

Bệnh thần kinh ngoại biên do đái tháo đường

PGS.TS Cao Phi Phong

Tháng 2/2021

Diabetic Peripheral Neuropathy

Where are we now?

Diabetic peripheral neuropathy



Định nghĩa

Sự hiện diện triệu chứng rối loạn chức năng TK ngoại biên ở BN đái tháo đường **sau khi loại trừ các nguyên nhân khác**

Trên 50% BN đái tháo đường type 1 và type 2 có bệnh lý thần kinh ngoại biên

Chủ yếu bệnh nhân trên 50 tuổi



Khởi đầu rối loạn chức năng thần kinh khu trú ở bàn chân



Diabetic Peripheral Neuropathy

Trên 50% bn đau tk vô căn có pre-DM.
Cần tầm soát pre-DM

**Nghi ngờ
trường hợp**

- 1- Type 1 DM of more than five years' duration
- 2- All patients with Type 2 DM
- 3- Patients with "idiopathic" painful neuropathy ;
Screen for Pre-DM
(up to 50% of such patients have pre-DM compared
with 14 % of the general population)

Thống kê: 70% BN đái tháo đường mất cảm giác, 25% loét bàn chân



≈70% of diabetics will lose sensation in their feet

Peripheral sensory neuropathy is the leading factor to diabetic foot ulcerations



Approximately 25% of diabetics will develop a foot ulcer

More than half of all foot ulcers will become infected, requiring hospitalization and 1 in 5 will require an amputation



After a major amputation, 30% of patients will have their other limb amputated within 3 years

5-year mortality rate after limb amputation is reported as high as 74%, when compared to cancer- it is greater than colorectal, breast, and prostate cancer

75% bệnh nhân đoạn chi (amputations) có thể phòng ngừa



More shocking is the fact that 75% of amputations are preventable



The estimated annual cost to treat diabetes related chronic complications such as DPN is \$58 Billion (US).



DPN is the most common type of neuropathy

Phân loại

I. Symmetric Polyneuropathies:

- Liên hệ thiếu hụt cố định:

- Distal sensory polyneuropathy (DSPN)*

- Biến thể:

- acute, severe DSPN in early onset diabetes*

- pseudosyringomyelic neuropathy*

- pseudotabetic neuropathy*

- Autonomic neuropathy

- Triệu chứng từng đợt:

- Diabetic neuropathic cachexia (DNC)*

- Hyperglycemic neuropathy*

- Treatment-induced diabetic neuropathy*

GENERALIZED SYMMETRICAL POLYNEUROPATHIES

Distal sensory or sensorimotor polyneuropathy

Small-fiber neuropathy

Autonomic neuropathy

Large-fiber sensory neuropathy

II. Asymmetric/Focal and Multifocal Diabetic Neuropathies:

- *Diabetic lumbosacral radiculoplexopathy (DLSRP; Bruns-Garland syndrome; diabetic amyotrophy; proximal diabetic neuropathy)*
- *Truncal neuropathies (thoracic radiculopathy)*
- *Cranial neuropathies*
- *Limb mononeuropathies*

FOCAL AND ASYMMETRICAL NEUROPATHIES

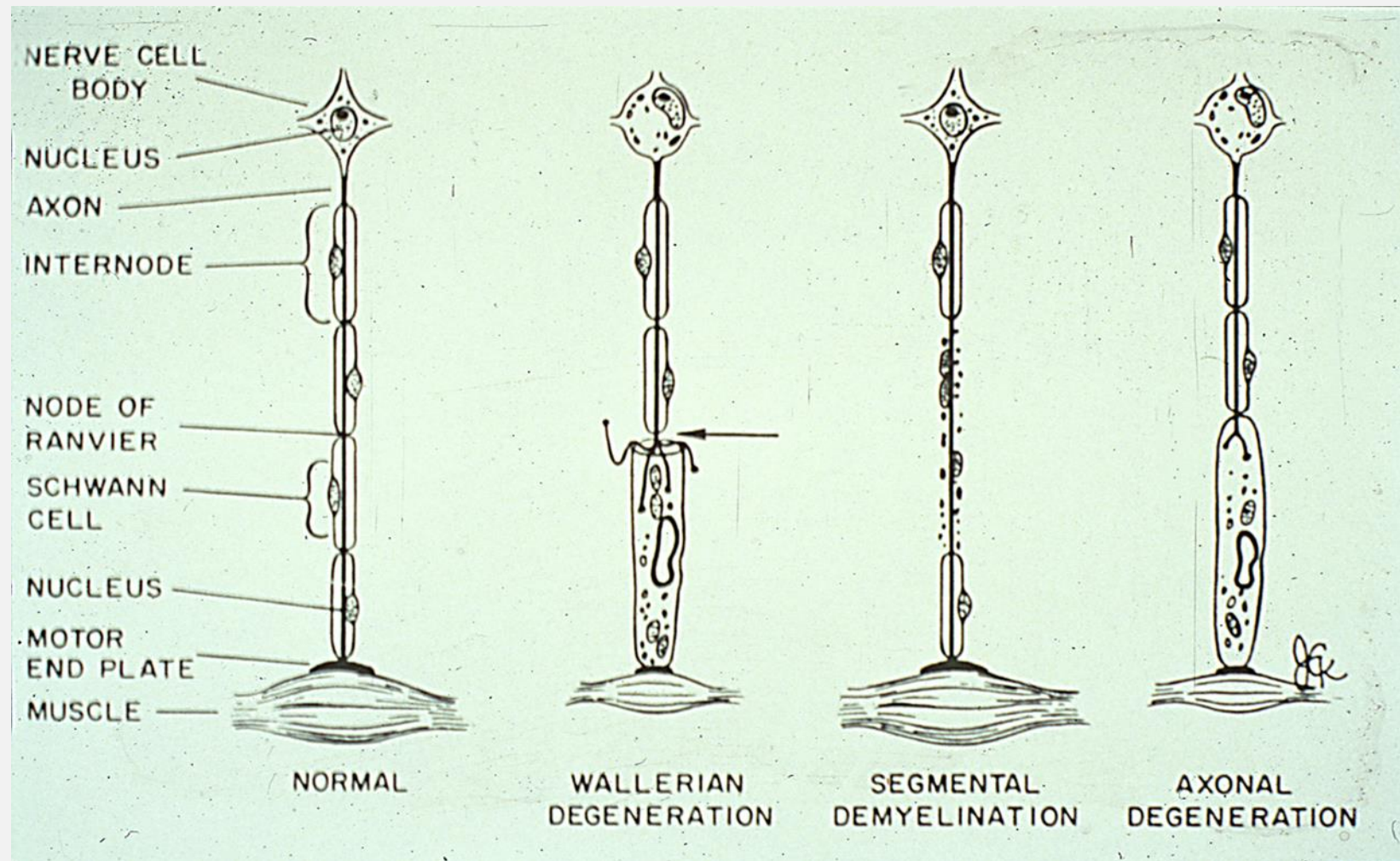
Cranial neuropathy (single or multiple)

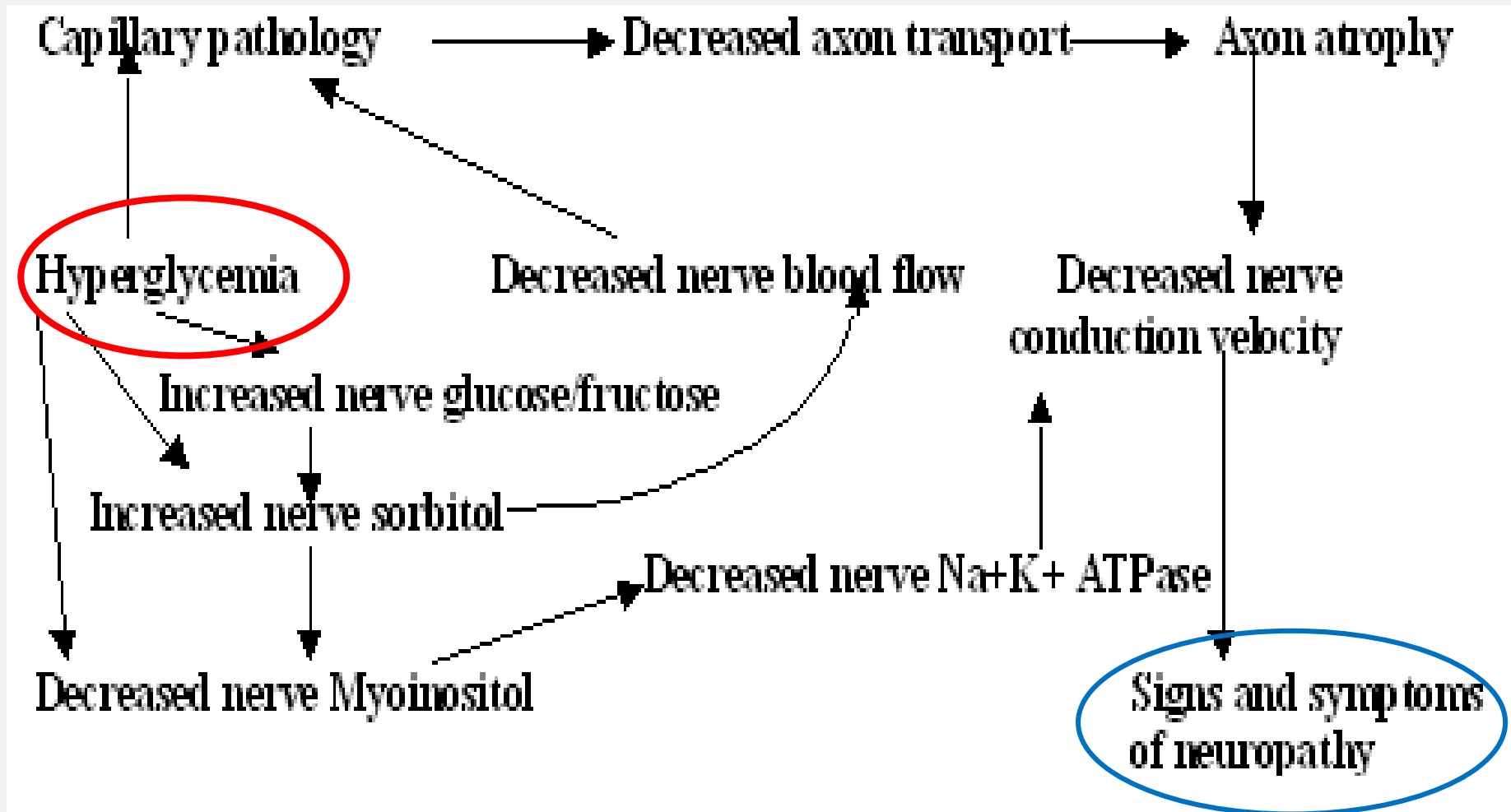
Truncal neuropathy (thoracic radiculopathy)

Limb mononeuropathy (single or multiple)

Lumbosacral radiculoplexopathy (amyotrophy, proximal neuropathy)

Bệnh sinh

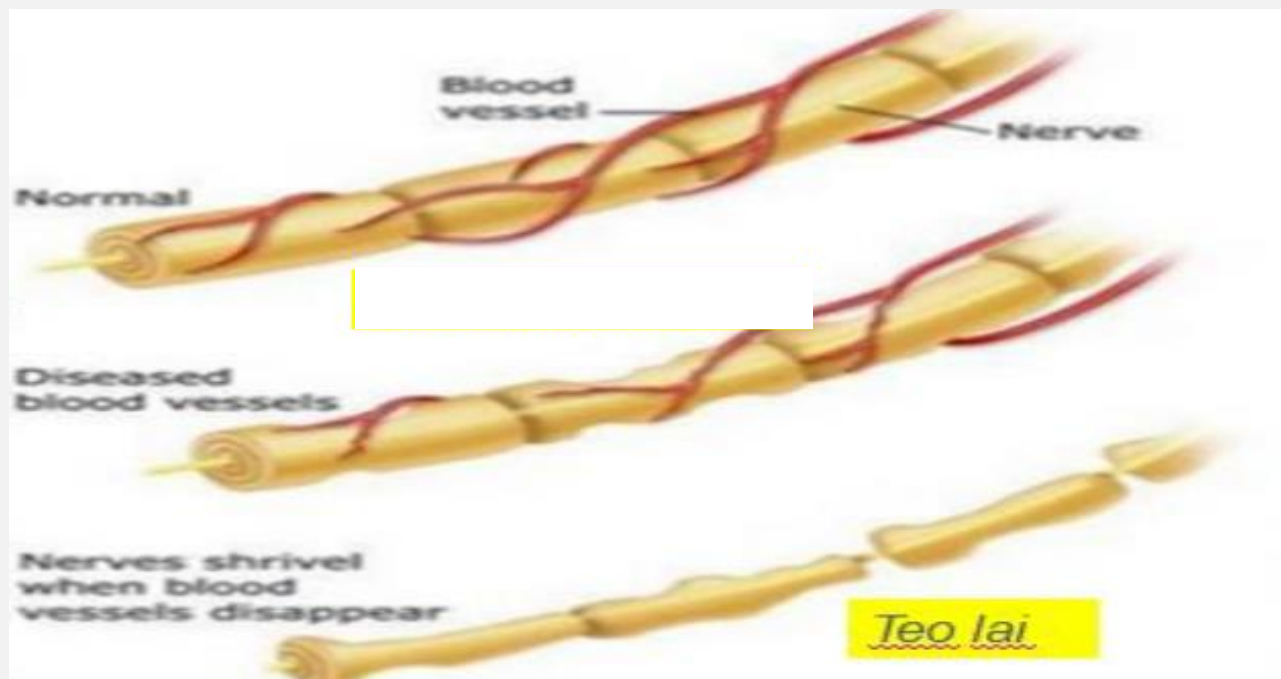




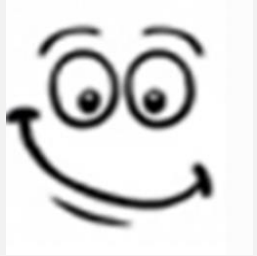
- (1) Tăng đường huyết- bệnh lý mao mạch- teo sợi trục-giảm tốc độ dẫn truyền TK
- (2) Tăng đường huyết-giảm myoinositol-giảm tốc độ dẫn truyền TK



Mất chức năng sợi thần kinh trong TKNB



Neuropathy do ĐTĐ được quy cho:



- Long-term high blood sugar levels
- High cholesterol
- High blood pressure
- Smoking
- Increased height (taller than normal?)
- High exposure to ethanol
- Genetic factors

Lâm sàng

Diabetic Peripheral Neuropathy (DPN)



Cơ chế đau thần kinh

Nociceptive	Neuropathic
• Usually aching or throbbing and well-localized • Usually time-limited (resolves when damaged tissue heals), but can be chronic • Generally responds to conventional analgesics	• Pain often described as tingling, shock-like, and burning – commonly associated with numbness • Almost always a chronic condition • Responds poorly to conventional analgesics

Đau thụ thể

Đau thần kinh

Cơ chế đau thần kinh



Triệu chứng chủ quan

Allodynia

- Pain caused by an action that is not normally painful – such as the gentle touch of someone else's hand on the skin.

Hypersthesia

- An excessively painful reaction to being in contact with everyday objects such as clothes or sheets.

Hyperalgesia

- An excessively painful response to something that normally causes only mild pain.

Hyperpathy

- Pain that persists even when the cause of the pain has been taken away.

Paresthesia and dysesthesia

- Abnormal and unpleasant sensations in the skin that are felt as intense tingling, or 'pins and needles'.

Triệu chứng bệnh lý TKNB do ĐTĐ

Các triệu chứng khác nhau tùy theo loại sợi thần kinh liên quan.

1. Các triệu chứng ban đầu phổ biến nhất được gây ra bởi các sợi nhỏ bao gồm:
2. Đau thần kinh
 - Có thể là triệu chứng đầu tiên khiến bệnh nhân phải đi khám bệnh
 - Bỏng rát, đau nhói nhẹ (ở trong da), ngứa ran hoặc đau nhói (giống như điện giật)
 - Xảy ra với dị cảm
 - Thường nặng hơn vào ban đêm

Đau do thần kinh

- Đi kèm với chứng hyperalgesia (phản ứng quá mức đối với các kích thích gây đau đớn) và chứng loạn cảm(allodynia) (đau do tiếp xúc, ví dụ như với tất, giày và khăn trải giường)
- Có thể dẫn đến can thiệp vào các hoạt động hàng ngày, tàn tật, suy giảm tâm lý xã hội(psychosocial) và giảm chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe
- Các triệu chứng thường gặp nhất ở bàn chân và chi dưới, mặc dù trong một số trường hợp, bàn tay cũng có thể bị ảnh hưởng.

Dị cảm (Dysesthesias) (cảm giác nóng rất khó chịu)

- Sự tham gia của các sợi lớn có thể gây tê bì, nhói nhói trong da (ngứa rang), không đau và mất cảm giác bảo vệ (protective sensation).
- Ban đầu người bệnh cũng có thể có biểu hiện mất cảm giác, tê chân do tổn thương các sợi lớn.
- Bệnh nhân thường có trạng thái bàn chân của họ có cảm giác như được quấn trong len hoặc họ đang đi trên đôi tất dày.

Bệnh lý thần kinh tự động

- Làm suy giảm khả năng điều hòa mạch máu
- Có thể dẫn đến thay đổi cấu trúc và rối loạn da,
➡ Gây khô và nứt nẻ.
- Khô ảnh hưởng chủ yếu đến lòng bàn chân
- Sự tiết mồ hôi cục bộ (perspiration) có thể góp phần làm tăng độ ẩm và tăng nguy cơ nhiễm nấm.

TRIỆU CHỨNG:

Đối xứng, khởi phát âm thầm, cảm giác > vận động, chi dưới > chi trên, mất px gót, sợi lớn, sợi nhỏ

S
S
L
A
L
S

Symmetrical ; Usually insidious in onset

Sensory symptoms >> motor

Lower limbs >> Upper (Long nerves affected earlier /Taller Patient)

Ankle reflexes; lost first ; others follow

Larger fibers; Vibration and position sense

Small fibers: Pain (intense), Temp, light touch, paresthesia

Positive symptoms
(due to excessive neural activity)

Spontaneous pain
Allodynia
Hyperalgesia
Dysesthesia
Paresthesia

Negative symptoms
(due to deficit of function)

Hypoesthesia
Anesthesia
Hypoalgesia
Analgesia

Sensory abnormalities and pain paradoxically *co-exist*

Each patient may have a combination of symptoms
that may change over time (even within a single etiology)



Tê rần khó chịu



Đau như dao đâm

Test lâm sàng

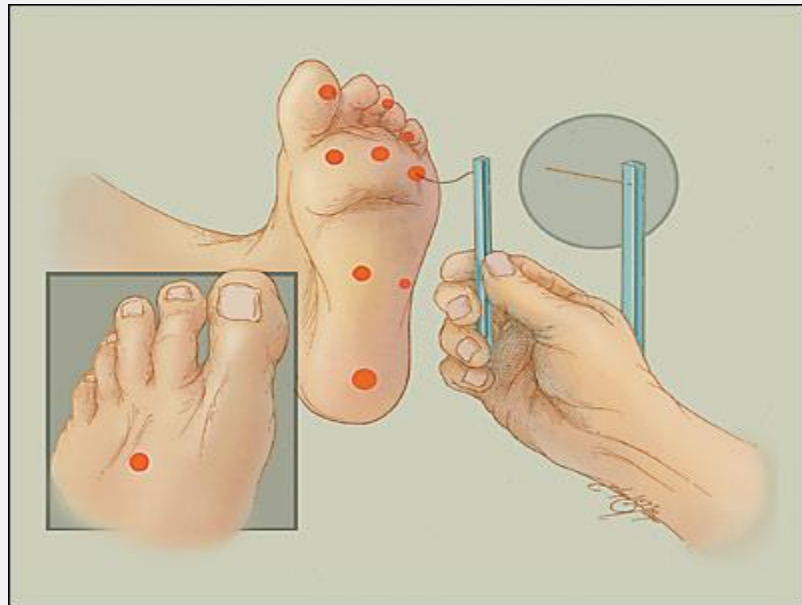
- Các test lâm sàng sau có thể được sử dụng để đánh giá chức năng sợi nhỏ và sợi lớn từ xa đến gần
 1. Chức năng sợi nhỏ: cảm giác kim châm và nhiệt độ
 2. Chức năng sợi lớn: cảm giác rung âm thoa, cảm giác sâu, 10-g monofilament và phản xạ gân gót .

Khám cảm giác chạm và áp lực (Touch and pressure)

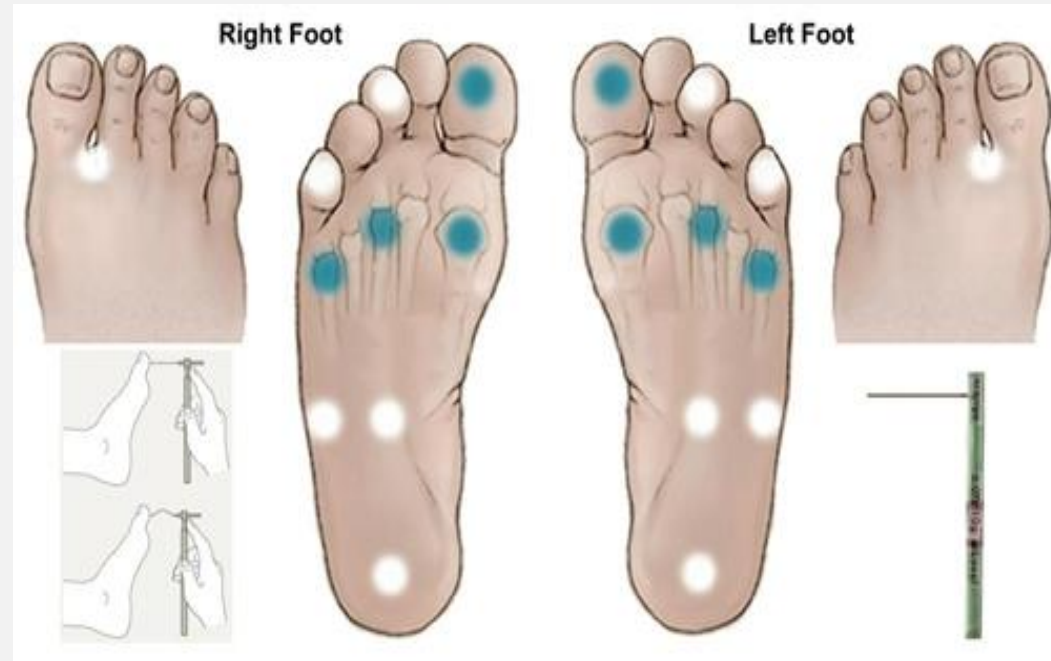
- Sử dụng dây cước 10g (10g Monofilament)
- Đánh giá 4 khu vực chính trên bề mặt lòng bàn chân,
➡ *i.e, the 1st, 3rd and 5th metatarsal heads and the plantar surface of the hallux*
- Dây cước đặt VUÔNG GÓC lên từng vùng của bàn chân cho đến khi dây cước cong lại (buckles), và giữ 2 giây mỗi lần test, bệnh nhân nhắm mắt lại
- Chẩn đoán bệnh dây thần kinh nếu bệnh nhân không cảm thấy 1 trong 4 vùng được test.



Monofilament Exam



© 2005 FLOYD E. HOSMER



Test mất cảm giác âm thoa

➤ 128-Hz tuning fork is used

1. Place the vibrating fork on patient's distal Hallux (big toe) joint and ask them if they can feel vibration
2. If they cannot feel vibration on the hallux continue checking bony prominences moving proximally until the patient feels the vibration.



Vibration Test

The vibration test can evaluate the **integrity of large nerve fibres**.¹

This test is a rapid, reliable assessment, requiring less than 60 seconds to administer.²



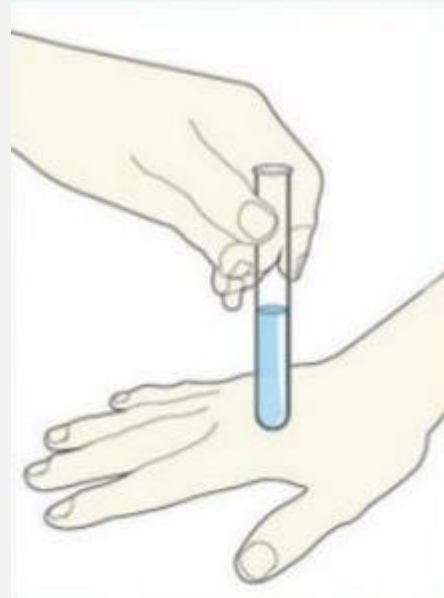
Brush Test

The brush test can be used to identify **mechanical allodynia**.



Hot/Cold Test

Hot/Cold test is used to identify **thermal allodynia** (the abnormal sensation of pain from the stimulus of hot or cold).



One with cold water (5-10°C). One with warm water (35 to 45°C).

Pinprick Test

The pinprick test is used to identify **hyperalgesia** and **hypoesthesia**.



Kiểm tra phản xạ gân gót

- This may be weak in the elderly so it is not a specific test



Chẩn đoán

Exclude non-diabetic causes

(May coincide with CIDP, B12 deficiency,
alcoholic neuropathy, endocrine neuropathies)

Loại trừ căn nguyên không đái tháo đường

“Bệnh tk ngoại biên do ĐTĐ” hay “bệnh tk ngoại biên trên bn ĐTĐ” ?



Rapidly progressive /abrupt onset

Prominent motor abnormality or CN involvement

Large >> small fiber involvement

Involvement of the entire lower limbs without neuropathy of the distal upper limb.

Predominant hands/UL sensory symptoms findings

Phân bố đối xứng: mất cảm giác đi găng, mang vớ,
Cảm giác: mất rung âm thoa, vị trí, nóng lạnh, sờ, châm chích,
Phản xạ: px gót, gối
Vận động: teo cơ, sức cơ giảm: nhẹ
Các dây sọ, da, mạch máu



Symmetric: Gloves/ Stocking-like distribution
Sensory: Loss of vibration and position perception
Abnormal heat /cold perception
Light touch /pinprick
DTRs: Ankle and knee reflexes
Motor: Strength/muscle atrophy/wasting: mild
Cranial nerve testing
Vascular and skin assessment

Có đến một nửa số bệnh nhân có thể không có triệu chứng, chẩn đoán khi khám hoặc, trong một số trường hợp, khi bệnh nhân có biểu hiện loét bàn chân không đau.

- Xét nghiệm điện sinh lý hoặc giới thiệu đến bác sĩ thần kinh hiếm khi cần thiết để chẩn đoán, trừ trường hợp các đặc điểm lâm sàng không điển hình, chẩn đoán không rõ ràng hoặc nghi ngờ căn nguyên khác.
- Các đặc điểm không điển hình đảm bảo chuyển tuyến bao gồm: *bệnh thần kinh vận động ưu thế hơn cảm giác, các triệu chứng không đối xứng, và tiến triển nhanh chóng.*

Chẩn đoán phân biệt

Metabolic disease

Thyroid disease (**common**)

Renal disease

Systemic disease

Systemic vasculitis

Nonsystemic vasculitis

Paraproteinemia (**common**)

Amyloidosis

Infectious

HIV

Hepatitis B

Lyme

Inflammatory

Chronic inflammatory demyelinating
polyradiculoneuropathy

Nutritional

B12*

Pyridoxine

Thiamine

Tocopherol

Industrial agents

Acrylamide, Organophosphorous
agents

Drugs

Alcohol, Amiodarone, Colchicine,
Dapsone, Vinka alkaloids,
Platinum, Taxol

Metals

Arsenic, Mercury,

Hereditary

Hereditary motor, sensory, and
autonomic neuropathies

Cận lâm sàng

- NCS: mất sợi trục đối xứng phần xa với chậm dẫn truyền nhẹ trong NCV & sóng F tỷ lệ với mất sợi trục
- EMG: hoạt động tự phát bất thường và MUP biên độ lớn
- Hiếm khi, NCS / EMG là bình thường và chẩn đoán bệnh thần kinh sợi nhỏ được xác nhận bởi:

QST

Phân tích mật độ IENF

QSART (Quantitative sudomotor autonomic reflex testing)

Test TK tự động

Sinh thiết da

Screening

- Patients with type 1 diabetes for 5 or more years and all patients with type 2 diabetes should be assessed annually
- Using medical history and simple clinical tests.

*Clinical Impact of DPN: DPN Boulton A. NCVH. Oral Presentations. 2007.
Mortality Cost Impairment Disability Handicap Infection (skin, bone)
Charcot Foot. Foot Ulcers Painful Neuropathy Quality of Life Sensory Loss
Surgery, Amputation*

Screening tests:

Michigan Neuropathy Screening Instrument.

Visual analog score

Total Neuropathy Score

Utah Early Neuropathy Scale

...Many more scales have been developed for assessment

Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ khuyến cáo rằng tất cả bệnh nhân đái tháo đường phải được khám chân ít nhất một lần mỗi năm. Thêm vào đó, kiểm tra bàn chân để phát hiện những dấu hiệu sưng, nứt da, cục chai, biến dạng khớp xương mỗi lần đi khám bệnh

Điều trị

MỤC TIÊU

1. Kiểm soát tốt đường huyết
2. Điều trị triệu chứng
3. Chấm dứt tổn thương thần kinh tiến triển

Diabetes should be treated with intensified glycemc control to prevent the onset and progression of neuropathy [Grade A, Level 1A, for type 1 diabetes; Grade B, Level 2, for type 2 diabetes].

Agents may be used alone or in combination for relief of painful peripheral neuropathy:

Anticonvulsants (**Pregabalin** [Grade A, Level 1], gabapentin[±], valproate[±]) [Grade B, Level 2]

Antidepressants (amitriptyline[±], **Duloxetine**, venlafaxine[±]) [Grade B, Level 2]

Opioid analgesics (tapentadol ER, oxycodone ER, tramadol) [Grade B, Level 2]
Topical nitrate spray [Grade B, Level 2]

Kiểm soát đường huyết và biến dưỡng

Intensive glycemic control was associated with a reduction of 40% - 60% in the development or progression of neuropathy(DCCT /UKPDS)

The incidence of neuropathy is also associated with modifiable CV risk factors (TAG , BMI, smoking, and hypertension) (EURODIAB Trial)

Multifactorial intervention, showed a reduction in the odds ratio (to 0.32) for the development of autonomic neuropathy) (The Steno Trial)

Diabetic Peripheral Neuropathy (DPN) Management Guidelines

- Các thuốc hiện nay chủ yếu bao gồm thuốc giảm đau giúp kiểm soát triệu chứng đau nhưng không ảnh hưởng đến các nguyên nhân cơ bản của bệnh hoặc diễn tiến của nó.
- Những thuốc này bao gồm:

1. TCA

Amitriptyline, desipramine, imipramine, nortriptyline, maprotiline)

2. Thuốc chống co giật

Pregabalin, gabapentin, natri valproate, carbamazepine.....

3. Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: *venlafaxine*

4. Opioids: *tramadol, oxycodone, dextromethorphan, morphine*

Hiện chỉ có 2 loại thuốc được FDA chấp thuận cho bệnh TKNB do ĐTD, **pregabalin và duloxetine**

Pregabalin

- Analog of GABA
- A calcium channel $\alpha 2$ -d subunit ligand
- Có tác dụng bắt đầu nhanh hơn và phạm vi liều lượng hạn chế hơn nên yêu cầu chuẩn độ tối thiểu.
- Liều - 150 - 600mg / ngày

Duloxetine

- Một chất ức chế tái hấp thu norepinephrine và serotonin có chọn lọc.
- Liều 60 và 120 mg / ngày cho thấy hiệu quả trong điều trị đau liên quan đến bệnh TKNB do ĐTD.

Tapentadol

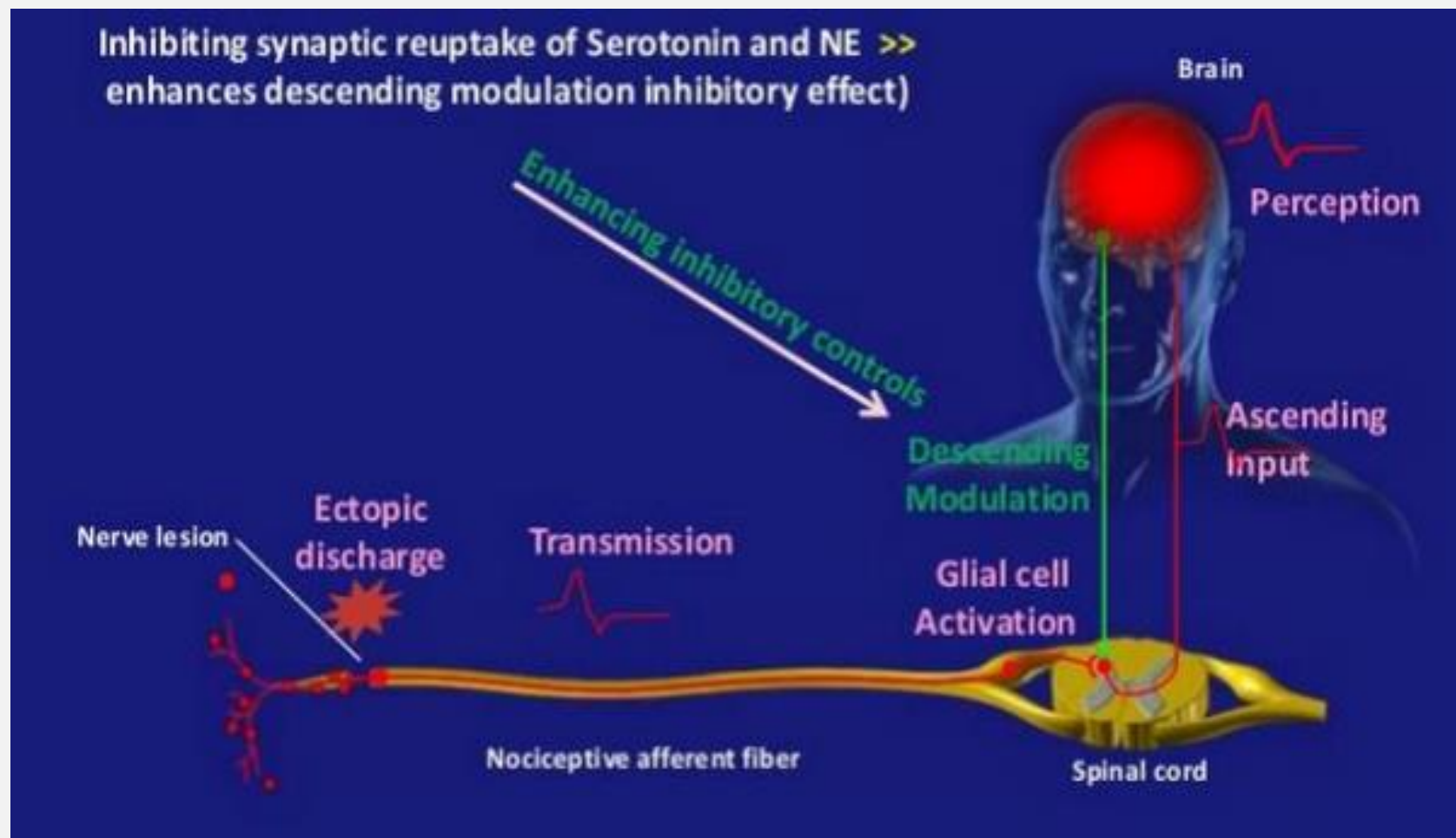
- Tapentadol extended release is a novel centrally acting opioid analgesic
- It exerts its analgesic effects through both μ -opioid receptor agonism and noradrenaline reuptake inhibition.
- Extended-release tapentadol was approved by the FDA for the treatment of DPN.
- Due to high risk for addiction and safety concerns compared with the relatively modest pain reduction, it is not recommended as first- or second-line treatment.

Cơ chế tác dụng thuốc giảm đau thần kinh

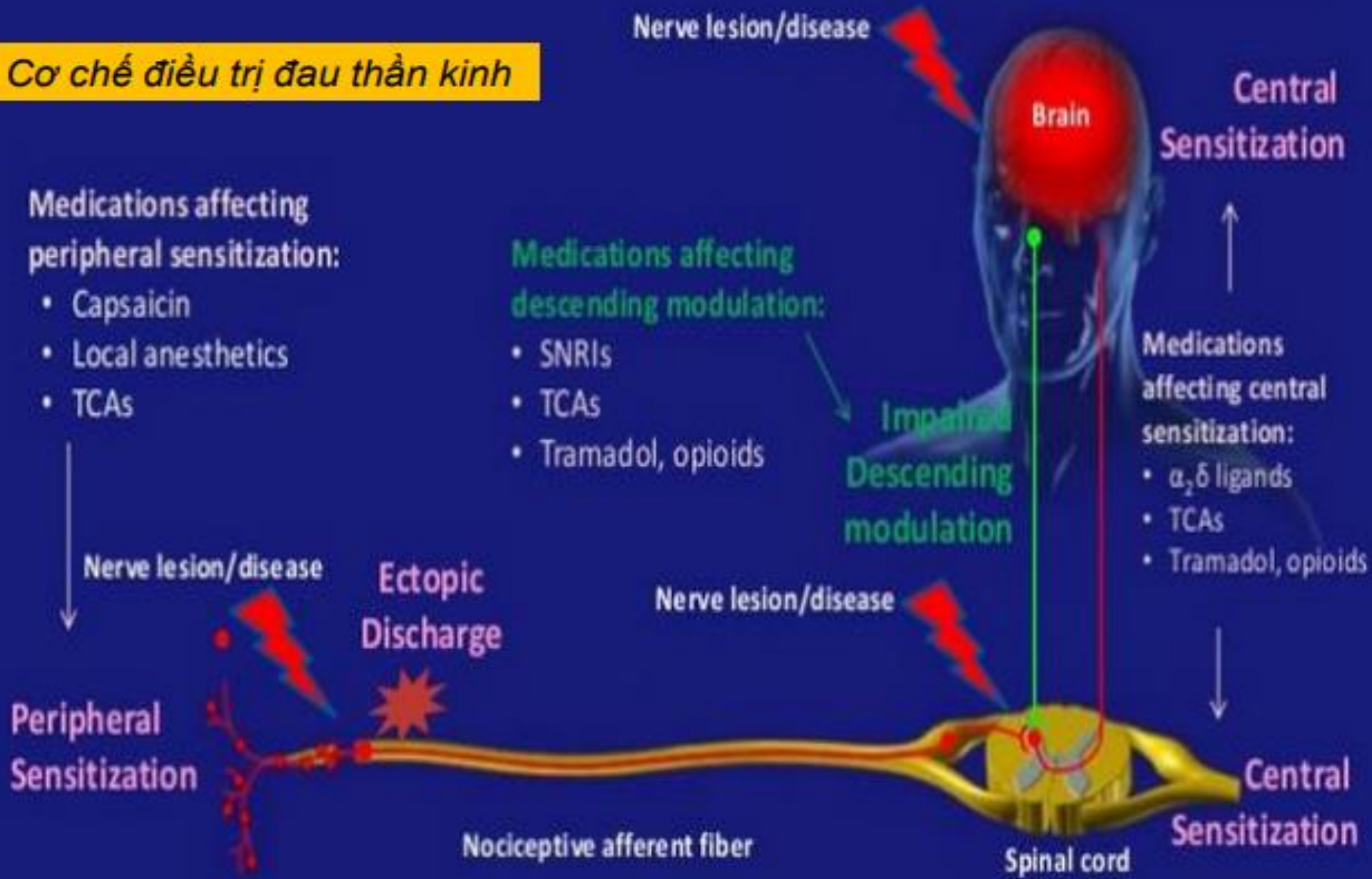


Mục tiêu điều trị đau thần kinh

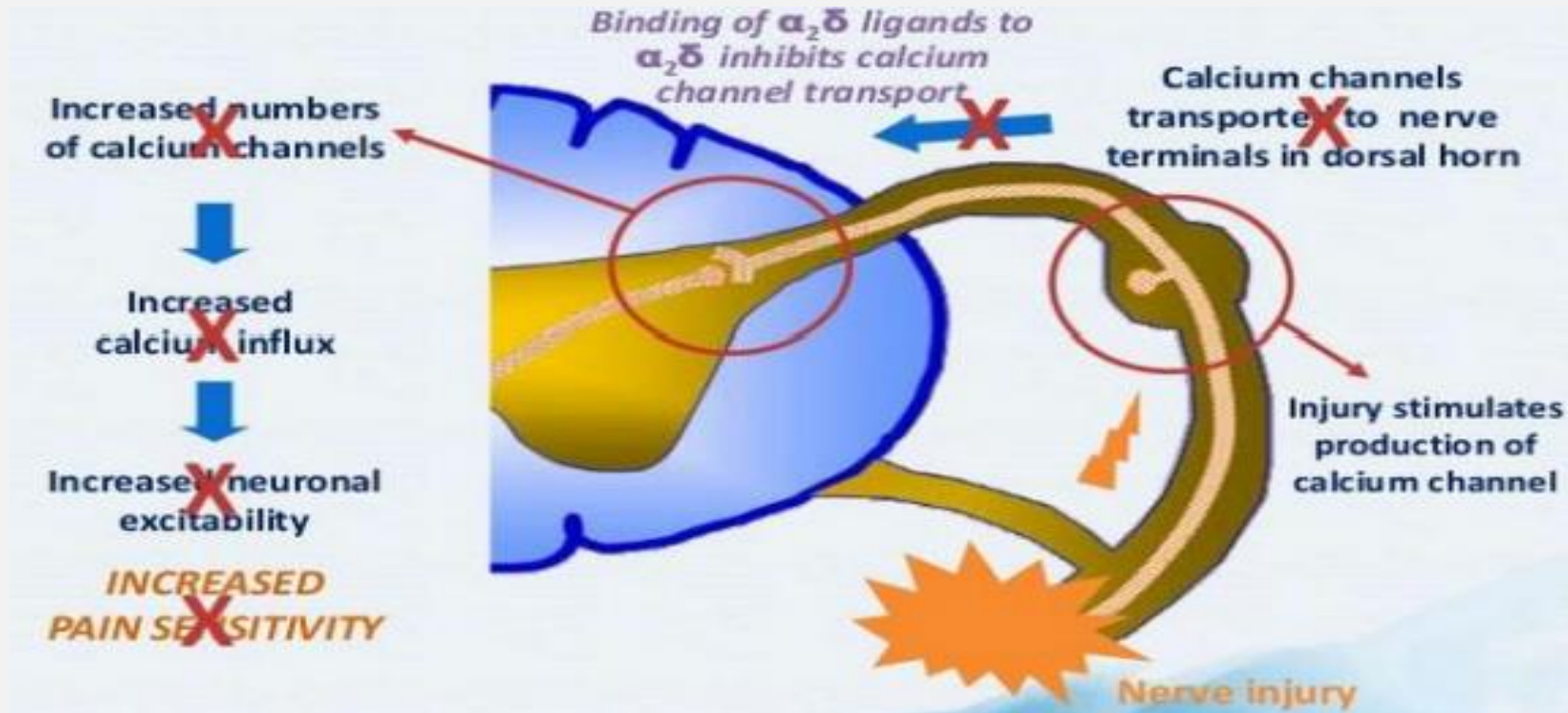
Thuốc chống trầm cảm



Cơ chế điều trị đau thần kinh



Role of $\alpha_2\delta$ -Linked Calcium Channels in Neuropathic Pain



gabapentin and pregabalin are $\alpha_2\delta$ ligands

Điều trị đau thần kinh

First Line	Anticonvulsants Antidepressants
Second Line	Opioids*
Other	Topical nitrate Capsaicin Transcutaneous electrical nerve stimulation

* Most avoid opioids due to dependency, tolerance, dose escalation and diversion

Thuốc chống động kinh trong đau thần kinh

Medication	Starting Dose	Titration	Maximal Dose	Concerns
Gabapentin [‡] [Grade B, Level 2]	300 mg bid	600 mg qid	3,600 mg/d	
Pregabalin alpha 2-delta ligand [Grade A, Level 1]	75 mg bid	300 mg bid	600 mg/d	Dizziness, ... Weight gain Edema
Valproate [‡] [Grade B, Level 2]	250 mg bid	500 mg bid	1,500 mg/d	

[‡]This drug is not currently approved by Health Canada for the management of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy.

Thuốc chống trầm cảm trong đau thần kinh

Medication	Starting Dose	Titration	Maximal Dose	Concerns
Amitriptyline TCA ‡[Grade B, Level 2]	10 mg qhs	100 mg qhs	150 mg/d	S. Effects Cardiac
Duloxetine (SNRI) [Grade B, Level 2]	30 mg od	60 mg po od	120 mg/d	Drug Intxn Liver/Renal ?Glycemia
Venlafaxine ‡ [Grade B, Level 2]	37.5 mg bid	150 mg po bid	300 mg/d	Nausea and somnolence

‡This drug is not currently approved by Health Canada for the management of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy.

Opioids trong đau thần kinh

Medication	Starting Dose	Titration	Maximal Dose
Dextromethorphan [Grade B, Level 2]	100 mg qid	200 mg qid	960 mg/d
Morphine SR [Grade B, Level 2]	15 mg bid	60 mg bid	180 mg/d
Oxycodone ER [Grade B, Level 2]	10 mg bid	40 mg bid	160 mg/d
Tapentadol ER [Grade B, Level 2]	100 mg bid	250 mg bid	500 mg/d
Tramadol [Grade B, Level 2]	50 mg qid	50 mg qid	400 mg/d

Các thuốc khác

Medication	Starting Dose	Titration	Maximal Dose
Topical nitrate sprays [Grade B, Level 2]	30 mg spray to legs QHS	30 mg spray to legs bid	60 mg/d
Capsaicin cream	0.075% cream applied tid-qid	5-6 times per day	5-6 times /day
Transcutaneous electrical nerve stimulation	-	-	-

Medication	Starting dose	Titration	Max. dosage	Trial duration
$\alpha_2\delta$ ligands				
Gabapentin	100–300 mg at bedtime or tid	↑ by 100–300 mg tid every 1–7 days	3600 mg/day	3–8 weeks + 2 weeks at max. dose
Pregabalin	50 mg tid or 75 mg bid	↑ to 300 mg/day after 3–7 days, then by 150 mg/day every 3–7 days	600 mg/day	4 weeks
SNRIs				
Duloxetine	30 mg qd	↑ to 60 mg qd after 1 week	60 mg bid	4 weeks
Venlafaxine	37.5 mg qd	↑ by 75 mg each week	225 mg/day	4–6 weeks
TCAs (desipramine nortriptyline)	25 mg at bedtime	↑ by 25 mg/day every 3–7 days	150 mg/day	6–8 weeks, with ≥2 weeks at max, tolerated dosage
Topical lidocaine	Max. 3 5% patches/day for 12 h max.	None needed	Max. 3 patches/day for 12–18 h max.	3 weeks

Thanks

