al (۲۵) (۲۰۱۱)	هلند	نوع ۱	۵۹	۲۷/۳۲	۷-۳۳	۵-۲۱	انسولین	VNG	۲۵٪ بیماران نیستاگموس غیر ارادی داشتند. مقدار فاز حرکات پرسویت بالا بود و عدم تقارن در اپتو کینتیک و دقت کمتر حرکات ساکاد مشاهده شد.
Ozel et al (۲۹) (۲۰۱۳)	VNG	نوع ۱	۱۰۴	۳۶/۶۸	۳۳-۶۰	۱-۲۴	-	ترکیه	نقایص در حرکات ساکاد در افرادی که بیشتر از ۷ سال دیابت داشتند.

ENG<sup>۱</sup> (Electronystagmography): الکترونیستاگموگرافی، ثبت منحنی تغییرات ایجاد شده در پتانسیل های الکتریکی ناشی از حرکات چشم توسط الکترودها

EOG<sup>۲</sup> (Electrooculography): الکترواکولوگرافی، تکنیک اندازه گیری پتانسیل پایدار قرنیه-شبکیه با ضبط حرکات چشم

VNG<sup>۳</sup> (Videonystagmography): ویدئو نیستاگموگرافی، ثبت حرکات چشم با استفاده از اشعه مادون قرمز در عینک های خاص و آنالیز حرکات با نرم افزار کامپیوتری. VENG<sup>۴</sup> (Vectoelectronystagmography): وکتوالکترونیستاگموگرافی، وسیله ای مشابه الکترونیستاگموگرافی که بیشتر جهت ارزیابی سیستم

وستیبولار به کار می رود.

جدول ۲: مطالعاتی که روابط بین دیابت و حجم مغز را بررسی کرده اند

مطالعه	گروه: تعداد	میانگین سن	طراحی مطالعه	نتایج	موارد مرتبط با فاکتورهای خطر دیابت
Musen et al (۳۰)	T1DM : ۸۲ ۳۶: کنترل	۳۳	مقطعی	کاهش دانسیته ماده خاکستری در نواحی پوسترئور، تمپورال و مخچه	کاهش دانسیته ماده خاکستری با کنترل ضعیف قند خون و فرکانس بالاتر هایپوگلیسمی شدید همراه شده
Hughes et al (۳۱)	T1DM : ۱۰۴ ۱۵۱: کنترل	۴۹	مقطعی	کاهش حجم ماده خاکستری در لوب فرونتال	همراهی بین متغیرهای همراه با دیابت و کاهش حجم ماده خاکستری
Wessels et al (۳۲)	DR : ۱۳ T1DM ۱۸ NDR ۲۱: کنترل	۴۲	مقطعی	کاهش دانسیته ماده خاکستری در چین سینوسی مغز فرونتال تحتانی راست و لوب اکسیپیتال راست	کاهش دانسیته ماده خاکستری در بیماران با رتینوپاتی دیابتیک
Hershey et al (۳۳)	T1DM : ۹۵ ۴۹: کنترل	۱۲	مقطعی	تفاوتی در حجم هیپوکامپوس بین گروه ها نبود	همراهی در معرض قرار گرفتن بیشتر با هایپوگلیسمی شدید با حجم بزرگتر هیپوکامپوس
Moram et al (۳۴)	T2DM : ۳۵۰ ۳۶۳: کنترل	۶۷	مقطعی	کاهش حجم ماده خاکستری در نواحی هیپوکامپوس، فرونتال و تمپورال	مقاومت انسولین همراه شده با آتروفی آمیگدالار در گروه کنترل
Den Heijer et al (۳۵)	T2DM : ۴۱ ۴۶۵: کنترل	۷۷	مقطعی	کاهش حجم کوچکتر هیپوکامپوس	کاهش ماده خاکستری کورتیکال بیشتر در لوب تمپورال
Brundel et al (۳۶)	T2DM : ۵۶ ۳۰: کنترل	۷۰	مقطعی	افزایش آتروفی کورتیکال و ساب کورتیکال	کاهش ماده خاکستری کورتیکال
Mauschot et al (۳۷)	T2DM : ۱۲۲ ۵۶: کنترل	۷۵	طولی	افزایش آتروفی کورتیکال و ساب کورتیکال	رتینوپاتی همراه با آتروفی بیشتر کورتیکال
Van Elderen et al (۳۸)	T2DM : ۸۹ ۴۳۸: کنترل	۷۵	طولی	کاهش حجم مغز در پایه مغز با افزایش میزان از دست دادن حجم در طول فالوآپ	درمان سریع سطح گلوکز و انسولین همراه با میزان از دست دادن حجم مغز
De Bresser et al (۳۹)	T2DM : ۵۵ ۲۸: کنترل	۶۶	طولی	کاهش حجم مغز با افزایش بیشتر در حجم و نتریکولار جانبی	افزایش سن و فشار خون همراه شده با پیشرفت بیشتر آتروفی مغز

T1DM: Type 1 Diabetes Mellitus) دیابت نوع ۱: در این نوع دیابت بدن قادر به تولید انسولین کافی نمی باشد.

T1DM: Type 2 Diabetes Mellitus) دیابت نوع ۲: نوعی اختلال در سوخت و ساز بدن که با بالا بودن گلوکز خون در شرایط مقاومت به انسولین و کمبود نسبی انسولین شناسایی می شود

فنلاند نیز بیان شده است که از ۲۴ بیمار دیابتی وابسته به انسولین ۷ بیمار نیستاگموس غیر ارادی و وابسته به موقعیت را نشان دادند که میانگین سن آن ها ۳۶ سال بود و به مدت ۶ تا ۱۷ سال دیابت داشتند و بقیه، نتایج الکترونیستاگموگرافی نرمال داشتند (۲۶). در حالی که در مطالعه Klagenberg و همکاران (۶) عنوان شده است که در بیماران با همین نوع دیابت نتایج تست های نیستاگموس وابسته به موقعیت و نیستاگوس غیر ارادی و

دیابت داشتند کاهش قابل توجهی در سرعت فاز آهسته مشاهده شد. آن ها بیان کردند که نیستاگموس غیر ارادی با چشم باز و بسته تغییرات زیادی را در افراد دیابتی نشان داد در حالی که این تغییرات در نیستاگموس وابسته به موقعیت وجود نداشتند (۲۴). اما در مطالعه دیگری که در آن حرکات چشم را با ویدئو نیستاگموگرافی بررسی کردند مشاهده شد که تنها ۲۵ درصد از بیماران، نیستاگموس غیر ارادی با چشم های باز داشتند (۲۵) در مطالعه دیگر در

<sup>1</sup> Nystagmus

ارتباط بودند (۲۷) این حرکات غیر طبیعی ساکاد معمولاً می تواند با ضایعات پایه مغز و مخچه همراه باشد (۲۷،۴۲) بیماران دیابتی وابسته به انسولین زمان تاخیر طولانی تر و دقت کمتر در حرکات ساکاد را نشان دادند (۱۷،۲۵) که این ساکادهای ابرنرمال اغلب از نوع هایپومتريک<sup>۵</sup> بودند (۱۷) ساکاد های هایپومتريک چند استپی دوطرفه<sup>۶</sup> ممکن است با بیماری سیستم مخچه ای یا گانگلیون بازال یا مغزی دو طرفه<sup>۷</sup> همراه باشد (۴۳) Gawron و همکاران (۲۵) عنوان کردند که میزان دقت حرکات ساکاد با مدت دیابت ارتباط دارد اما با روش درمان ارتباطی ندارد (۲۵) دقت کمتر در حرکات ساکاد در اختلالات مخچه یا اختلالات گانگلیون بازال<sup>۸</sup> مشاهده شده است (۱۷). در دو مطالعه دیگر هم در بیماران دیابتی غیر وابسته به انسولین کاهش توانایی انجام حرکات ساکاد گزارش شده است (۱۹،۲۹) و زمان تاخیر خیلی طولانی حرکات ساکاد در این بیماران تایید شده است (۲۹) Alessandrini و همکاران (۲۲) در مطالعه خود دریافتند که زمان تاخیر حرکات چشم در بیماران دیابتی غیر وابسته به انسولین طولانی تر بود در حالی که سرعت و دقت حرکات چشم این بیماران مشابه افراد نرمال بود (۲۲) که این افزایش زمان تاخیر در بیماران با ضایعات سوپراتنتوریال<sup>۸</sup> و یا در اختلالات کورتکس فرونتال بینایی مشاهده شده است (۲۰،۲۲) همچنین گزارش های مطالعات نشان می دهد که این طولانی بودن زمان واکنش حرکات ساکادی در بیماران دیابتی می تواند آسیب گسترده یا منطقه ای راه های بینایی یا نواحی مختلف سیستم عصبی مرکزی یا ساختارهای نوروماسکولار حرکتی چشم را توضیح دهد. به هر حال افزایش زمان تاخیر ممکن است در موارد کاهش سرعت انتقال راه های عصبی مرکزی و همچنین در وجود راه های بینایی آسیب دیده پیدا می شود (۲۲). در کنار این مطالعات که آسیب حرکات چشم را در افراد دیابتی نشان می دهند سه مطالعه بر روی افراد دیابتی غیر وابسته به انسولین وجود دارند که نتایج آن ها نشان می دهد سیستم حرکتی چشم در این بیماران نرمال بوده و هیچگونه حرکات غیر طبیعی مشاهده نشده است (۶،۲۸،۴۴). در هیچ کدام از این مطالعات در رابطه

اپتوکینتیک نیستاگموس<sup>۱</sup> در محدوده نرمال بودند (۶). در مطالعه ای در نیوزلند نیز بیان شده است که در بیماران دیابت وابسته به انسولین میانگین سرعت فاز آهسته اپتوکینتیک نیستاگموس به میزان زیادی بالاتر از افراد نرمال بود و در کل تفاوت زیادی در سرعت فاز آهسته اپتوکینتیک در بیماران دیابتی نسبت به گروه کنترل وجود داشت، همچنین گزارش کرده اند که عدم تقارن در اپتوکینتیک ها به میزان زیادی در بیماران دیابتی بیشتر بود اما نتایج از نظر آماری معنادار نبودند ( $p > 0.05$ ) (۷) در حالی که Aantaa و همکارش (۲۶) گزارش کردند که اپتوکینتیک نیستاگموس و حرکات پرسویت در بیماران دیابتی وابسته به انسولین نرمال بودند. اما در مطالعه ای در فنلاند عنوان شده است که ماکزیمم سرعت حرکات پرسویت به میزان زیادی در بیماران دیابتی کاهش یافته بود (۱۷). همچنین Gawron و همکاران (۲۵) دریافتند که مقدار ارزشی فاز حرکات پرسویت در بیماران دیابتی بالاتر بود و عدم تقارن اپتوکینتیک در این بیماران به وضوح دیده می شد. در هر دو مطالعه حرکات غیر طبیعی پرسویت با مدت زمان ابتلا به دیابت ارتباط داشت (۱۷،۲۵). این کاهش در سرعت ماکزیمم حرکات پرسویت در اختلالات مختلف سیستم عصبی مرکزی دیده شده است و بیشترین کاهش را افراد با اختلال پایه مغز و مخچه داشتند (۴۰). نقص در رفلکس وستیبولواکولار<sup>۲</sup> حرکات ساکاد و عملکرد رفلکس اپتوکینتیک در هر دو نوع دیابت در مطالعه Nicholson گزارش شده است (۱۹).

مطالعات نشان داده اند که ماکزیمم سرعت حرکات ساکاد در افراد دیابتی نوع یک کاهش یافته بود (۱۷، ۲۷)، عدم تقارن حرکات ساکاد نیز در این بیماران مشاهده شده است (۲۷) با توجه به انتهای حرکات ساکاد چشم، مشخص شده است که در بیماران دیابتی، عدم تقارن بین هر دو چشم (کمتر یا مساوی ۳۵ ms) خیلی بیشتر از افراد نرمال در همان سن می باشد (کمتر یا مساوی ۱۰ ms) (۲۷،۴۱) که این عدم تقارن ارتباط زیادی با غلظت HbA<sub>1c</sub><sup>۳</sup> در خون داشت. همچنین مدت دیابت، آنژیوپاتی، نوروپاتی، سطح قند خون و رتینوپاتی با عدم تقارن حرکات ساکاد در

<sup>5</sup> Bilateral multi-step saccadic refixation

<sup>6</sup> Bilateral cerebral

<sup>7</sup> Basal ganglia

<sup>8</sup> Supratentorial

<sup>1</sup> Optokinetic nystagmus

<sup>2</sup> Vestibulocular

<sup>3</sup> The Concentration of Glycosylized Hemoglobin

<sup>4</sup> Hypometric

موقعیت یابی ضایعات در مغز بهتر هستند اما این تکنیک ها گران تر هستند اما تست های حرکات چشم کاملا غیر تهاجمی هستند و بدون در معرض قرار گرفتن اشعه یونیزاسیون انجام می شوند (۴۵). دقت کمتر و افزایش زمان تاخیر حرکات ساکاد در افراد دیابتی دیده شده است همچنین سرعت حرکات پرسویت در این بیماران کمتر بوده است. عدم تقارن در حرکات ساکاد و در حرکات اپتوکینتیک به میزان زیادی در بیماران دیابتی مشاهده شده است.

همان طور که می دانیم سیگنال های فرمان استپ<sup>۳</sup> و پالس<sup>۴</sup> در حرکات ساکاد از دستگاه پرنوکلئار پایه مغز سرچشمه می گیرد که به عنوان تولید کننده پالس عصبی<sup>۵</sup> و ایجاد کننده عصبی<sup>۶</sup> در نظر گرفته می شوند. پالس، دستگاه ماهیچه خارج چشمی را به خدمت می گیرد و فرمان استپ، سطح مناسبی از عصب گیری را نیاز دارد تا چشم ها را در موقعیت جدیدشان برخلاف نیروی الاستیک اربیتال نگه دارد (۴۳). هر نوع اختلال در پایه مغز می تواند سبب آسیب به فرمان های استپ و پالس شود. ساکادهای طولانی مدت ممکن است نتیجه ای از یک پالس ابرنرمال باشند. افزایش زمان تاخیر<sup>۷</sup> ساکاد، ابرنرمالیتی های کلینیکی دیگر از سیستم ساکاد را ارائه می دهد که علت رایج آن نقص عملکرد گانگلیون نازال یا مغزی<sup>۸</sup> است. نقص پیام ایجادکننده عصبی هم در انواع اختلالات سیستم عصبی مرکزی و بیماری های مخچه دیده می شود (۴۳). عملکرد مخچه در ۱- خاموشی فیکسیشن حرکات وستیبولوژیک چشم ۲- تولید پرسویت نرمال ۳- فرکانس امپلیتود ساکاد ۴- انعطاف پذیری رفلکس وستیبولار ۵- اصلاح ساکاد نادرست<sup>۹</sup> چشمی ۶- نگهداری نگاه اکسنتریک مشخص شده است. مخچه مسیر نادرست ساکادیک را اصلاح می کند (۷، ۲۵، ۲۶، ۴۶). بنابراین حرکات ساکاد غیر طبیعی می تواند نشانه آسیب گانگلیون بازال، مخچه و اختلالات پایه مغز باشد. زمان تاخیر حرکات چشم وابسته به عملکرد نواحی بالاتر از پایه مغز هستند (۱۱، ۲۲) و ممکن است در موارد کاهش سرعت انتقال راه های عصبی مرکزی و در وجود راه های بینایی آسیب دیده،

حرکات غیر طبیعی چشم افراد مبتلا به دیابت و جنسیت مطلبی گزارش نشده بود.

### بحث و نتیجه گیری

هدف از این مطالعه مروری این بود که نتایج قابل دسترس و مرتبط با اثر دیابت بر روی حرکات چشم را جمع آوری و دسته بندی کرده و میزان تاثیر این بیماری را در اختلالات حرکات چشم شناسایی نماییم. اگر چه مطالعات کمی در این رابطه انجام شده است اما نتایج نشان می دهند که دیابت می تواند سبب نقص در حرکات ساکاد، پرسویت، نیستاگموس شود.

دیابت مخصوصا در مراحل پیشرفته، سیستم عصبی را تحت تاثیر قرار می دهد (۲۷) و در مقایسه با عوارض در سیستم عصبی محیطی، عوارض دیابت در سیستم عصبی مرکزی نسبتا دقیق تر است. تظاهرات اختلالات مغزی دیابت در سطح نوروشیمیایی، الکتروفیزیولوژیکال، ساختمانی و عصبی- رفتاری تعیین شده است (۱۱) تغییرات میکرو آنژیوپاتیک<sup>۱</sup> مهم ترین یافته ها در مطالعات آسیب شناسی سیستم عصبی مرکزی در افراد دیابتیک هستند. و تغییرات پاتولوژیک مغزی عروقی<sup>۲</sup> پایه ای برای تظاهرات نورولوژیک در دیابتی ها را تشکیل می دهد. پارامترهای حرکات چشم می تواند به طور متفاوتی به وسیله نواحی مختلف مغز تحت تاثیر قرار بگیرد. به عنوان مثال حرکات ساکاد، چندین ناحیه در کورتکس مغزی، مخچه و پایه مغز را درگیر می کند. به طور رایج این تئوری پذیرفته شده است که کورتکس بینایی فرونتال، ساکادها را کنترل می کند و کورتکس اکسی پیتال، مسئول کنترل حرکات پرسویت می باشد (۱۷). نوروپاتی یکی از عوارض شناخته شده دیابت است (۷)، بعضی از بیماران دیابتی ممکن است دژنراسیون سیستم عصبی مرکزی یا نوروپاتی مرکزی را بروز دهند (۷). تست های زیادی برای تشخیص نوروپاتی محیطی وجود دارد اما تشخیص ضایعه سیستم عصبی مرکزی در یک معاینه روتین و معمولی مشکل است (۲۵). آنالیز حرکات چشم یک راه مناسب تشخیص ضایعات مغزی است (۲۷). اگرچه روش های تصویربرداری در

<sup>6</sup> Neural Integrator

<sup>7</sup> Latency

<sup>8</sup> Cerebral or Nasal Ganglion Dysfunction

<sup>9</sup> Dysmetria

<sup>1</sup> Microangiopathic

<sup>2</sup> Pathologic Cerebrovascular

<sup>3</sup> Step

<sup>4</sup> Pulse

<sup>5</sup> Pulse Generator

به تست های دیگر مانند تست های شنوایی شناسی است اما به هر حال این یافته کاهش در ماکزیمم سرعت حرکات پرسویت در افراد دیابتی می تواند پایه ای از بسیاری از اختلالات در سیستم عصبی مرکزی را توضیح دهد.

با این که مطالعات با ابزارهای متفاوت مانند الکترونیستاستاگموگرافی، الکترواکولوگرافی و ویدئو نیستاستاگموگرافی و در سنین متفاوت انجام شده است اما اکثر آن ها دریافتند که حرکات غیر طبیعی چشم در افراد دیابتی به خصوص در حرکات ساکاد مشهود است و بنابراین می توان نتیجه گرفت که ارزیابی حرکات ساکاد، اطلاعات مهم و قابل اعتمادی را در رابطه با عملکرد سیستم عصبی مرکزی در اختیار ما قرار می دهد و یک ابزار کمک کننده در تخمین شرایط بیماران دیابتیک می باشد بنابراین آن می تواند در طراحی برنامه درمانی و کنترل نتایج درمان مفید باشد. از آن جا که حرکات چشم غیر طبیعی با مدت دیابت ارتباط زیادی داشتند به طوری که مطالعاتی که حرکات چشم را نرمال گزارش کردند بر روی بیماران دیابتی غیر وابسته به انسولین انجام شده است و این نشان می دهد که دیابت اگر به مدت طولانی در بیماری وجود داشته باشد با آسیب به عملکرد مغز می تواند پاسخ های بینایی - حرکتی را تحت تاثیر قرار دهد و در نتیجه آنالیز تست حرکات چشم مخصوصا تست حرکات ساکاد در تشخیص علائم اولیه بیماری سیستم عصبی مرکزی در این بیماران می تواند مفید می باشند. البته برای درک دقیق این که چه مدت دیابت و چه میزان از سطح قند خون می تواند سبب شروع آسیب به سیستم عصبی مرکزی و حرکات چشم شود نیاز به تحقیقات وسیع تر و دقیق تر می باشد.

### سپاسگزاری

بدینوسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد به خاطر حمایت های مالی و در اختیار گذاشتن امکانات در جهت سهولت انجام این مطالعه تشکر و قدر دانی می گردد.

دیده شود (۴۷). به هر حال مشخص نیست که آیا این افزایش به خاطر آسیب سیستم آوران یا وایران است. صحت عملکرد سیستم بینایی آوران می تواند به وسیله ثبت VEP ارزیابی شود، افزایش زمان تاخیر در تست VEP، عملکرد آسیب دیده راه های بینایی را در فقدان رتینوپاتی و با وجود حدت بینایی نرمال نشان می دهد.

همان طور که می دانیم VEP پاسخ کورتیکال و نواحی بینایی ساب کورتیکال به محرک بینایی است بنابراین این نقص در افراد دیابتی به درگیری پراکنده عصبی نسبت داده می شود (۲۲). ماکزیمم سرعت ساکاد نقش کمی در تقارن این حرکات دارد اگر چه تاخیر یک چشم همراه با کاهش سرعت ماکزیمم ساکاد است کاهش یک طرفه سرعت به طور مشخصی در مدت ساکاد نمایان می شود. تحقیقات نشان داده اند که این نقص در ارتباط با یک یا چند ضایعه مجزا در مغز است. هیچ ضایعه فوکالی نمی تواند سبب حرکت آهسته یک چشم شود (۴۷،۴۹). هر ضایعه مرکزی ممکن است کاهش در سرعت حرکات ساکادیک در هر دو چشم و یا غالبا اداکشن تاخیری (فلج اینترانوکلئار) ایجاد کند (۲۷). از آن جایی که ضایعات مرکزی در این آسیب خیلی بعید هستند مکانیسم اساسی باید بروز یک تاخیر کلی در مکانیسم فیزیولوژیکال باشد که به طور ضعیفی دو چشم را با هم در طول یک فاز حرکت ساکاد هماهنگ می کند. بنابراین ممکن است یک مکانیسم عصبی کلی نسبت به یک مکانیسم فوکال در گیر باشد و این مطلب با این حقیقت همخوانی دارد که تاخیر یک چشم با پارامترهای بیوشیمیایی مانند غلظت HbA<sub>1c</sub> در خون ارتباط تنگاتنگی دارد (۲۷). همچنین همان طور که می دانیم مخچه نقش بحرانی در تقارن و همزمانی حرکات ساکاد همراه با کورتکس تمپورال دارد (۲۵) و عدم تقارن در حرکات ساکاد و اپتوکنیتیک در بیماران دیابتی نشان دهنده آسیب و اختلال عملکرد مخچه در این بیماران می باشد. اگرچه در مطالعه Virtaniemi و همکاران (۱۷) بین ماکزیمم حرکات پرسویت و مدت دیابت همراهی دیده شده است اما کنترل متابولیک و عروق کوچک آسیب دیده این همراهی را با حرکات چشم نشان ندادند (۱۷) و این همراهی ضعیف بین حرکات چشم و پارامترهای دیابتیک به خاطر حساسیت کمتر تست های حرکات چشم نسبت

<sup>1</sup> Audiological



## منابع

1. Pourabbasi A, Tehrani-Doost M, Ebrahimi Qavam S, Larijani B. Evaluation of the correlation between type 1 diabetes and cognitive function in children and adolescents, and comparison of this correlation with structural changes in the central nervous system: a study protocol. *BMJ Open* 2016; 6(4): e007917.
2. Bhardwaj S, Sandhu S, Sharma P, Kaur G. Impact of diabetes on CNS: role of signal transduction cascade. *Brain Res Bull* 1999; 49(3): 155-62.
3. Katibeh M, Hosseini S, Soleimanizad R, Manaviat M, et al. Prevalence and risk factors of diabetes mellitus in a central district in Islamic Republic of Iran: a population-based study on adults aged 40-80 years. *East Mediterr Health J* 2015; 21(6): 412-9.
4. Hess BJM. Vestibular Signals in Self-Orientation and Eye Movement Control. *News Physiol Sci* 2001; 16(5): 234-38.
5. Khalilzadeh S, Afkhami-Ardekani M, Afrand M. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult Zoroastrians in Yazd, Iran: a cross-sectional study. *Electronic physician* 2015; 7(1): 998-1004.
6. Klagenberg KF, Zeigelboim BS, Jurkiewicz AL, Martins-Bassett J. Vestibulocochlear manifestations in patients with type I diabetes mellitus. *Brazilian journal of otorhinolaryngology* 2007; 73(3): 353-8.
7. Darlington CL, Erasmus J, Nicholson M, King J, Smith PF. Comparison of visual±vestibular interaction in insulin-dependent and non-insulindependent diabetes mellitus. *Neuroreport* 2000; 11(3): 487-90.
8. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care* 2004; 27(5): 1047-53.
9. Greene D, Lattimer S, Sima A. Sorbitol, phosphoinositides, and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1987; 316(10): 599-606.
10. Strowig S, Raskin P. Glycemic control and diabetic complications. *Diabetes Care* 1992; 15(9): 1126-40.
11. Biessels GJ, Kappelle AC, Bravenboer B, Erkelens DW, et al. Cerebral function in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1994; 37(7): 643-50.
12. Brown M, Ashbury A. Diabetic neuropathy. *Ann Neuro1* 1984; 15(1): 2-12.
13. Niakan E, Harati Y, Comstock J. Diabetic autonomic neuropathy. *Metabolism* 1986; 35(3): 224-34.
14. Vinik A, Holland M, Le Beau J, Liuzzi F, et al. Diabetic neuropathies. *Diabetes Care* 1992; 15(12): 1926-75.
15. Edwin A, Weinstein EA, Dolger H. External ocular muscle palseis occurring in diabetes mellitus Downloaded. *Arch NeurPsych* 1948;60(6):597-603.
16. Selvarajah D, Tesfaye S. Central nervous system involvement in diabetes mellitus. *Current Diabetes Reports* 2006; 6(6): 431-8.
17. Virtaniemi J, Laakso M, Nuutinen J, Karjalainen S, et al. Voluntary Eye Movement Tests in Patients with Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Acta Otolaryngol* 1993; 113(2): 123-7.
18. Hirschberg M, Hofferberth B, Husstedt I, Zunkeler B. Oculomotor findings in patients suffering from diabetes mellitus. . Paper presented at the 15th NES congress March 17th-20th, 1988, Bad Kissingen, Germany. 1988.
19. Nicholson M, King J, Smith P, Darlington C. Vestibuloocular, optokinetic and postural function in diabetes mellitus. *Neuroreport* 2002; 13(1): 153-7.
20. Alessandrini M, Bruno E, Parisi V, Uccioli L, et al. Saccadic eye movement and visual pathways function in diabetic patients. *An Otorrinolaringol Ibero Am* 2001; 28(3): 269-80.
21. Moheet A, Mangia S, Elizabeth R, Seaquist. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Ann NY Acad Sci* 2015; 1353: 60-71.
22. Alessandrini M, Parisi V, Bruno E, Giacomini PG. Impaired saccadic eye movement in diabetic patients: the relationship with visual pathways

- function. *Documenta Ophthalmologica* 1999; 99(1): 11-20.
23. Konrad HR. Clinical application of saccade-reflex testing in man. *The Laryngoscope* 1991; 101(12 Pt 1): 1293-302.
  24. Gawron W, Pospiech L, Orendorz-Fraczkowska K, Noczynska A. Are there any disturbances in vestibular organ of children and young adults with Type I diabetes? *Diabetologia* 2002; 45(5): 728-34.
  25. Gawron W, Wikiera B, Kozirowska-Gawron E, Budrewicz S, et al. Quantitative evaluation of visual-oculomotor and vestibulo-oculomotor reflexes in patients with type 1 diabetes related to the chosen parameters characterizing diabetes. *Adv Clin Exp Med* 2011; 20(2): 177-82.
  26. Aantaa E, Lehtonen A. Electronystagmographic Findings in Insulin-Dependent Diabetics. *Acta Otolaryngol* 1981; 91(1): 15-8.
  27. Hennekes R, Pillunat L. Asynchronism of saccadic eye movement in young diabetics as related to HbA1c. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 1985; 223(1): 50-2.
  28. Abd Al-Rahman M, Abdelhamid AW, Atea M. Value of Head Shake Sensory Organization Test (HS-SOT) in Detecting Subclinical Vestibular Disorders in Type 2 Diabetic Patients. *Int Adv Otol* 2010; 6(2): 245-51.
  29. Özel H, Özkiriş M, Gence Z, Saydam I. Audiovestibular functions in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Oto-Laryngologica* 2014; 134(1): 51-7.
  30. Musen, G., I. Lyoo, C. Sparks, *et al.* Effects of type 1 diabetes on gray matter density as measured by voxel-based morphometry. *Diabetes* 2006; 55(2): 326-333.
  31. Hughes, T.M., C.M. Ryan, H.J. Aizenstein, et al. Frontal gray matter atrophy in middle aged adults with type 1 diabetes is independent of cardiovascular risk factors and diabetes complications. *J. Diab. Compl.* 2013; 27(6): 558-564.
  32. Wessels, A.M., S. Simsek, P.L. Remijnse, et al. Voxelbased morphometry demonstrates reduced greymatter density on brain MRI in patients with diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2006; 49(10): 2474-2480.
  33. Hershey, T., D. Perantie, J. Wu, et al. Hippocampal volumes in youth with type 1 diabetes. *Diabetes* 2010; 59(1): 236-241.
  34. Moran, C., T.G. Phan, J. Chen, et al. Brain atrophy in type 2 diabetes regional distribution and influence on cognition. *Diab. Care* 2013; 36(12): 4036-4042.
  35. den Heijer, T., S.E. Vermeer, E.J. van Dijk, et al. Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia* 2003; 46(12): 1604-1610.
  36. Brundel, M., M. van den Heuvel, J. de Bresser, et al. Cerebral cortical thickness in patients with type 2 diabetes. *J. Neurol. Sci.* 2010; 299(1-2): 126-130.
  37. Manschot, S.M., A.M.A. Brands, J. van der Grond, et al. Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2006; 55(4): 1106-1113.
  38. van Elderen, S.G.C., A. de Roos, A.J.M. de Craen, et al. Progression of brain atrophy and cognitive decline in diabetes mellitus: a 3-year follow-up. *Neurology* 2010; 75(11): 997.
  39. de Bresser J., A.M. Tiehuis, E. van den Berg, et al. Progression of cerebral atrophy and white matter hyperintensities in patients with type 2 diabetes. *Diab. Care* 2010; 33:1309-1314.
  40. Biessels GJ, Kappelle AC, Bravenboer B, Erkelens DW, et al. Cerebral function in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1994; 37(7): 643-50.
  41. Biurrun Oa, Ferrer JPb, Lorente Ja, de España Ra, Gomis Rb, Traserra Ja. Asymptomatic Electronystagmographic Abnormalities in Patients with Type I Diabetes mellitus. *ORL* 1991; 53(6): 335-8.
  42. Sailer U, Eqqert T, Straube A. Impaired temporal prediction and eye-hand coordination in patients with cerebellar lesions. *Behav Brain Res* 2005; 5: 72-87.

43. Spector R, Troost B. The Ocular Motor System. *Ann Neurol* 1981; 9(6): 517-25.
44. Di Nardo W, Ghirlanda G, Cercone S, Pitocco D, et al. The use of dynamic posturography to detect neurosensorial disorder in IDDM without clinical neuropathy. *J Diabetes Complications* 1999; 13(2): 79-85.
45. Horst R, Konrad MD. Clinical application of saccade-reflex testing in man. *Laryngoscope* 1991; 101(12): 1293-1302.
46. Agrawal Y, Carey JP, Della Santina CC, Schubert MC, et al. Diabetes, vestibular dysfunction, and falls: analyses from the national health and nutrition examination survey. *Otology & Neurotology* 2010; 31(9): 1445-50.
47. Briggel M. Saccadic latency as a measure of afferent visual conduction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29(8): 1331-3.
48. Hamann K. Verlangsamte Sakkaden bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen. *Ophthalmologica* 1979; 178(6): 357-64.
49. Troost B, Daroff R. The ocular motor defects in supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1977; 2(5): 397-403.