

Bệnh Thần Kinh Ngoại Biên Đái Tháo Đường

**“Yếu tố nguy cơ và
Biện pháp can thiệp bị lãng quên”**



GS.TS.Nguyễn Hải Thuỷ

1.ĐẠI CƯƠNG

Đái Tháo Đường là bệnh lý rối loạn chuyển hóa ngày càng có xu hướng gia tăng

Number of adults (20–79 years) with diabetes worldwide

North America & Caribbean

2045 63 million ↑ 33% increase
2030 56 million
2019 48 million

- 1 in 6 adults in this Region is at risk of type 2 diabetes
- 43% of global diabetes-related health expenditure occurs in this Region

South & Central America

2045 49 million ↑ 55% increase
2030 40 million
2019 32 million

- 2 in 5 people with diabetes were undiagnosed
- Only 9% of global diabetes-related health expenditure for diabetes is spent in this Region

Africa

2045 47 million ↑ 143% increase
2030 29 million
2019 19 million

- 3 in 5 people with diabetes are undiagnosed
- 3 in 4 deaths due to diabetes were in people under the age of 60

Middle East & North Africa

2045 108 million ↑ 96% increase
2030 76 million
2019 55 million

- 1 in 8 people have diabetes
- 1 in 2 deaths due to diabetes were in people under the age of 60

South-East Asia

2045 153 million ↑ 74% increase
2030 115 million
2019 88 million

- 1 in 5 adults with diabetes lives in this Region
- 1 in 4 live births are affected by hyperglycaemia in pregnancy

WORLD

2045 700 million ↑ 51% increase
2030 578 million
2019 463 million

Europe

2045 68 million ↑ 15% increase
2030 66 million
2019 59 million

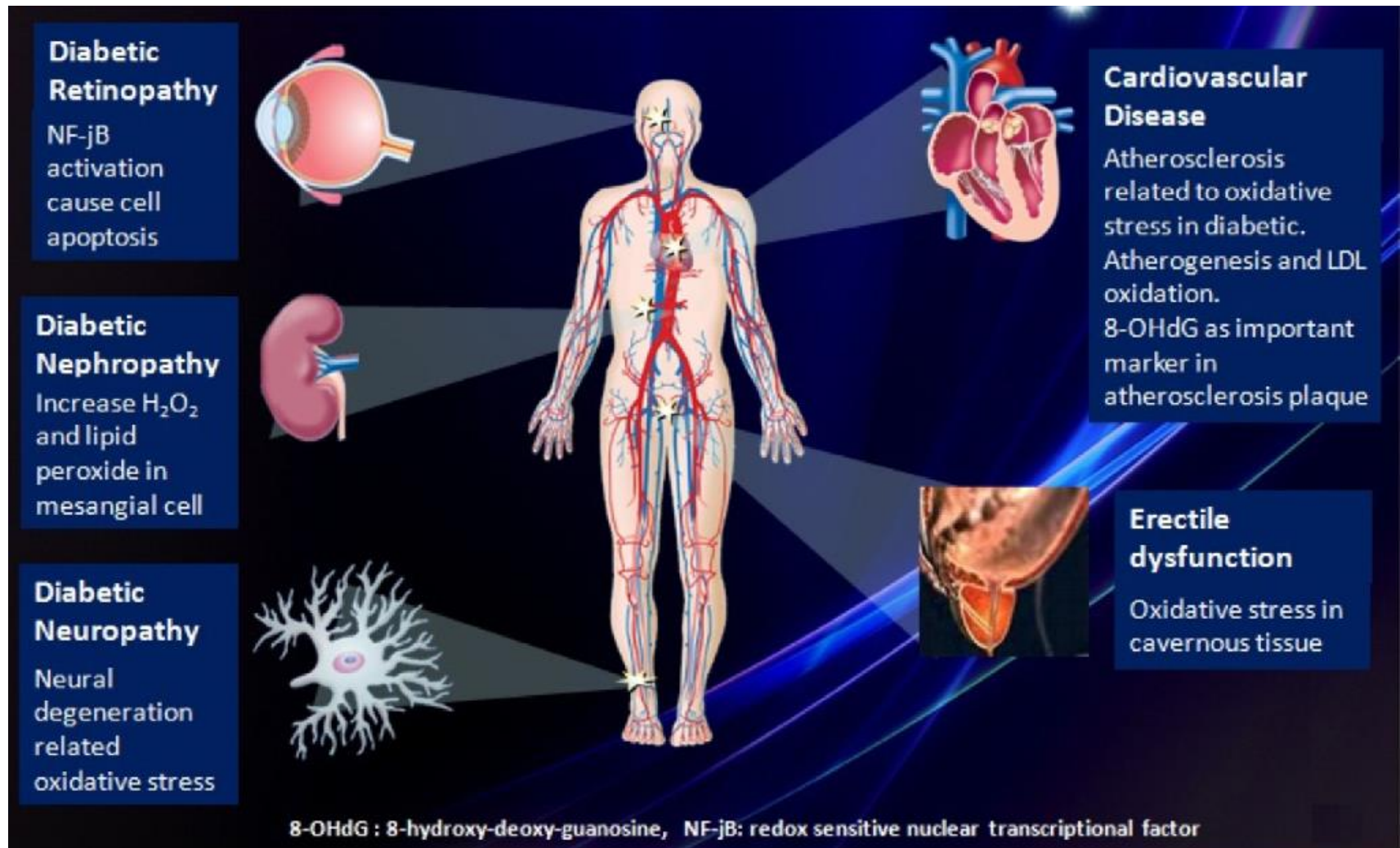
- 1 in 6 live births are affected by hyperglycaemia in pregnancy
- The Region has the highest number of children and adolescents (0–19 years) with type 1 diabetes – 297,000 in total

Western Pacific

2045 212 million ↑ 31% increase
2030 197 million
2019 163 million

- 1 in 3 adults with diabetes lives in this Region
- 1 in 3 deaths due to diabetes occur in this Region

Bệnh thần kinh đái tháo đường là một trong những biến chứng thường gặp trên bệnh nhân đái tháo đường



Diabetic Neuropathies up to 50%

Up to 20% will develop painful neuropathy



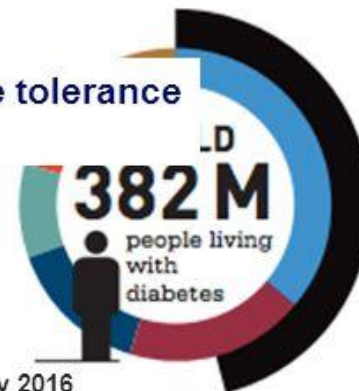
< 2% of the primary prevention cohort in the DCCT
26-34% in the EDIC cohort after 26 years of T1DM

Circulation, 2009, 119:2886-93; Diabetes Care 2010, 33:1090-6

Two large T2DM cohorts: ACCORD and BARI-2D:
prevalence rates of DN ~ 48-52%

Diabetes Care, 2010, 33:1578-84; Diabetes Care, 2010, 33:721-7; Diabetes Care 2013;36:3208-15

May be present in subjects with impaired glucose tolerance
or metabolic syndrome



46%
undiagnosed

Diabetes Care 2010;33:2285-2293
Diabetes Care 2006;29:1294-1299
Diabetes Care 2014;37:2643-2646
Diabetes Care 2013;36:3903-3908

Table 1—Classification for diabetic neuropathies

Diabetic neuropathies

A. Diffuse neuropathy

DSPN

- Primarily small-fiber neuropathy
- Primarily large-fiber neuropathy
- Mixed small- and large-fiber neuropathy (most common)

Autonomic

Cardiovascular

- Reduced HRV
- Resting tachycardia
- Orthostatic hypotension
- Sudden death (malignant arrhythmia)

Gastrointestinal

- Diabetic gastroparesis (gastropathy)
- Diabetic enteropathy (diarrhea)
- Colonic hypomotility (constipation)

Urogenital

- Diabetic cystopathy (neurogenic bladder)
- Erectile dysfunction
- Female sexual dysfunction

Sudomotor dysfunction

- Distal hypohydrosis/anhidrosis,
- Gustatory sweating

Hypoglycemia unawareness

Abnormal pupillary function

B. Mononeuropathy (mononeuritis multiplex) (atypical forms)

Isolated cranial or peripheral nerve (e.g., CN III, ulnar, median, femoral, peroneal)

Mononeuritis multiplex (if confluent may resemble polyneuropathy)

C. Radiculopathy or polyradiculopathy (atypical forms)

Radiculoplexus neuropathy (a.k.a. lumbosacral polyradiculopathy, proximal motor amyotrophy)

Thoracic radiculopathy

Nondiabetic neuropathies common in diabetes

Pressure palsies

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

Radiculoplexus neuropathy

Acute painful small-fiber neuropathies (treatment-induced)

Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association

Diabetes Care 2017;40:136–154 | DOI: 10.2337/dc16-2042

*Rodica Pop-Busui,¹ Andrew J.M. Boulton,²
Eva L. Feldman,³ Vera Bril,⁴ Roy Freeman,⁵
Rayaz A. Malik,⁶ Jay M. Sosenko,⁷ and
Dan Ziegler⁸*

**Distal Symmetric Polyneuropathy
(DSPN)**

Định Nghĩa Bệnh Thần Kinh Ngoại biên ĐTĐ

We propose separate definitions for typical DPN (DSPN) and atypical DPNs. DSPN is a symmetrical, length-dependent sensorimotor polyneuropathy attributable to metabolic and microvessel alterations as a result of chronic hyperglycemia exposure (diabetes) and cardiovascular risk covariates. An abnormality of nerve conduction tests, which is frequently subclinical, appears to be the first objective quantitative indication of the condition.

Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments

SOLOMON TESFAYE, MD, FRCP¹
ANDREW J.M. BOULTON, MD²

Diabetes Care 33:2285–2293, 2010

DSPN :Distal Symmetric Polyneuropathy

Chúng tôi đề xuất các định nghĩa riêng biệt cho DPN điển hình (DSPN) và DPN không điển hình. DSPN là **bệnh đa dây thần kinh cảm giác-vận động phụ thuộc vào độ dài, đối xứng liên quan biến đổi chuyển hóa và vi mạch do hậu quả của tăng đường huyết mãn tính (ĐTĐ) và các yếu tố nguy cơ tim mạch**. Sự bất thường của các thăm dò về dẫn truyền thần kinh, thường là giai đoạn dưới lâm sàng, là biểu hiện định lượng khách quan đầu tiên của tình trạng này

Bệnh TK Ngoại biên ĐTĐ có tỷ lệ 21.3-34.5% (ĐTĐ típ 2) và 7.0-34.2% (ĐTĐ típ 1)

Mononeuropathy



Mononeuropathy
Multiplex



Amyotrophy



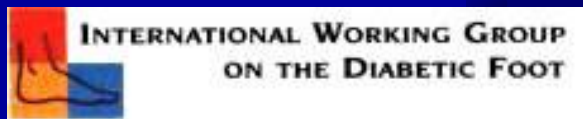
Polyneuropathy



Classification of Peripheral Neuropathy

La perte d'un membre est l'une des complications les plus navrantes du diabète sucré

M.E. Emonds et A. Foster
(Journées de diabetologie 1988)



The year of the foot

● Bệnh TKNBĐTĐ & Đoạn Chi Dưới

- Nguy cơ đoạn chi
- 1,7 lần TKNBĐTĐ.
- 12 lần nếu biến dạng bàn chân.
- 36 lần nếu tiền sử loét bàn chân.
- 50-75% đoạn chi không do chấn thương
- 86.000 cắt cụt/năm (Mỹ)
- Trên thế giới cứ 10 phút có một Bn ĐTĐ bị đoạn chi



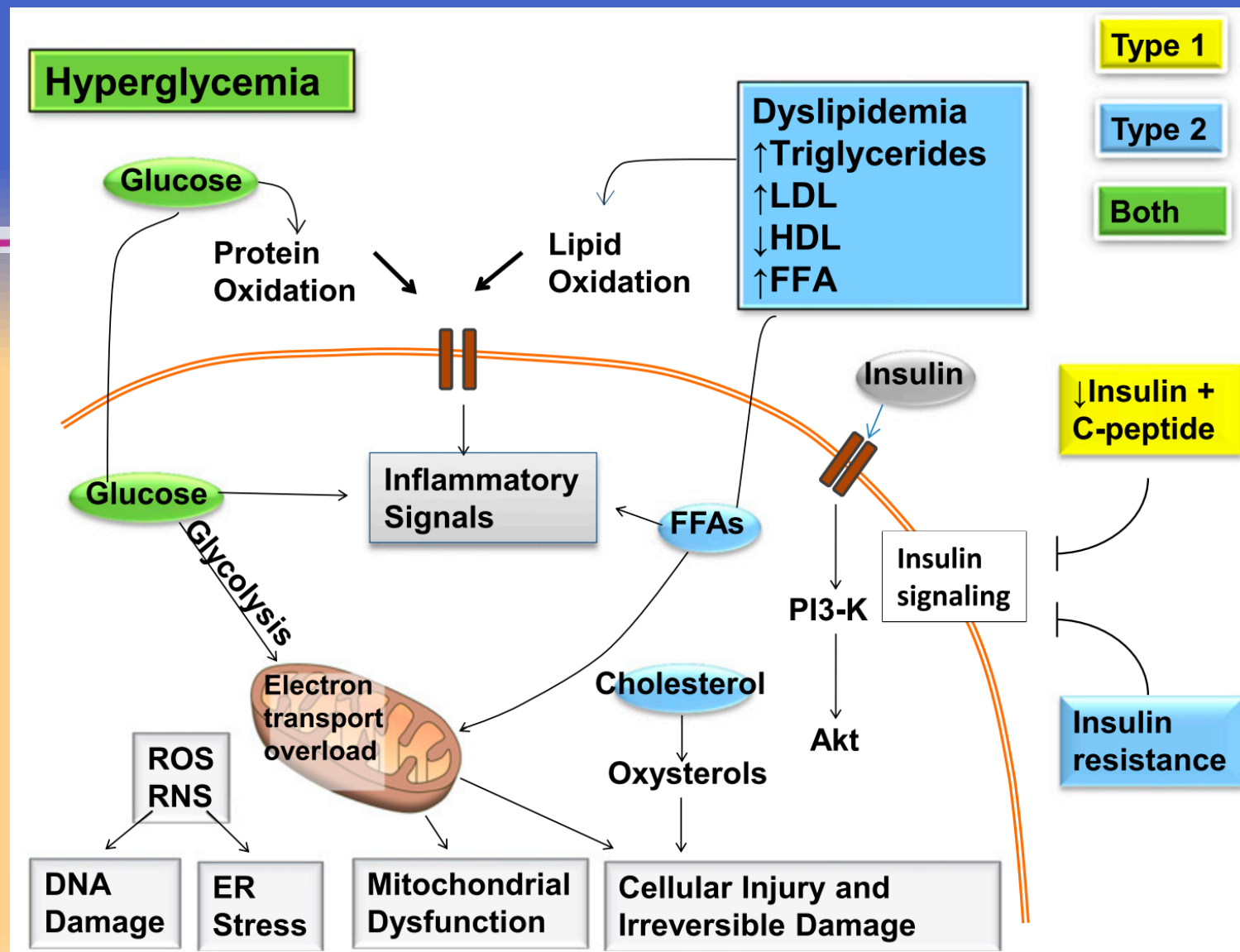
(William Textbook of endocrinology 2008)

2. CƠ CHẾ BỆNH SINH & GIẢI PHẪU BỆNH

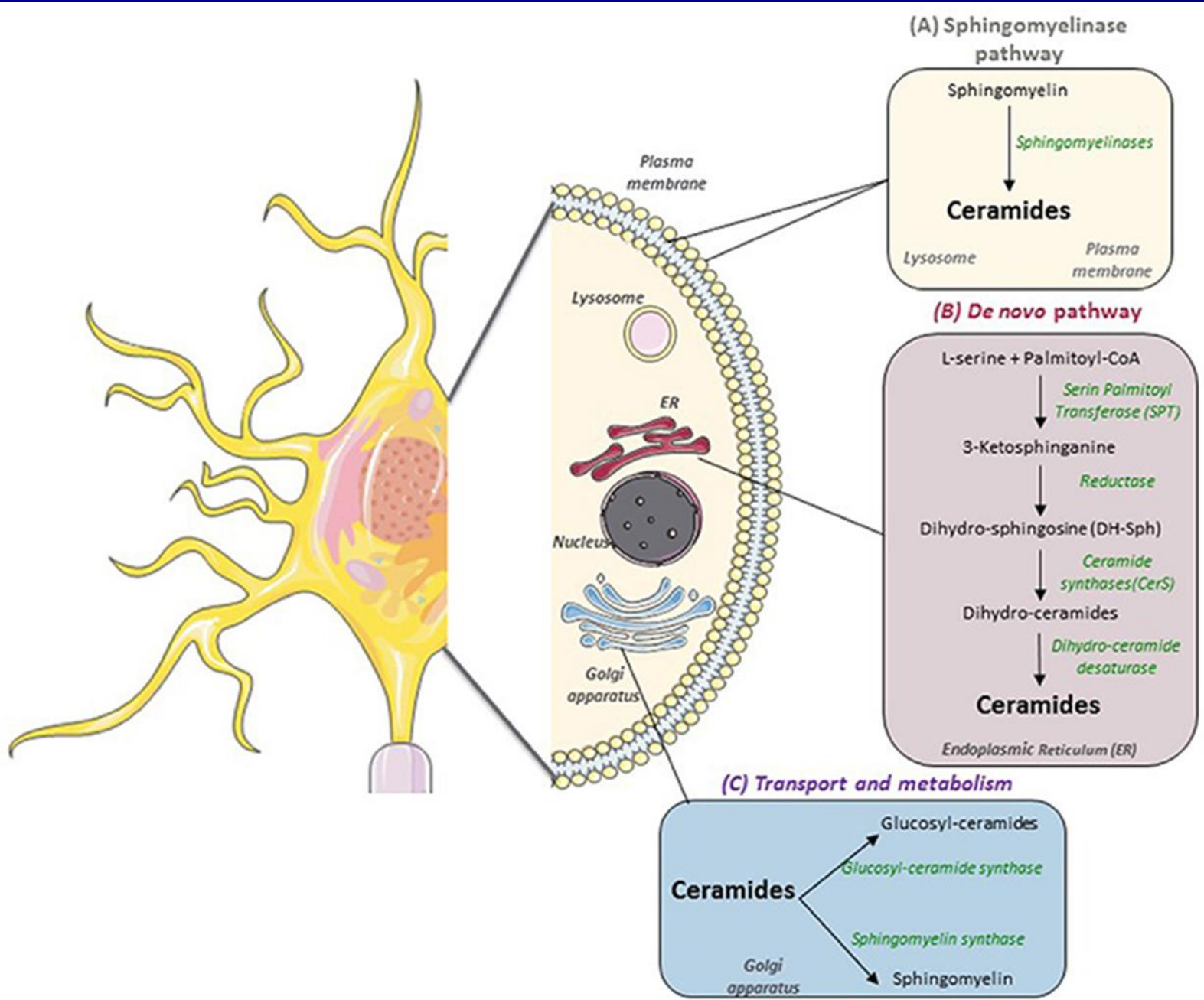
Bệnh TKNBĐTĐ liên quan đến tăng đường huyết, tăng lipid máu, kháng insulin và dị hóa protein.

Stress oxy hóa do tăng đường huyết gây ra và các Gốc tự do oxy hóa (ROS) dẫn đến tổn thương dây TK ngoại biên. Thực nghiệm chứng minh stress nitro oxy hóa tại hạch rễ lưng, sợi trục và tế bào Schwann gây suy giảm dẫn truyền TK, rối loạn chức năng mạch máu nuôi Thần Kinh, chết tế bào TK theo lập trình và giảm cảm giác.

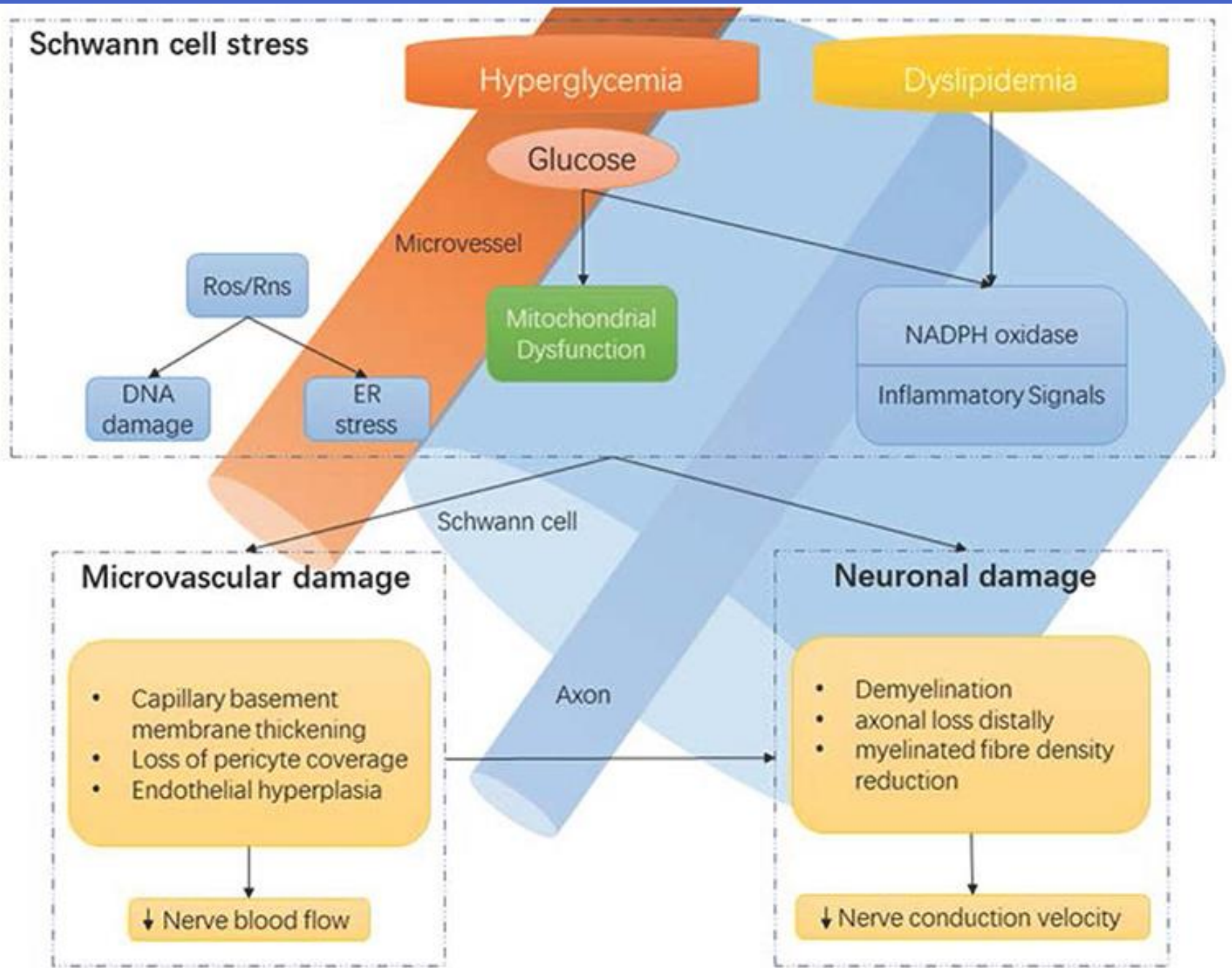
Diabetic Peripheral Neuropathy is associated with hyperglycaemia, hyperlipidaemia, insulin resistance and protein catabolism [6][40]. Hyperglycaemia-induced oxidative stress and reactive oxygen species result in peripheral nerve injury. Experimental data have demonstrated nitro-oxidative stress in dorsal root ganglia, axons and Schwann cells with nerve conduction impairment, neurovascular dysfunction, apoptosis and sensory deficits.



Factors linked to type 1 diabetes (yellow), type 2 diabetes (blue), and both (green) cause DNA damage, endoplasmic reticulum stress, mitochondrial dysfunction, cellular injury, and irreversible damage. The relative importance of the pathways in this network will vary with cell type, disease profile, and time. Adapted and reprinted from Callaghan et al. , with permission from Elsevier

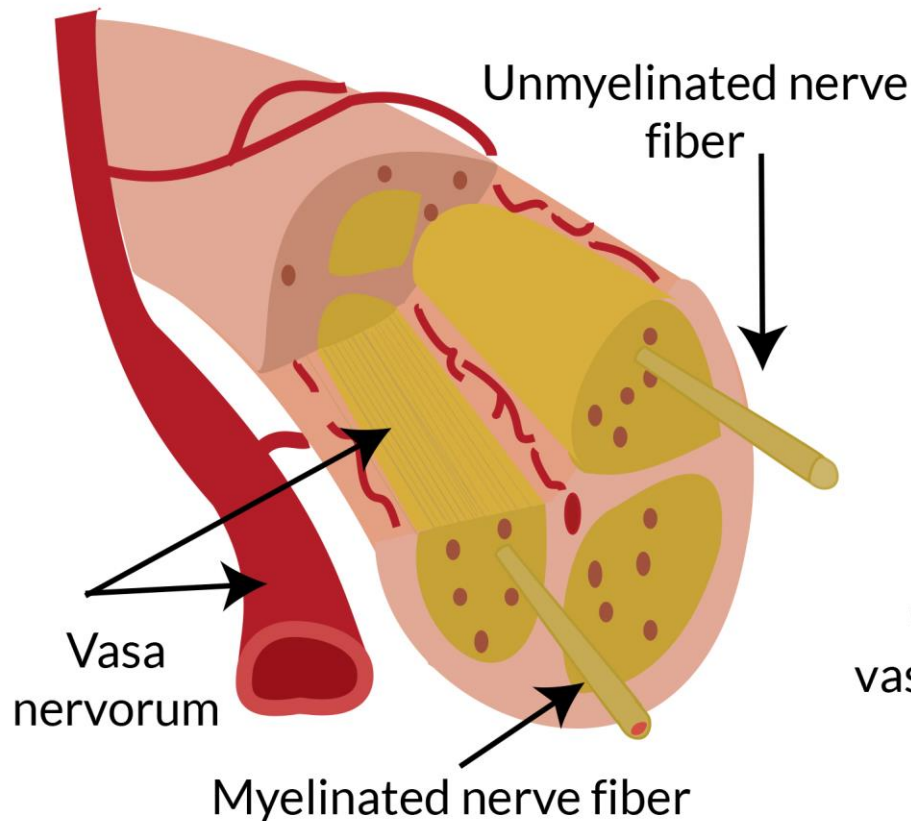


Schwann cell stress

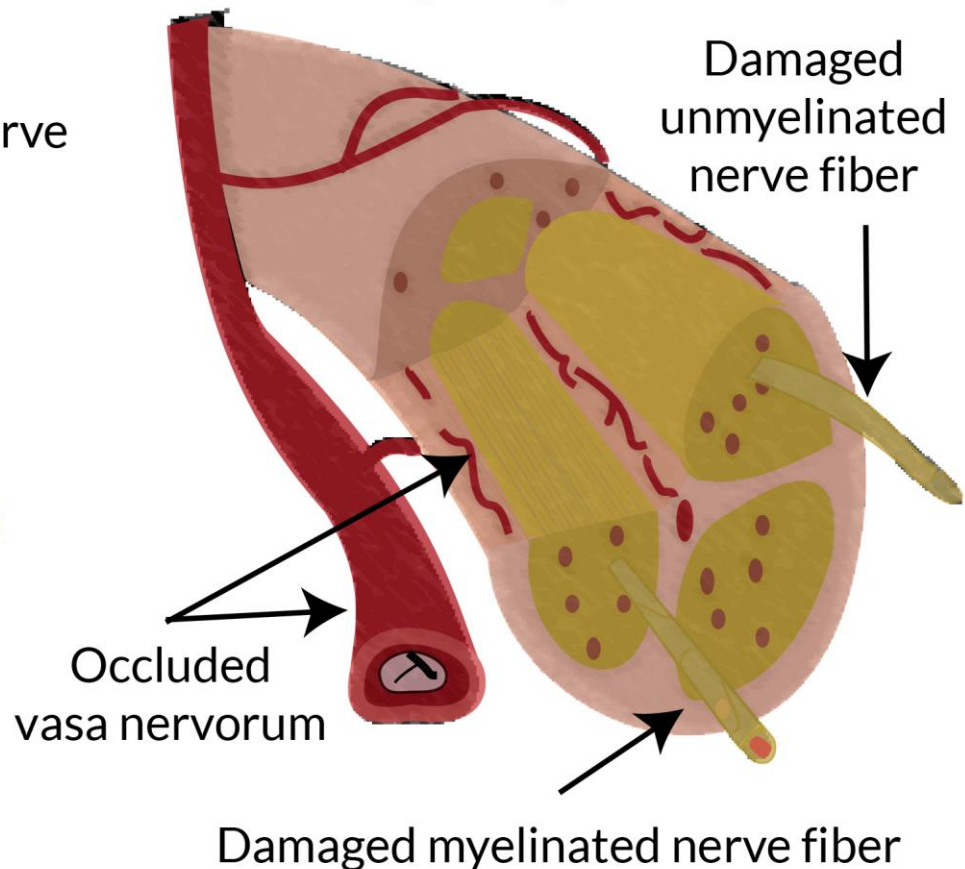


Diabetic Peripheral Neuropathy

Healthy Nerves and Blood Vessels



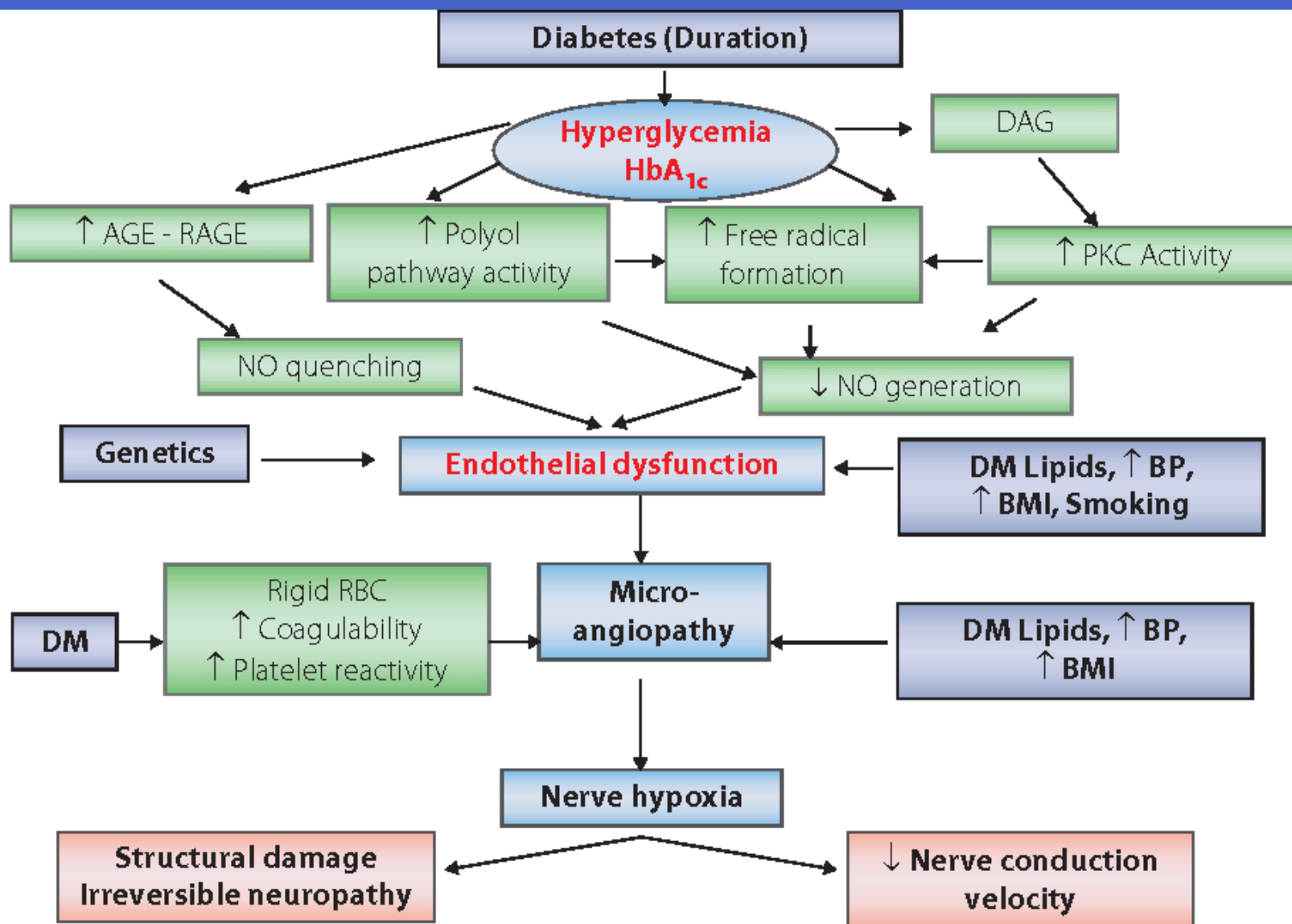
Nerves and Blood Vessels Damaged by DPN



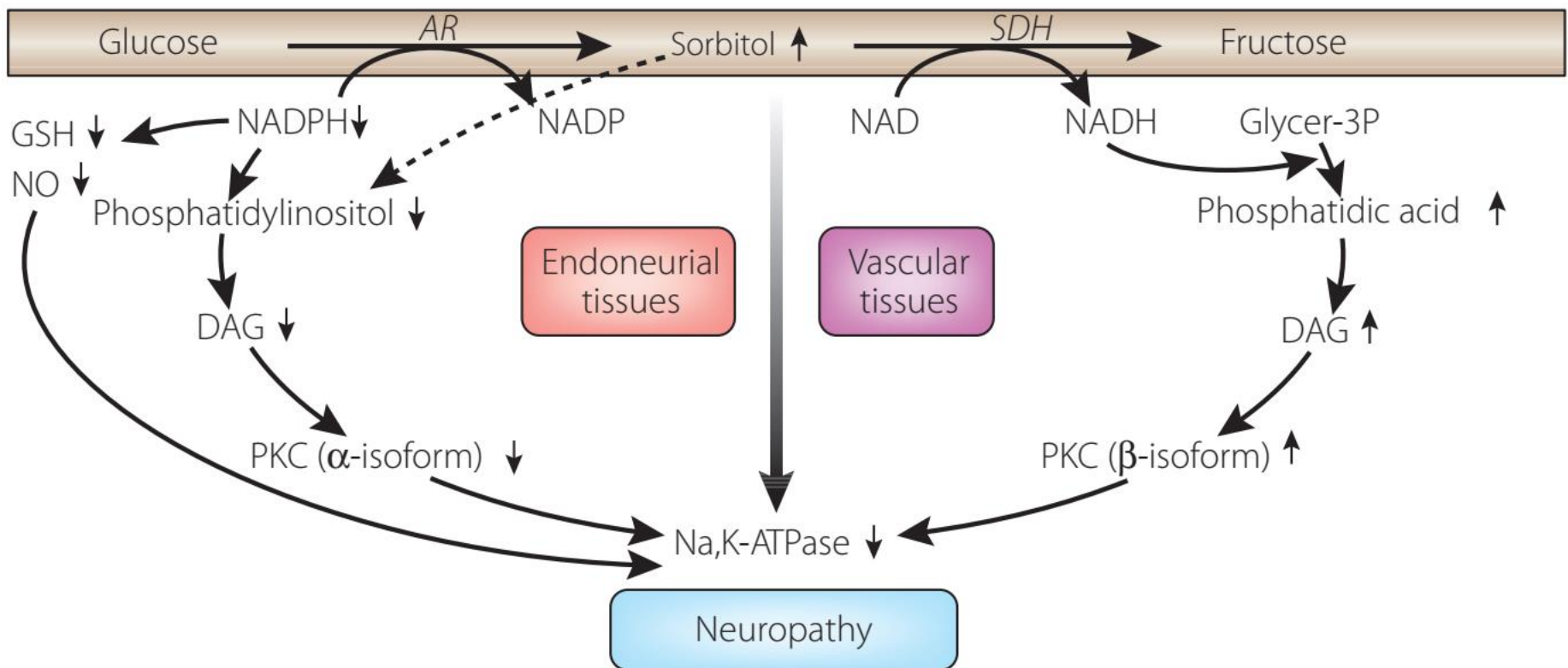
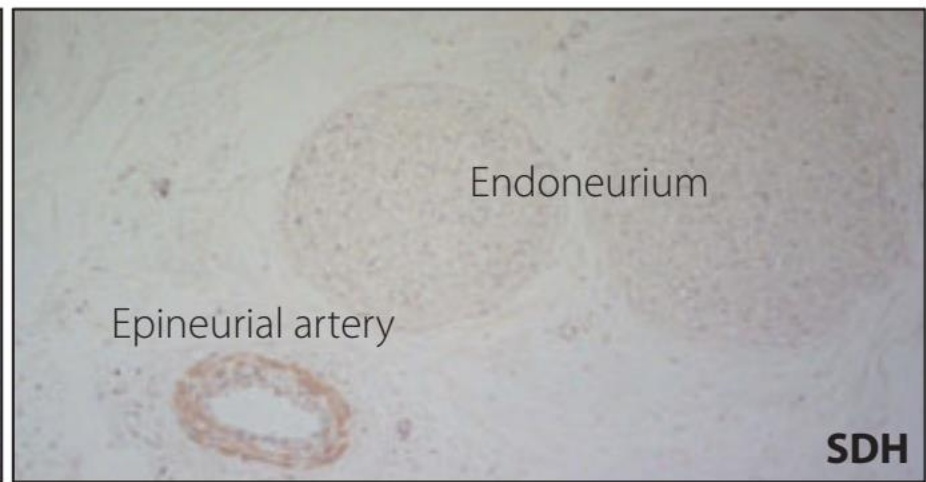
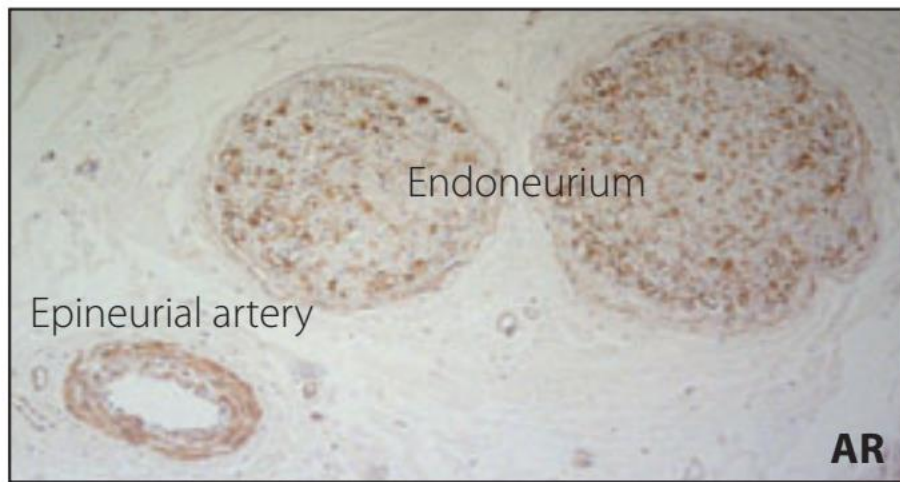
Ngoài ra còn có sự kích hoạt các con đường poly (ADP-ribose) polymerase, polyol, hexosamine và protein kinase C (PKC) và tích tụ các sản phẩm cuối cùng của quá trình đường hóa bậc cao dẫn đến rối loạn chức năng và tổn thương sợi trục Thần kinh

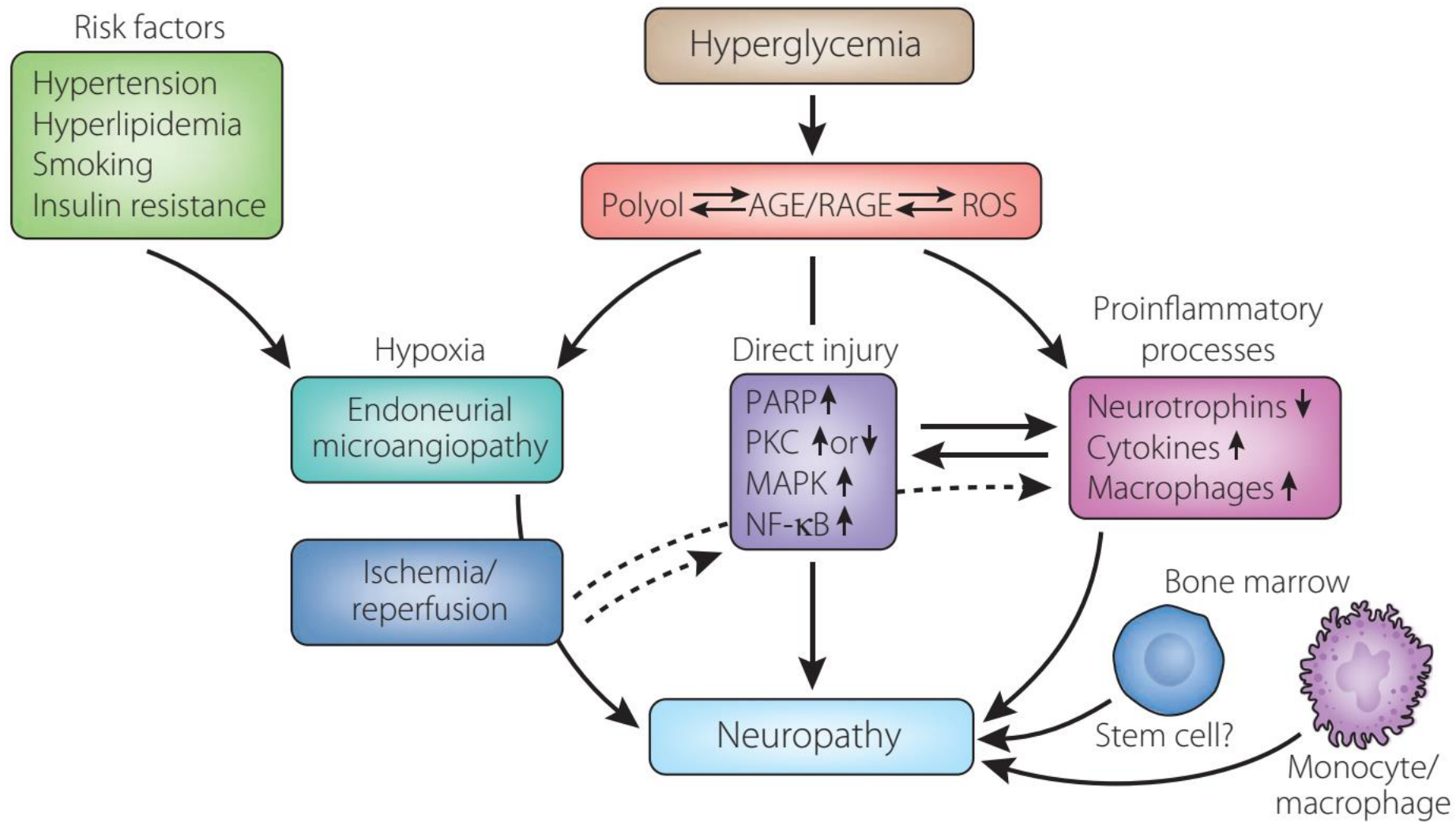
Gia tăng con đường polyol dẫn đến tích tụ Sorbitol và Fructose, suy giảm Myo-inositol và giảm hoạt động Na^+K^+ -ATPase. Sự khiếm khuyết vi mạch nội mạc thần kinh dẫn đến thiếu oxy và thiếu máu cục bộ, tạo ra các gốc tự do oxy hóa (stress oxy hóa), kích hoạt yếu tố phiên mã nhạy cảm với oxy hóa khử $\text{NF}\kappa\text{B}$ và tăng hoạt động của PKC

- There is also activation of poly (ADP-ribose) polymerase, polyol, hexosamine and protein kinase C (PKC) pathways and accumulation of advanced glycation end products culminating in axonal dysfunction and damage . Increased flux through the polyol pathway leads to accumulation of sorbitol and fructose, myo-inositol depletion and a reduction in Na^+K^+ -ATPase activity. Endoneurial microvascular deficits result in hypoxia and ischaemia, generation of reactive oxygen species (oxidative stress), activation of the redox-sensitive transcription factor $\text{NF}\kappa\text{B}$, and increased activity of PKC.

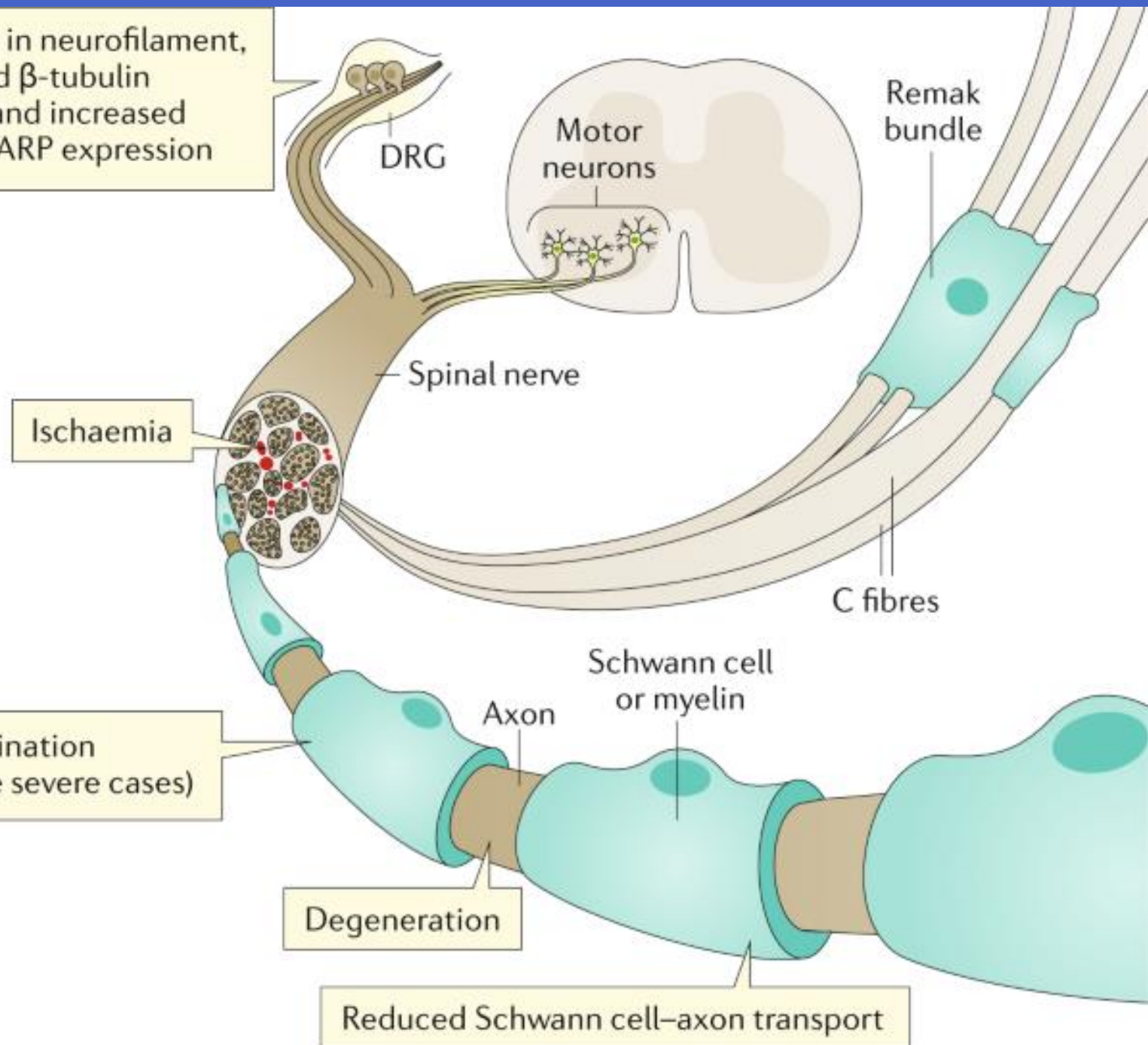


linking with regard to the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathies. Deficits in neurotrophic factors



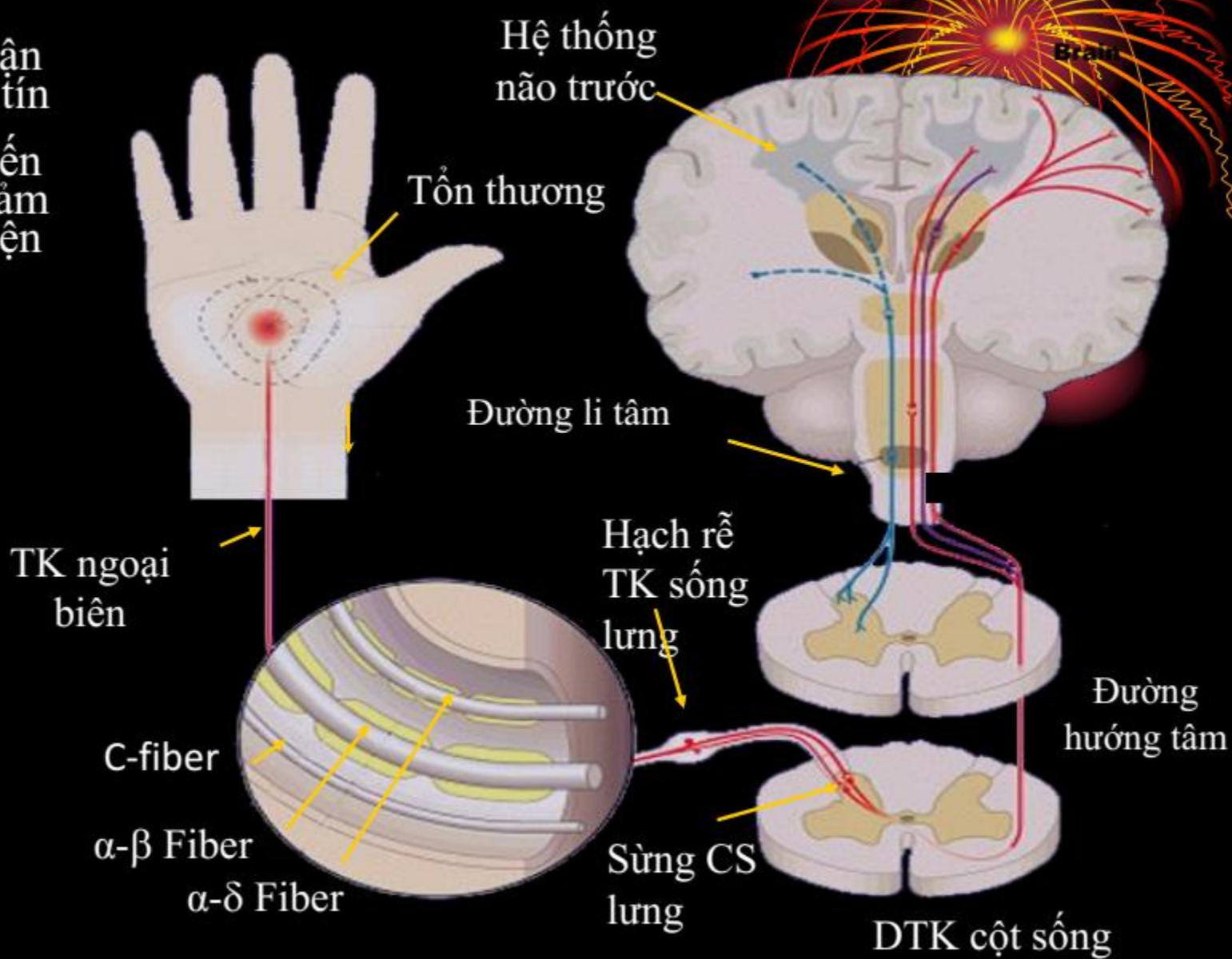


Reduction in neurofilament, GAP43 and β -tubulin synthesis and increased HSP and PARP expression



SINH LÝ VỀ NHẬN CẢM ĐAU

- Sự tiếp nhận
- Sự truyền tín hiệu
- Sự điều biến
- Sự nhận cảm
- Sự biểu hiện
- Thái độ



Mechanisms of neuropathic pain.

Peripheral mechanisms

Changes in sodium channel distribution and expression

Changes in calcium channel distribution and expression

Altered neuro-peptide expression

Sympathetic sprouting

Loss of spinal inhibitory control

Altered peripheral blood flow

Axonal atrophy, degeneration, or regeneration

Damage to small fibers

Increased glycemic flux

Central mechanisms

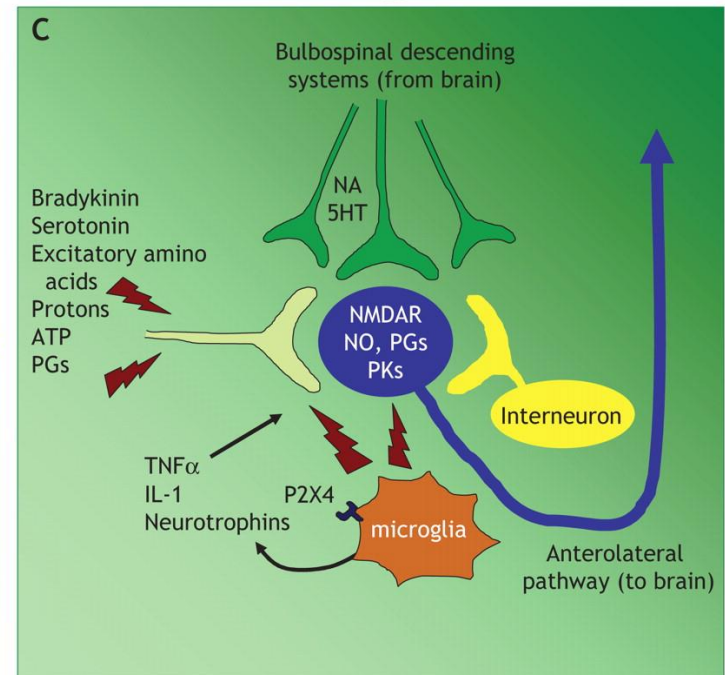
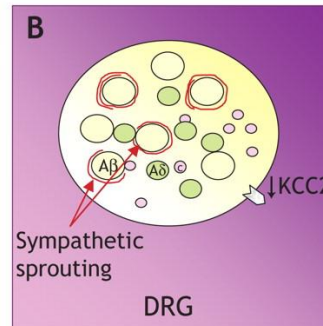
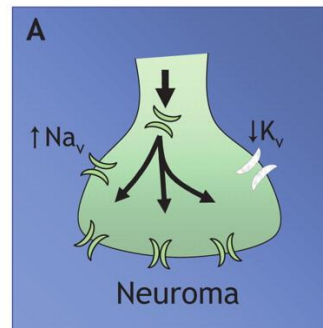
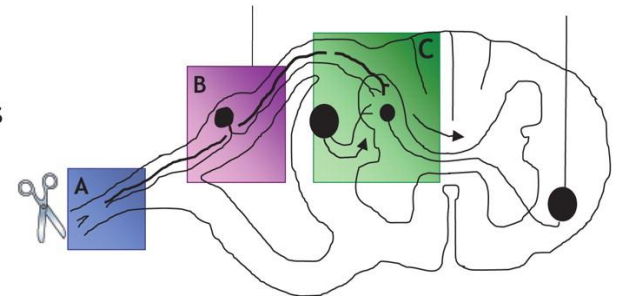
Central sensitization

Changes in the balance of facilitation/ inhibition within descending pathways

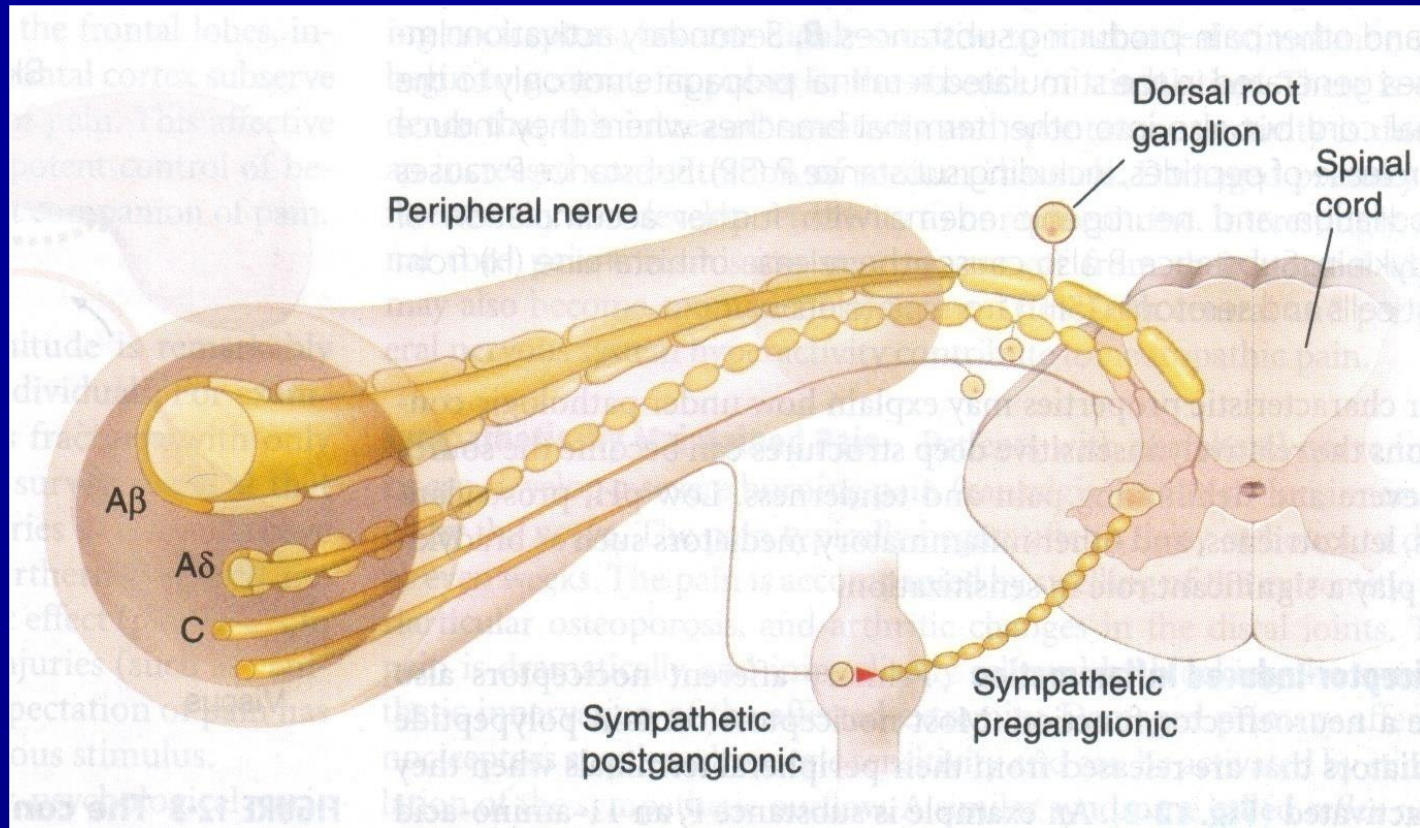
Increased thalamic vascularity

Adapted with permission from Tesfaye and Kempler (37).

Injury-induced nerve changes in the periphery, dorsal root ganglia and spinal cord contribute to neuropathic pain syndromes

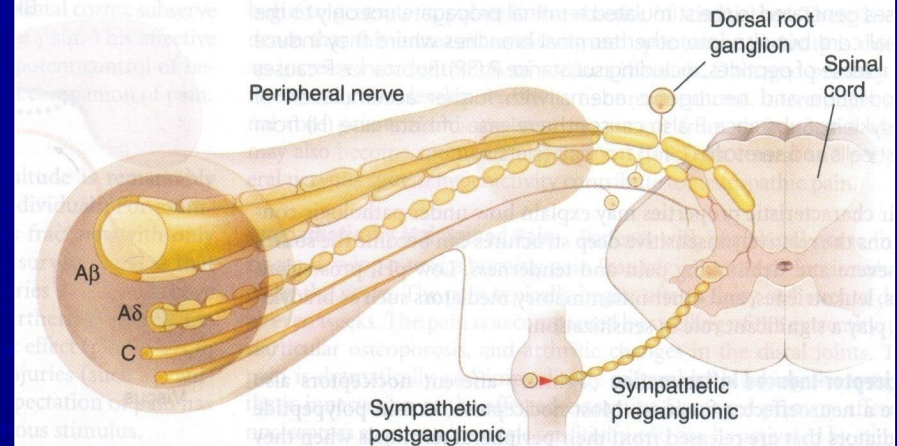
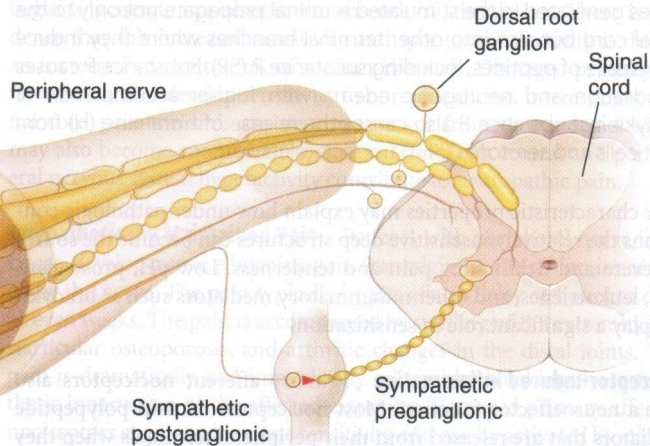


Solomon Tesfaye et al. Dia Care 2013;36:2456-2465



Sợi thần kinh ngoại biên: sợi lớn A β có myelin
 dẫn truyền nhanh; lực vận động, cảm giác bản thể, sự đồng vận

Rối Loạn chức năng sợi lớn A β có myelin
 + ảnh hưởng đến TK vận động hay cảm giác, hay cả hai
 + giảm cảm giác rung (thường là dấu chứng đầu tiên), định vị ngón
 + Yếu cơ, teo cơ, mất phản xạ gân xương



Sợi TK ngoại biên: sợi mỏng A δ có myelin. dẫn truyền nhanh; cảm giác lạnh, đau & sâu

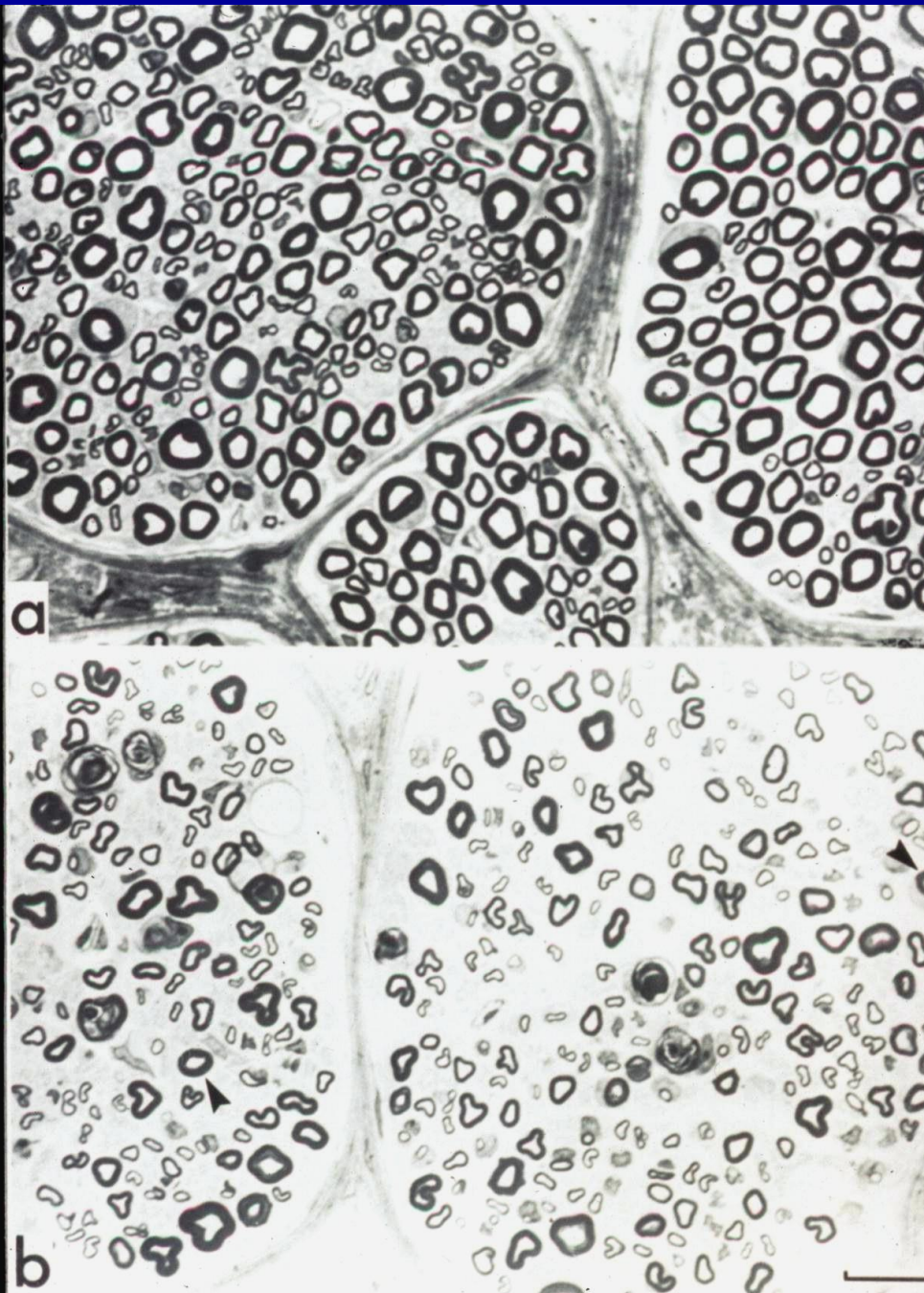
Sợi TK ngoại biên: sợi nhỏ C, không myelin dẫn truyền chậm ; ngưỡng nóng, xúc giác, và TK giao cảm đến da. Tất cả sợi giao cảm hậu hạch không có myelin

RL chức năng sợi nhỏ (A δ và C):

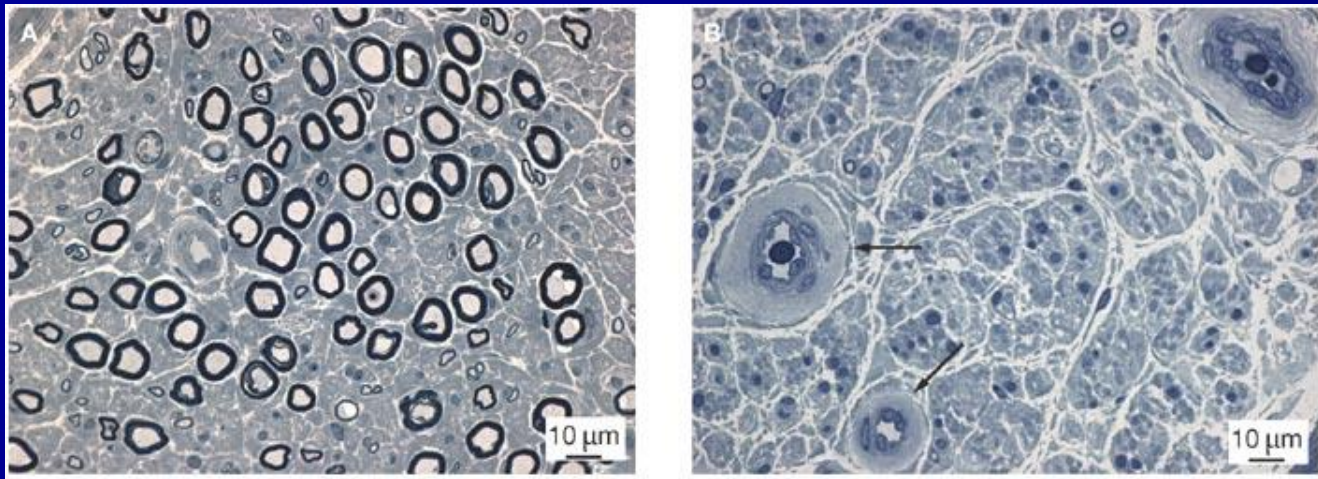
- + thường gặp, sớm, xuất hiện trước khi có các dấu chứng hay phát hiện qua điện cơ đồ
- + biểu hiện trước tiên ở chi dưới với TC đau và tăng cảm giác
- + tiếp theo là giảm nhạy cảm với nhiệt, sờ nhẹ và châm kim

Bệnh lý TK sợi trục

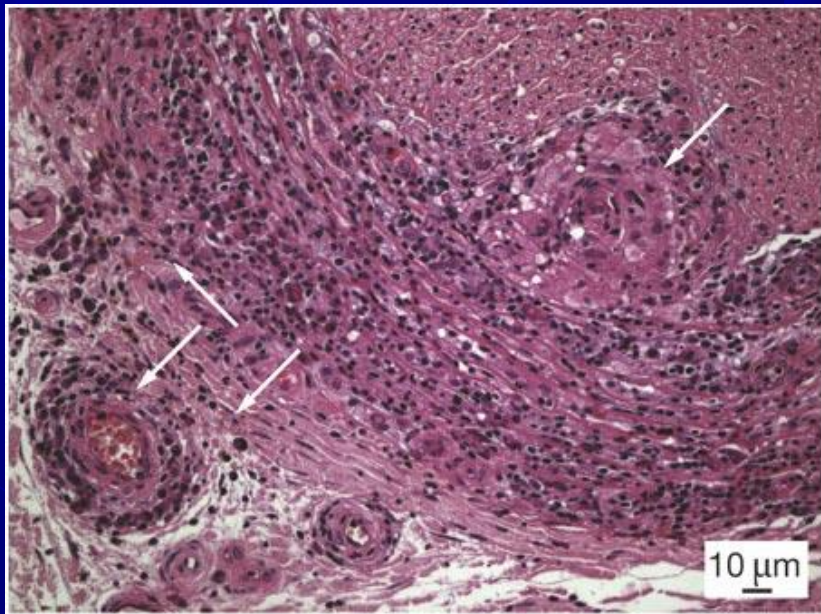
TK bình thường



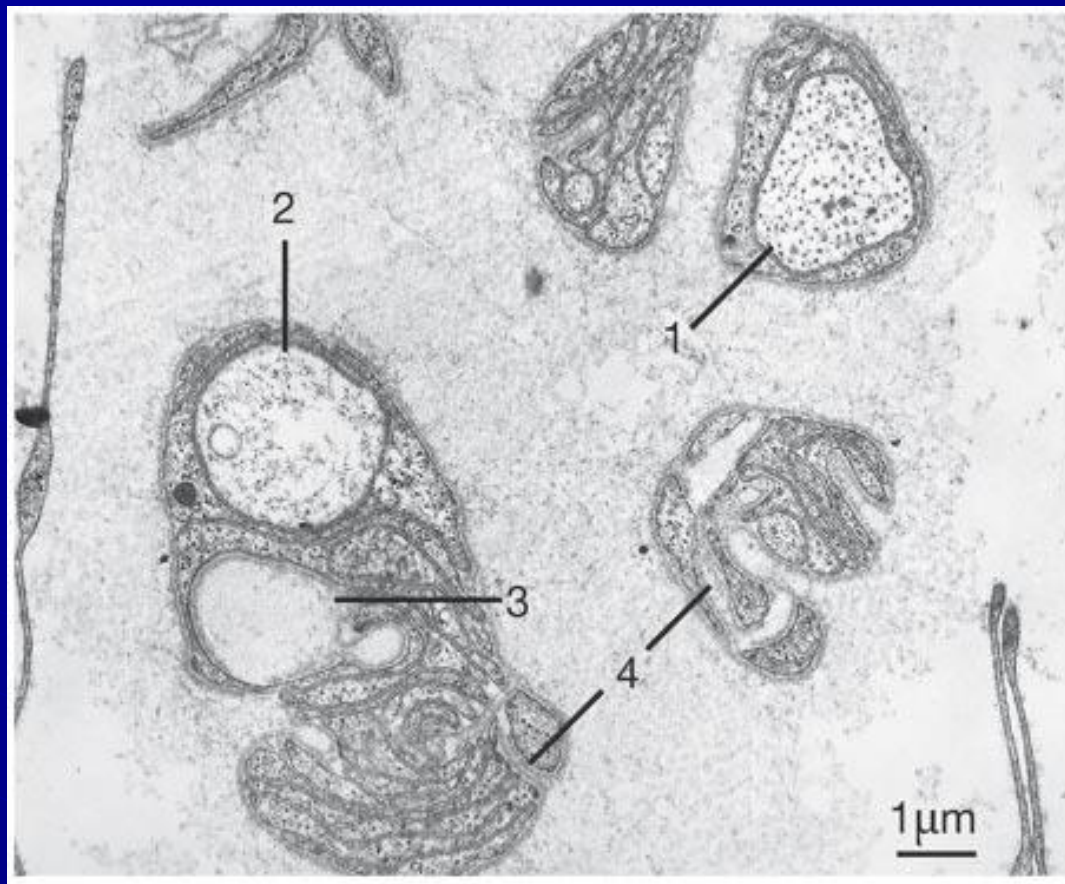
**Mất > 50% sợi trục:
Tiến dần đến
“Điểm không hồi
phục”**



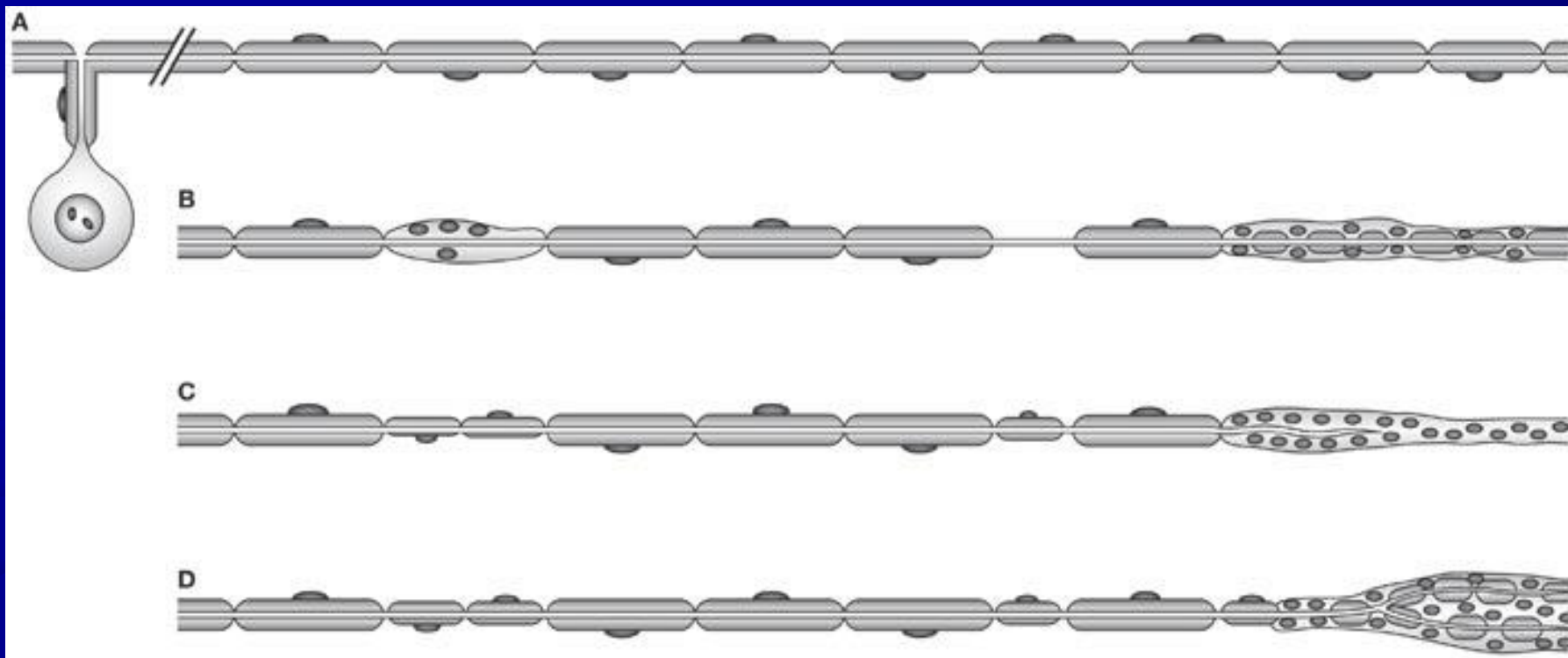
- Sinh thiết dây TK kheo nông ở bn có bệnh lý đa dây TK phụ thuộc chiều dài



Bệnh lý đa rễ đa dây TK
đái tháo đường

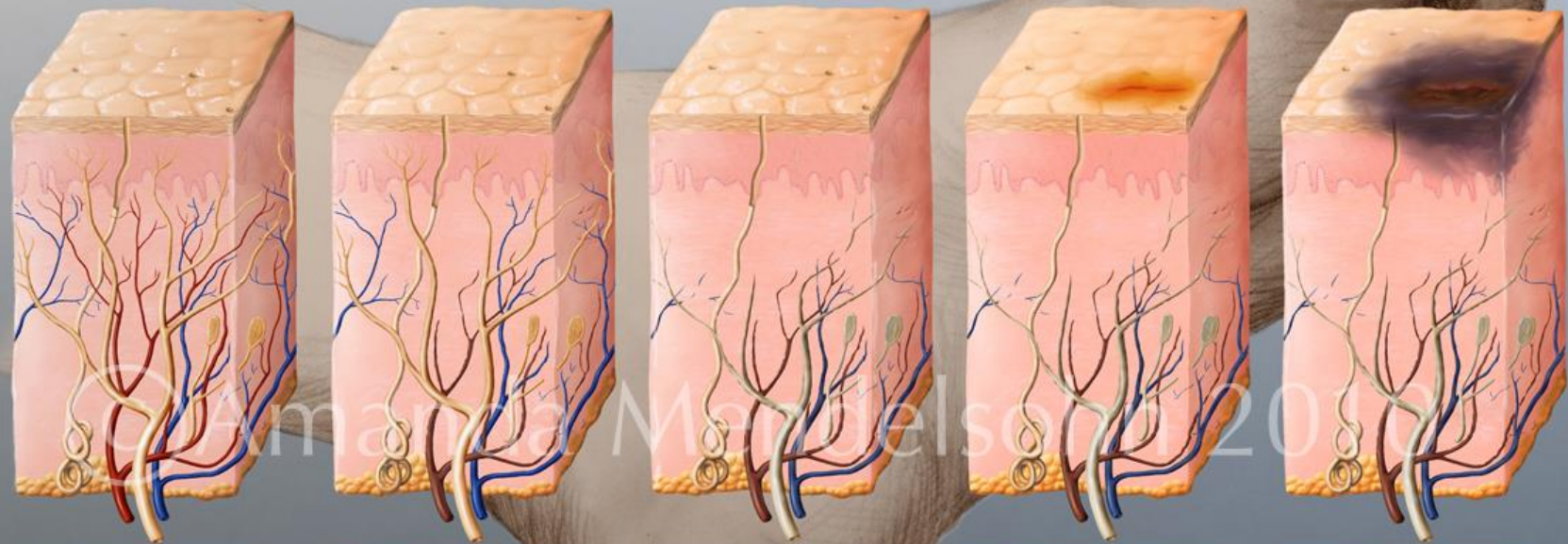


- Bất thường các sợi TK không myelin ở bn bệnh đa dây TK phụ thuộc chiều dài
- 1. sợi bình thường
- 2. sợi bị thoái hoá
- 3. collagen chiếm các khoảng trống
- 4. thoái hoá các giải tế bào Schwann



- Bất thường của các sợi trong bệnh đa dây TK đái tháo đường phụ thuộc chiều dài
- A. sợi bình thường
- B. mất myelin từng phần
- C và D. tái tạo myelin

Tiến triển bệnh thần kinh ngoại biên Đái Tháo Đường



Healthy tissue

Diabetes-related metabolic or vascular conditions can cause capillary damage.

Capillary damage can lead to nerve damage and loss of sensation especially in the extremities.

Injury due to loss of sensation.

Loss of sensation and circulation problems result in increased risk of infection, ulcers and gangrene.

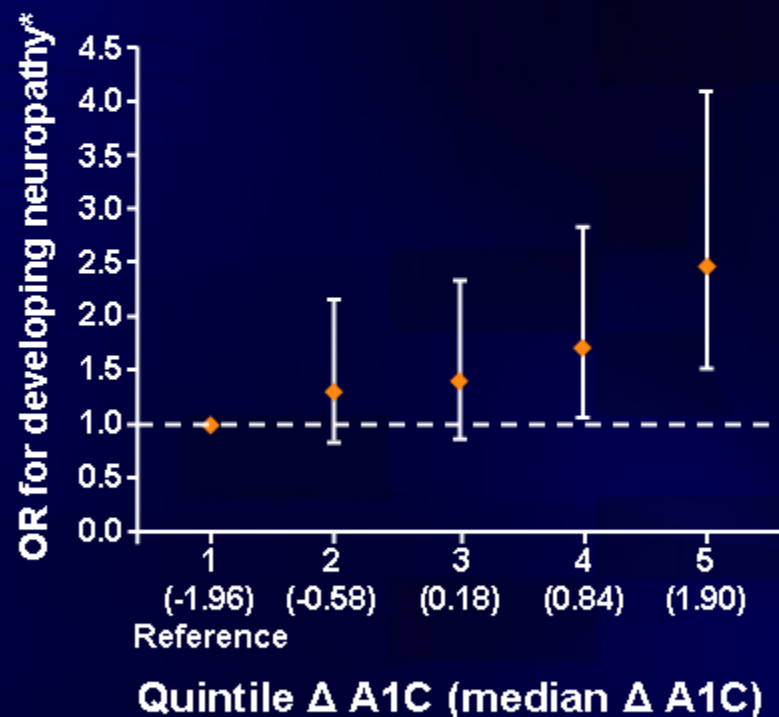
3. YẾU TỐ NGUY CƠ

Risk factors

- Alcohol use disorder
- Nutritional deficiencies (e.g., B12)
- Guillain-Barre syndrome
- Toxicities and overdose
- Hereditary or genetic conditions (e.g., Charcot Marie Tooth disease, amyloidosis, porphyria)
- Infection
- Inflammatory conditions
- Malignancy
- Advanced age
- Hypertension
- Smoking
- Dyslipidemia
- Poor glucose control
- A long duration of diabetes
- Heavy intake of alcohol
- Positive HLA-DR3/4 genotype

Last Update: July 26, 2021.

EURODIAB: Glycemia is not the only risk factor for distal symmetric neuropathy in type 1 diabetes



*Adjusted for A1C and diabetes duration

†Log transformation used

Risk factors for developing distal neuropathy*

Variable	OR (95% CI)	P
Total-C (mmol/L)	1.26 (1.10-1.45)	0.001
LDL-C (mmol/L)	1.22 (1.03-1.45)	0.02
TG (mmol/L)	1.35 (1.16-1.57)	<0.001
von Willebrand factor (U/mL)†	1.20 (1.02-1.42)	0.03
Weight (kg)	1.34 (1.17-1.54)	<0.001
BMI	1.40 (1.22-1.61)	<0.001
Waist-to-hip ratio	1.06 (0.93-1.22)	0.4
Estimated glucose disposal rate (mg/kg per min)	1.37 (1.08-1.73)	0.01
Albumin excretion rate (mg/min)†	1.25 (1.10-1.43)	0.001
Insulin dose/kg body weight (IU)	1.09 (0.95-1.26)	0.2
History of smoking	1.55 (1.17-2.04)	<0.001
Hypertension	1.92 (1.30-2.82)	<0.001
Macroalbuminuria	2.08 (1.11-3.90)	0.02

Tesfaye S et al. *N Engl J Med*. 2005;352:341-50.

Cumulative incidence of neuropathy in type 1 DM is related to ...

...A1C value and duration of diabetes

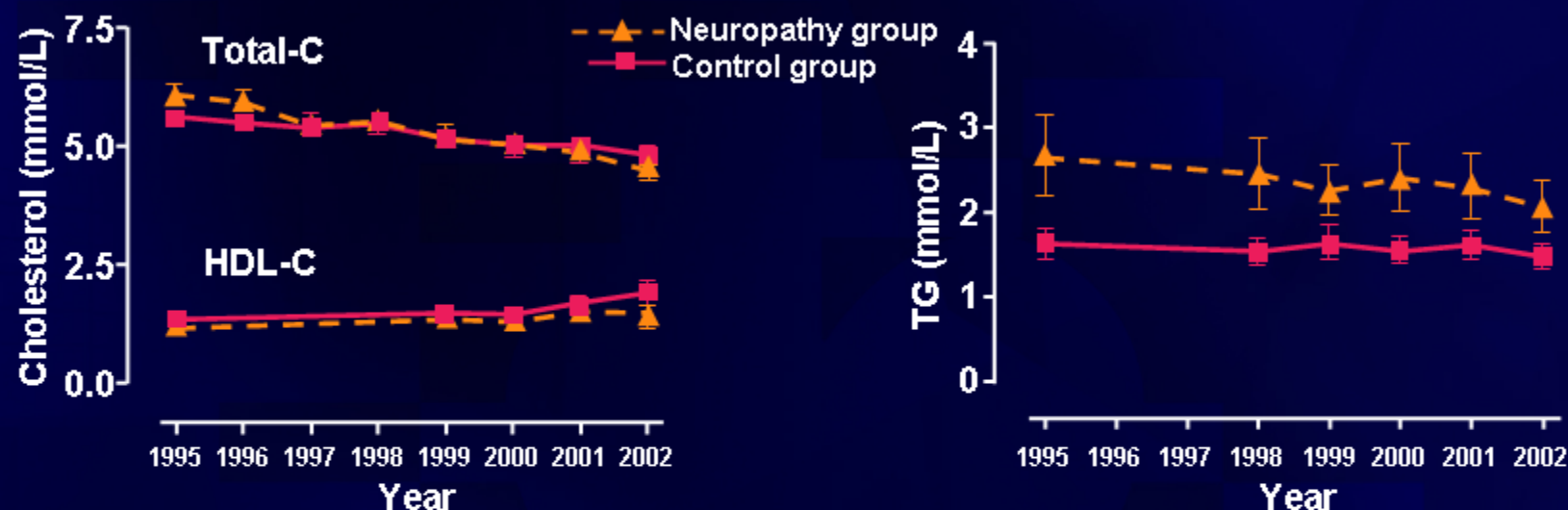
- Other factors significantly associated with cumulative incidence of neuropathy
 - ↑Total-C, ↑LDL-C, ↑TGs
 - ↑BMI
 - ↑Von Willebrand factor levels
 - Urinary albumin excretion rate
 - Hypertension
 - Smoking

Risk factors associated with the development of peripheral sensory neuropathy in T2DM at 5 years

5-Year cohort (n = 395)

	No neuropathy	New neuropathy	P
n (%)	147 (37.7)	248 (62.3)	-
Age (years)	56.9	63.6	<0.001
Diabetes duration (years)	2.0	3.0	<0.05
BMI (kg/m ²)	29.2	29.2	NS
Overweight/obese (%)	78.8	87.9	<0.05
Fasting serum glucose (mmol/L)	7.5	8.4	<0.01
A1C (%)	6.7	7.3	<0.01
Serum LDL-C (mmol/L)	3.4	3.4	NS
Systolic BP (mm Hg)	143	148	<0.05
Diastolic BP (mm Hg)	81	80	NS
On BP-lowering medication (%)	40.8	46.4	NS
ACEI (%)	17.0	19.4	NS
Urinary albumin:creatinine (mg/mmol)	1.6	2.3	<0.01
Retinopathy (%)	6.8	12.2	NS

Diabetic neuropathy in long-standing T2DM may be irreversible despite improvements in Total-C and TG



	Control subjects (1995) (n = 200)	Neuropathy patients (1995) (n = 100)	P	Control subjects (2002) (n = 200)	Neuropathy patients (2002) (n = 100)	P
Age (yrs)	49.2	66.2	<0.001			
DM duration (yrs)	17.8	20.5	0.07			
Total-C (mmol/L)	5.6	6.1	<0.001	4.8	4.6	0.75
TG (mmol/L)	1.63	2.69	<0.001	1.5	2.0	0.01
HDL-C (mmol/L)	1.3	1.2	<0.001	1.6	1.4	0.003

Systolic BP significantly increased in neuropathy group despite treatment

No difference in antihypertensive drug use between 2 groups



	Control subjects (1995) (n = 200)	Neuropathy patients (1995) (n = 100)	P	Control subjects (2002) (n = 200)	Neuropathy patients (2002) (n = 100)	P
Age (yrs)	49.2	66.2	<0.001			
DM duration (yrs)	17.8	20.5	0.07			
SBP (mm Hg)	132	147	<0.001	143	152	0.001
DBP (mm Hg)	75	79	0.015	76	75	0.59

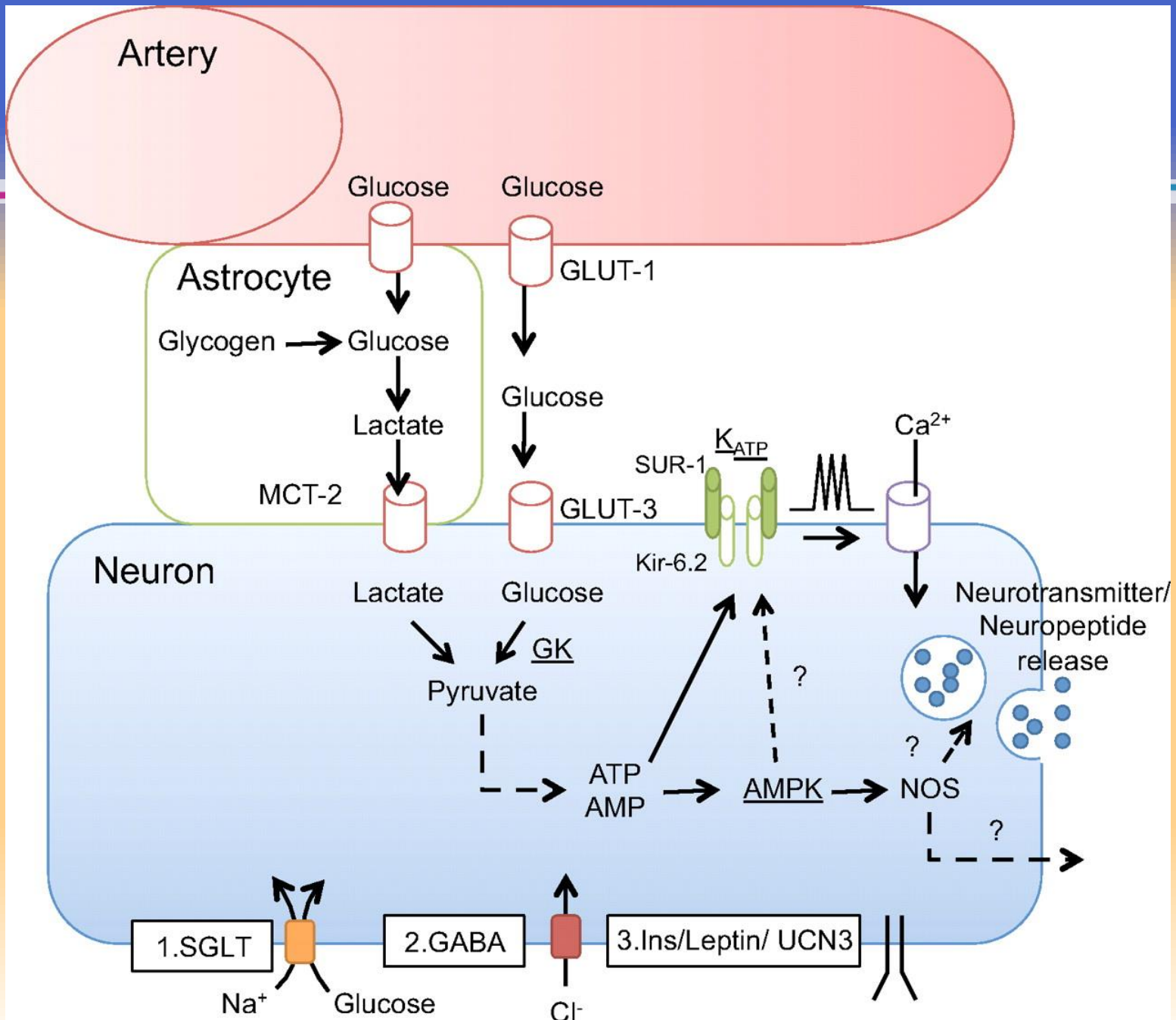
Prevalence of complications based on diabetic peripheral neuropathy status:

	Adults with neuropathy	Adults without neuropathy
Severe hypoglycemia	14%	7%
Diabetic ketoacidosis	7%	3%



Severe hypoglycemia, diabetic ketoacidosis twice as prevalent among adults with diabetic peripheral neuropathy [diabetic peripheral neuropathy](#) among 5,936 adults who had type 1 diabetes for at least 5 years in the T1D Exchange Clinic Network (mean age, 39 years; 55% women).

Nicole C. Foster, MS, senior biostatistician at the Jaeb Center for Health Research in Tampa, Florida, February 11, 2020



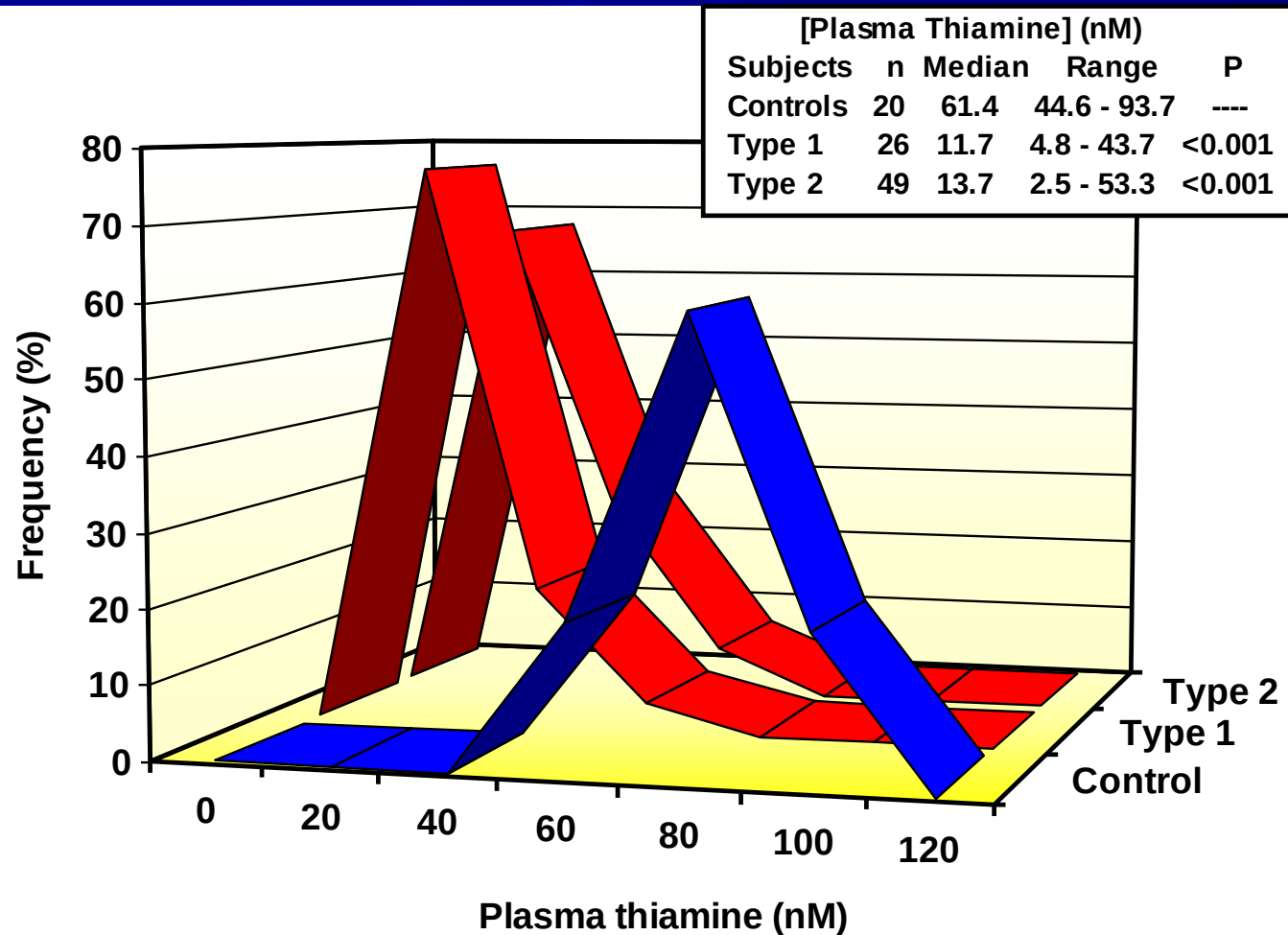
Vai trò Yếu tố vi lượng và Vitamin với Bệnh TK ĐTĐ

● 1. Magnesium

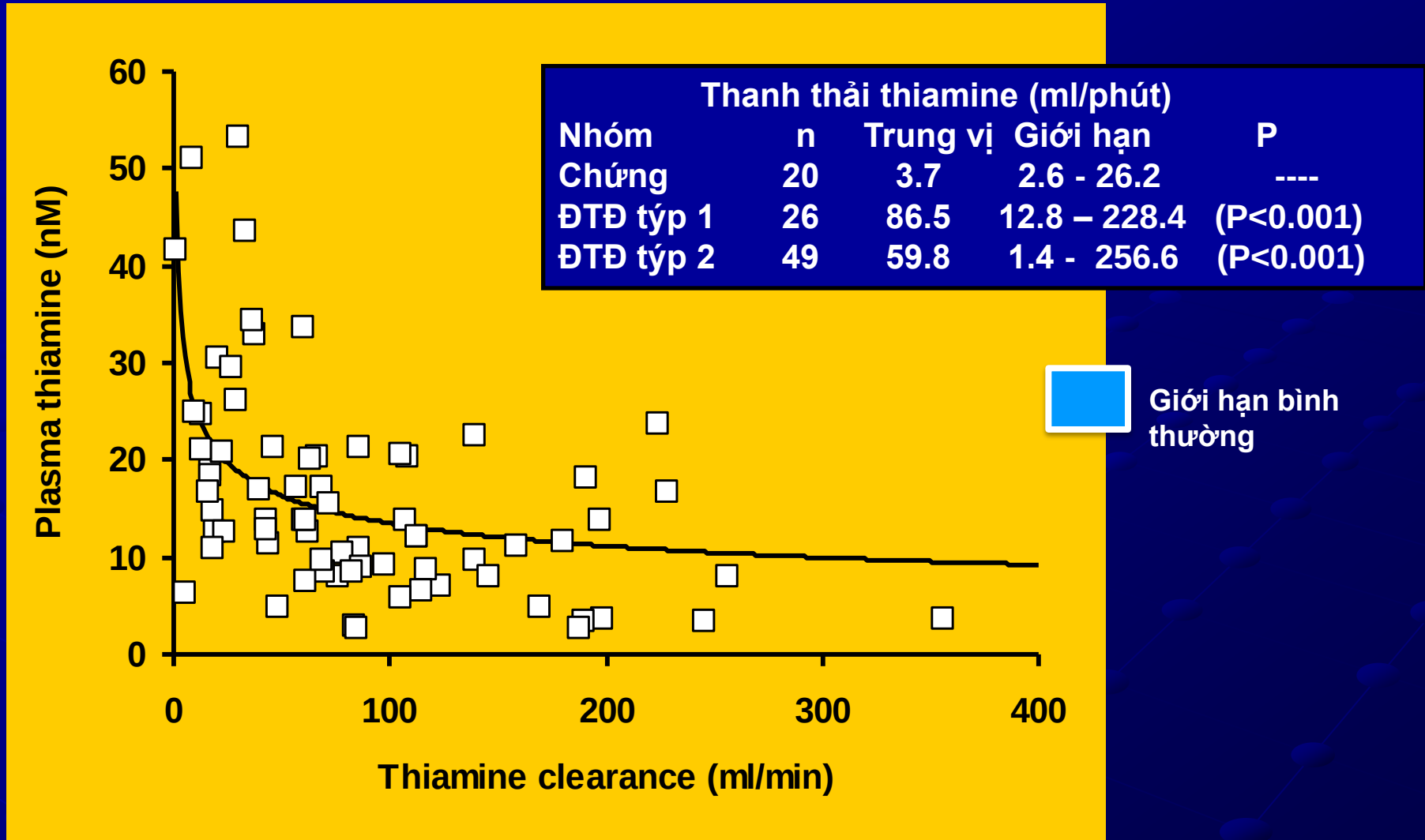
- Mg^{++} nội bào bn ĐTĐ bị giảm, hậu quả gây rối loạn dẫn truyền TK
- Cung cấp magnesium
 - - cải thiện tốc độ dẫn truyền thần kinh
 - - cải thiện dị cảm
 - - giảm đau.

2. Vitamin B1

Giảm nồng độ thiamine (vit B1) huyết tương ở bn ĐTĐ trên lâm sàng trong nghiên cứu Colchester, U.K.

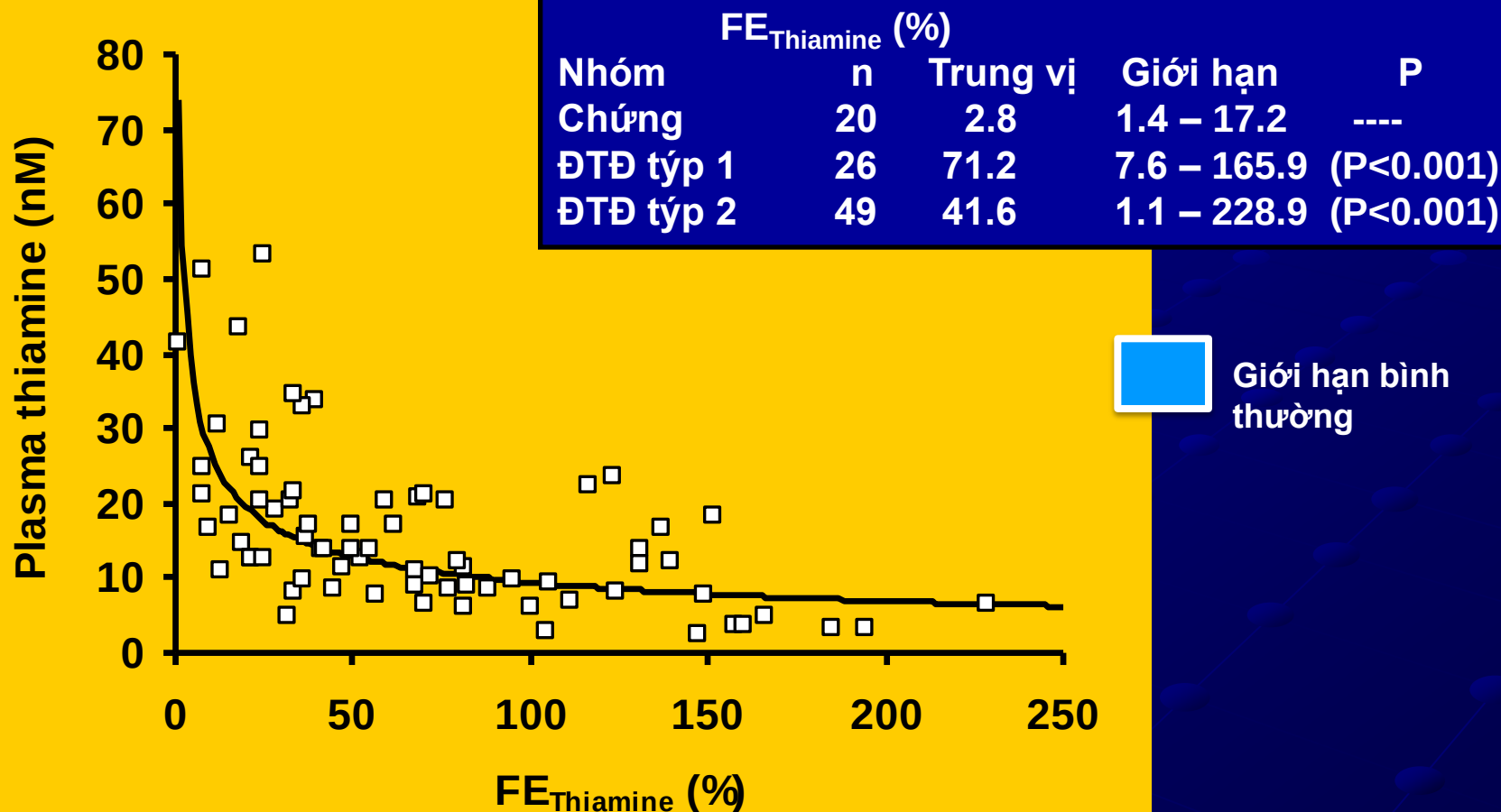


Thiếu thiamine ở bn ĐTĐ: Tăng thải thiamine ở thận



Tốc độ thải trừ thiamine tăng 4 lần ở bn đtd týp 1 và 2-3 lần ở týp 2

Thiếu hụt thiamine ở bệnh nhân ĐTĐ: nguyên nhân Tăng thải trừ (fractional excretion) thiamine



Thải trừ thiamine tăng 25 lần ở bn ĐTĐ típ 1 và 15 lần ở típ 2

3.Vitamin B6

Thiếu hụt vitamin B₆ ở bn đái tháo đường

- Vit B₆ giảm trong đái tháo đường lâm sàng: pyridoxal huyết thanh thấp hơn 25% so với giới hạn bình thường (Davis et al., *Pathology* 8:151-156, 1976)
- 25% bn đái tháo đường có nồng độ PLP (pyridoxal 5 phosphate) huyết tương thấp hơn giới hạn bình thường (Hamfelt and Soderhjelm, *Am J Clin Nutr* 38: 841-842, 1983)
- Bổ sung pyridoxine (120 mg/ngày) cho người bình thường và bn đái tháo đường thiếu PLP làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần và LDL (Brattstrom et al., *Scand J Clin Lab Invest* 50: 873–877, 1990)

Giảm vitamin B₆ trong đái tháo đường có thể do tăng thải trừ qua nước tiểu và/hoặc tăng thoái biến vitamin B₆.

Yếu tố nguy cơ bị lãng quên

Vitamin B12

- **Tham gia phản ứng tổng hợp thymidylate**, một thành phần trong phân tử ADN, cung cấp nguyên liệu để tổng hợp ADN, góp phần vào quá trình phân chia tế bào và trưởng thành tế bào trong cơ thể.
- **Giúp duy trì năng lượng** : chuyển đổi carbohydrate trong thực phẩm thành glucose để sử dụng trong cơ thể
- **Giảm nguy cơ mắc bệnh thoái hóa thần kinh và ngăn ngừa mất trí nhớ** bao gồm bệnh Alzheimer.
- **Cải thiện tâm trạng và triệu chứng trầm cảm**
- Tham gia quá trình chuyển hóa và tổng hợp chất SAM (S-adenosyl methionine) trong chức năng thần kinh, giúp đối phó với căng thẳng và điều chỉnh tâm trạng.
- Cần thiết cho quá trình nhận thức và tập trung.

Vitamin B12

- **Duy trì sức khỏe tim mạch**

Vitamin B12 giúp làm giảm mức homocysteine cao, yếu tố nguy cơ chính gây ra bệnh tim.

- **Chăm sóc da, tóc, móng**

- **Hỗ trợ tiêu hóa** : enzyme tiêu hóa, trao đổi chất và sự phân hủy của thực phẩm trong dạ dày. loại bỏ vi khuẩn có hại trong đường tiêu hóa và đồng thời nuôi dưỡng vi khuẩn có lợi sẽ ngăn ngừa các rối loạn tiêu hóa như viêm ruột (IBS) hoặc Candida.

- **Cần thiết cho một thai kỳ khỏe mạnh**

- **Ngăn ngừa ung thư** : K cổ tử cung, K tuyến tiền liệt hay K đại tràng.

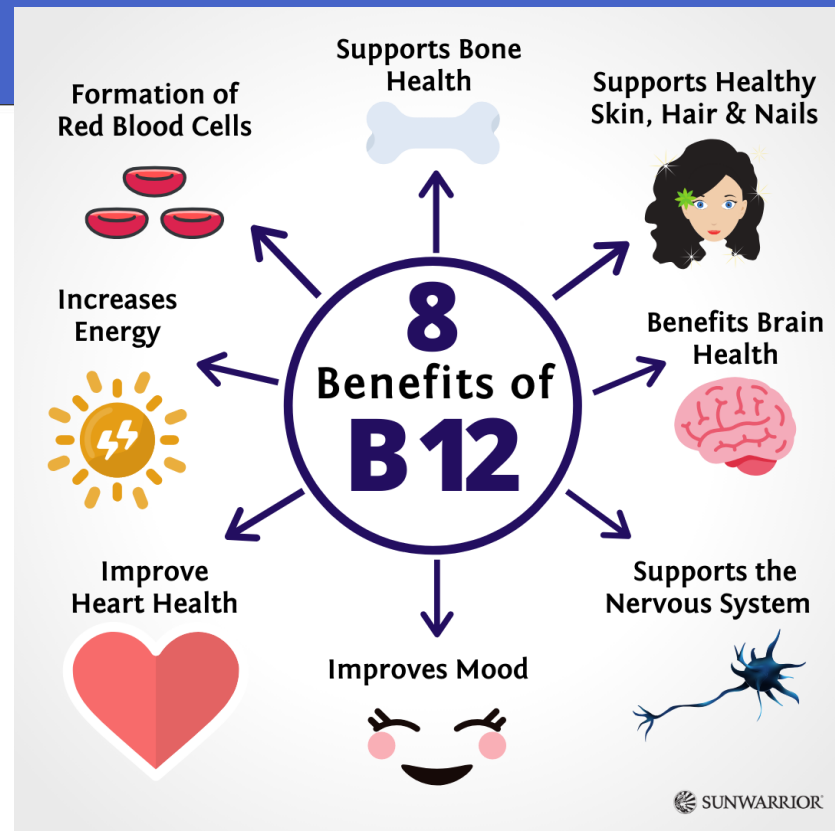
- **Tạo ra hồng cầu, ngăn ngừa thiếu máu**

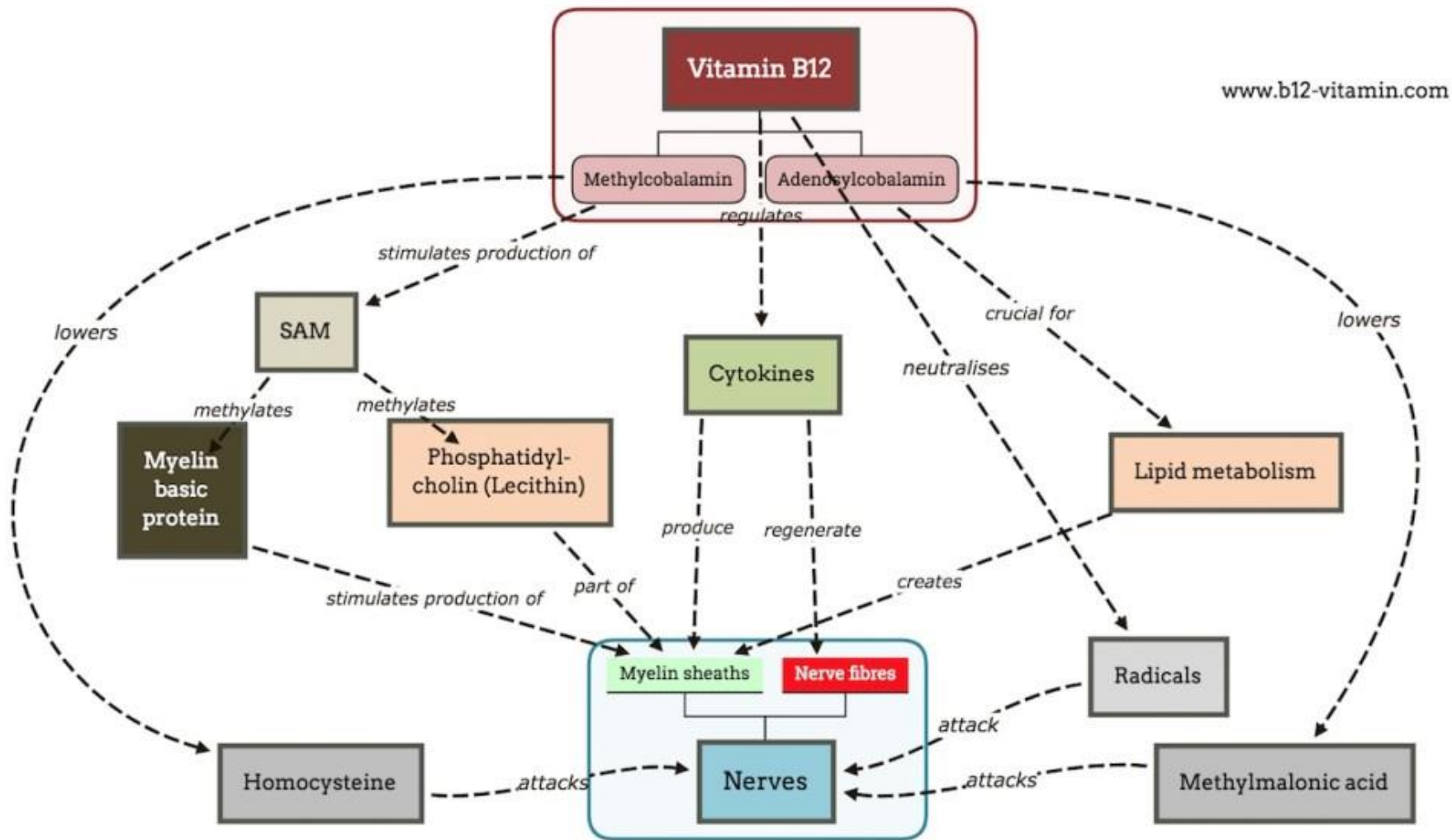
Vit B12

Functions

1. This Is coenzyme for the synthesis of Methylmalonyl co A to Succinyl co A
2. Converts homocysteine to methionine
3. Important role in the metabolism of fatty acid and aliphatic acid.
4. It is cofactor for the synthesis of DNA
5. It is needed for the mylenation of the nerves
6. Deficiency leads to accumulation of abnormal lipids
7. Deficiency leads to ineffective production of RBC, WBC, Platelets
8. It is needed in general somatic cell metabolism

labpedia.net

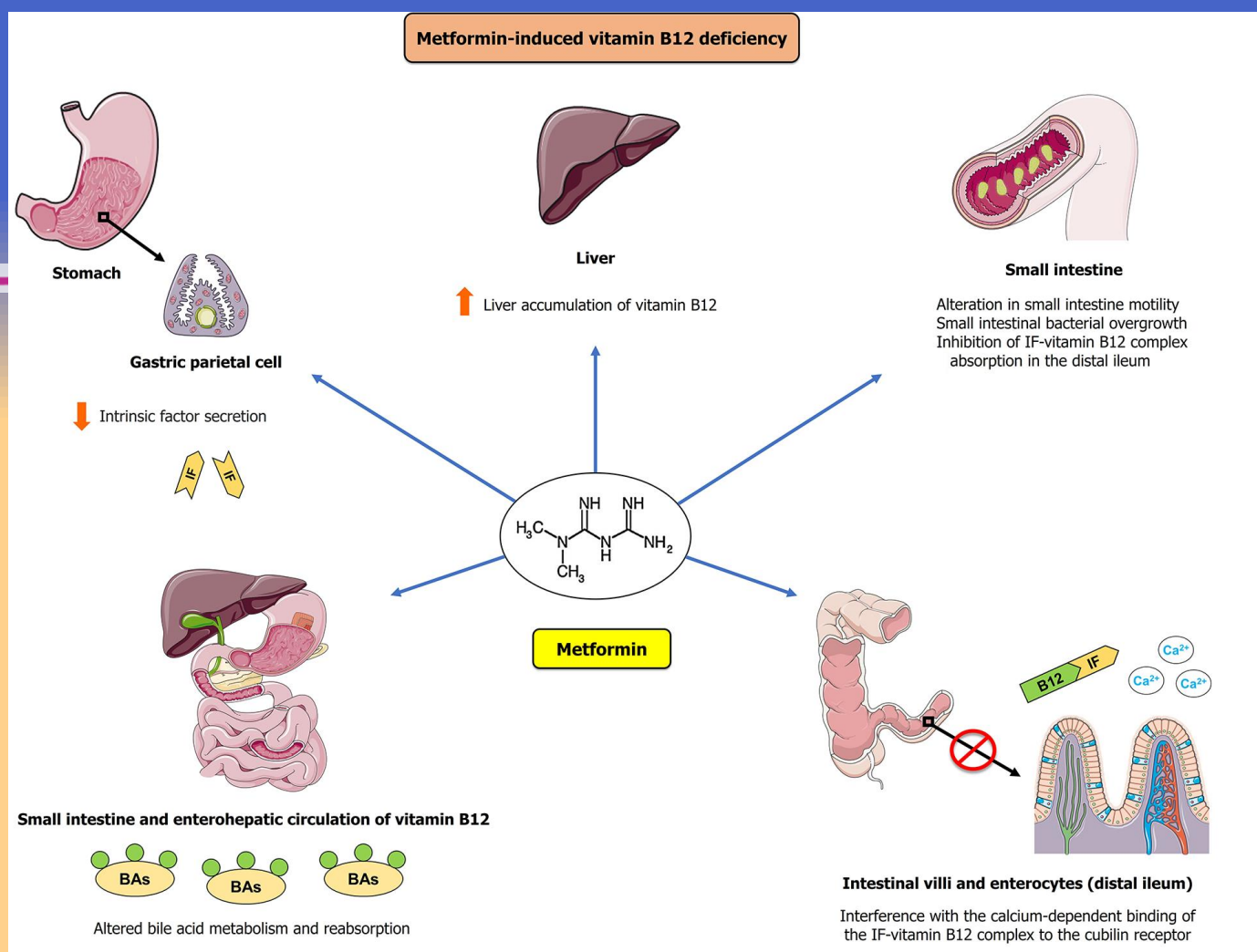




Vitamin B12 and the Creation of the Myelin Sheaths

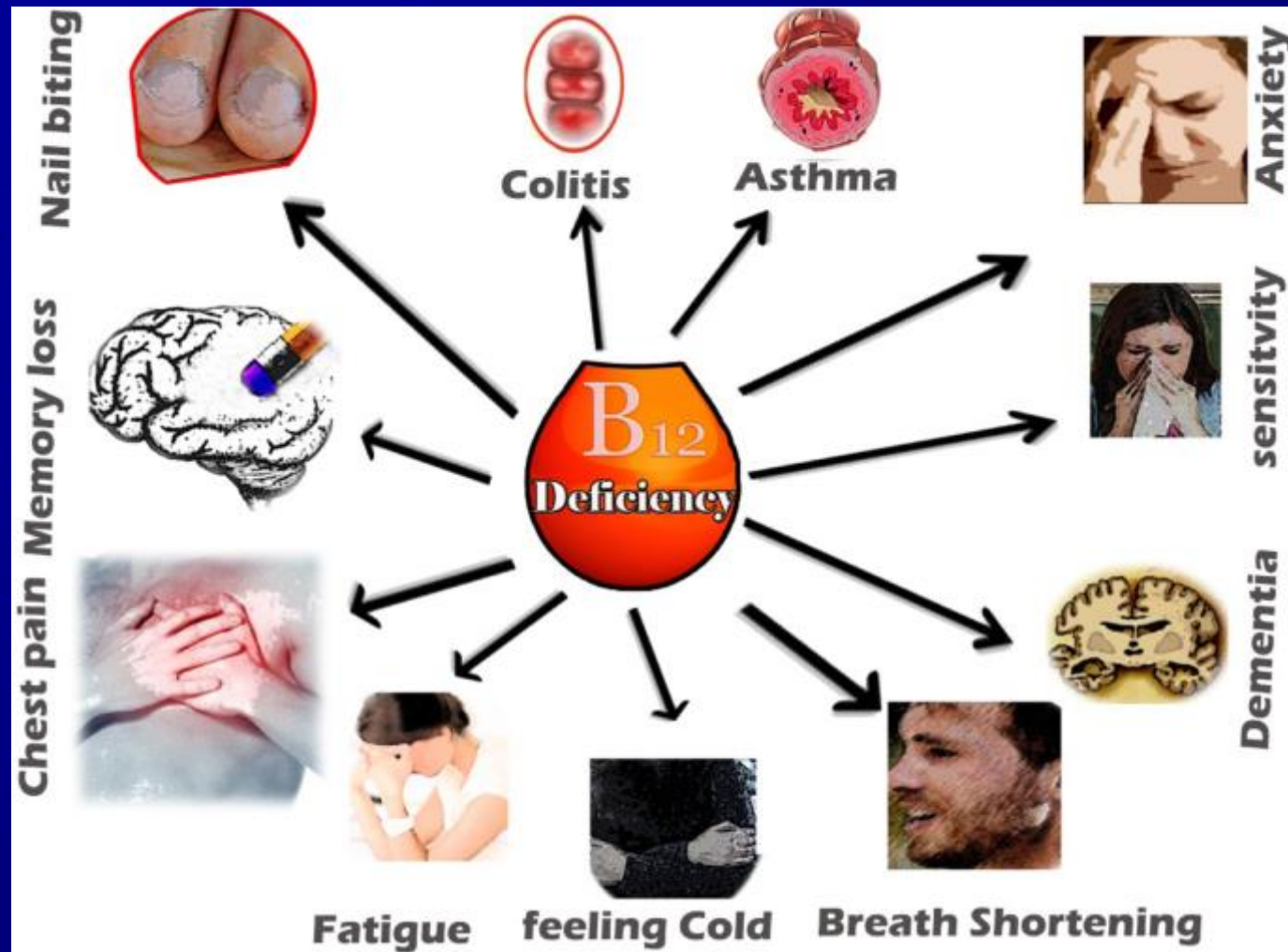
Table 1. Other causes of vitamin B12 deficiency

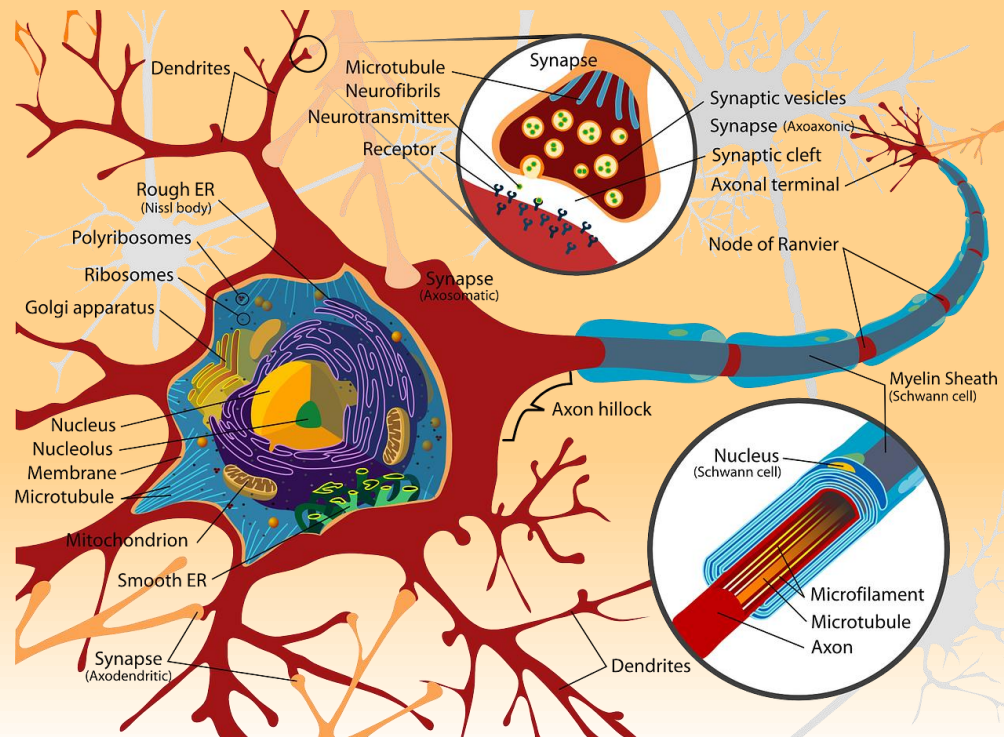
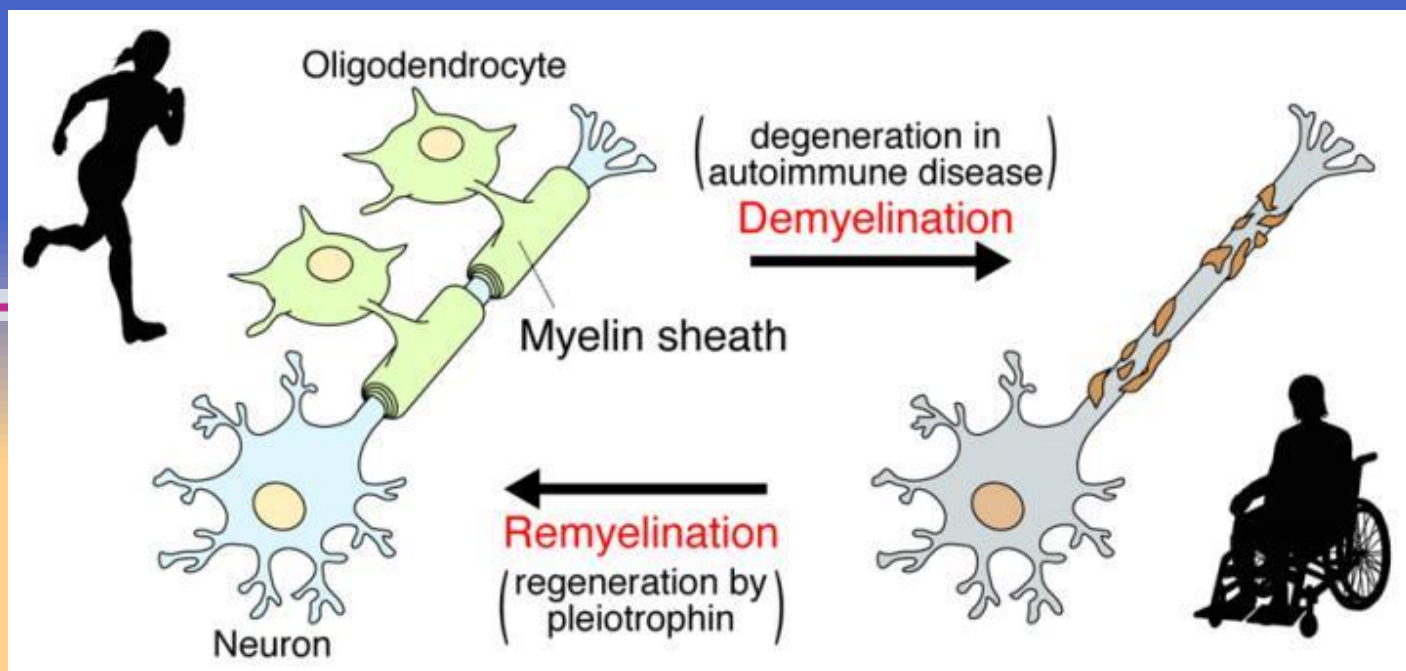
Cause	Additional information
Intestinal causes	Crohn's disease affecting the ileum, radiotherapy causing irradiation to the ileum, resection of the ileum, malabsorption
Drugs	Metformin, anticonvulsants, colchicine, neomycin
Drugs affecting gastric acid production	Long-term use of H2 receptor antagonists or proton pump inhibitors
Gastric causes	<i>Helicobacter pylori</i> infection, gastrectomy or gastric resection, gastritis or congenital deficiency of intrinsic factor
Dietary causes	Poor diet, vegan diet

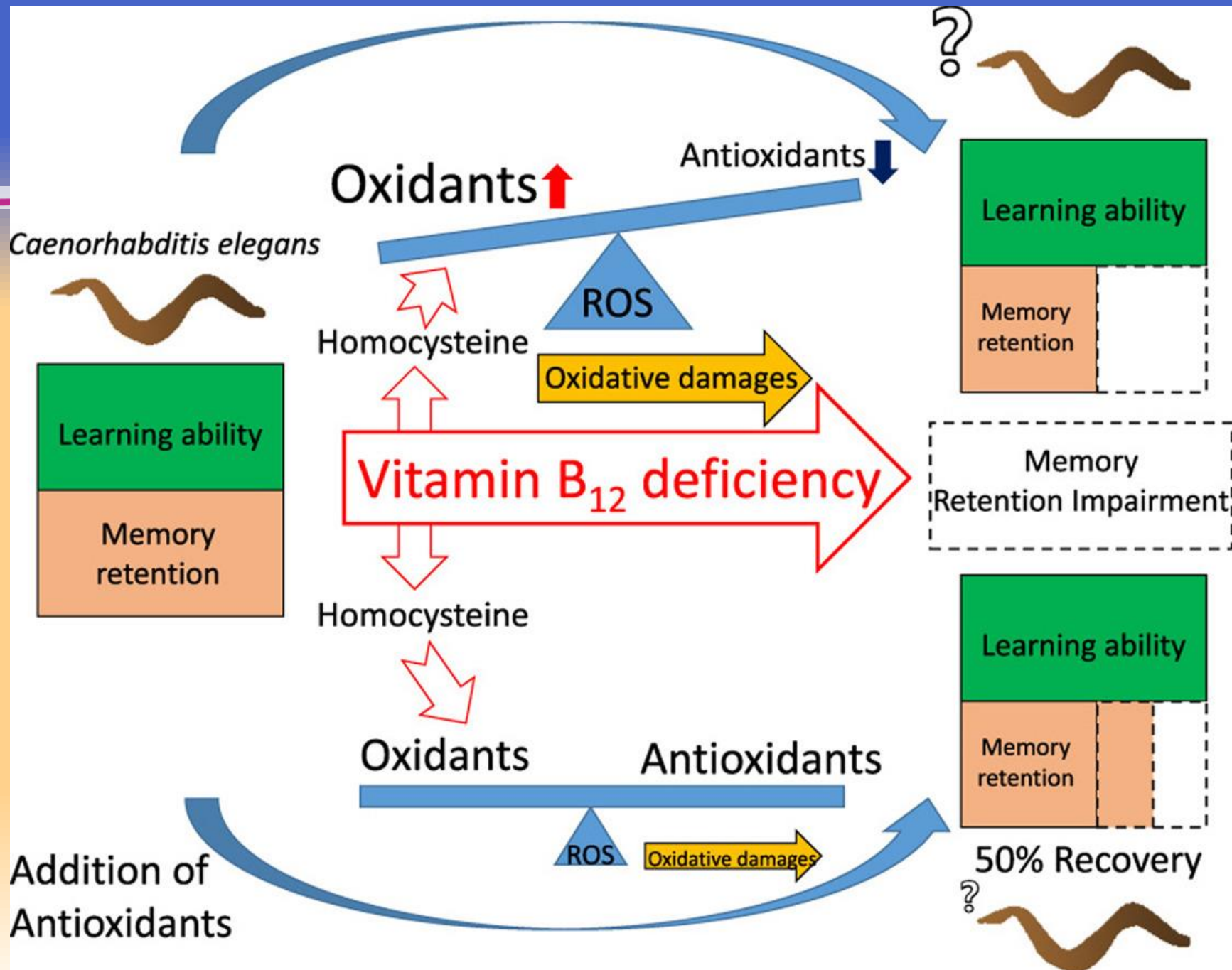


1. Can thiệp vào sự gắn kết phụ thuộc canxi của phức hợp yếu tố nội tại (IF) -vitamin B12 vào thụ thể cubilin trên tế bào ruột ở hồi tràng và / hoặc tương tác với thụ thể cubilin nội bào;
2. Thay đổi quá trình chuyển hóa và tái hấp thu axit mật, dẫn đến suy giảm chu trình ruột- gan của vitamin B12;
3. Giảm bài tiết yếu tố nội tại (IF) bởi các tế bào thành dạ dày;
4. Gan tăng tích tụ vitamin B12, dẫn đến thay đổi sự phân bố mô và chuyển hóa vitamin B12; và
5. Thay đổi nhu động ruột non, dẫn đến sự phát triển quá mức của vi khuẩn ruột non và sau đó ức chế sự hấp thu phức hợp IF-vitamin B12 ở đoạn xa hồi tràng. **Infante M, Leoni M, Caprio M, Fabbri A. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: An association to bear in mind. *World J Diabetes* 2021; 12(7): 916-931**

Biến chứng thiếu Vit B12

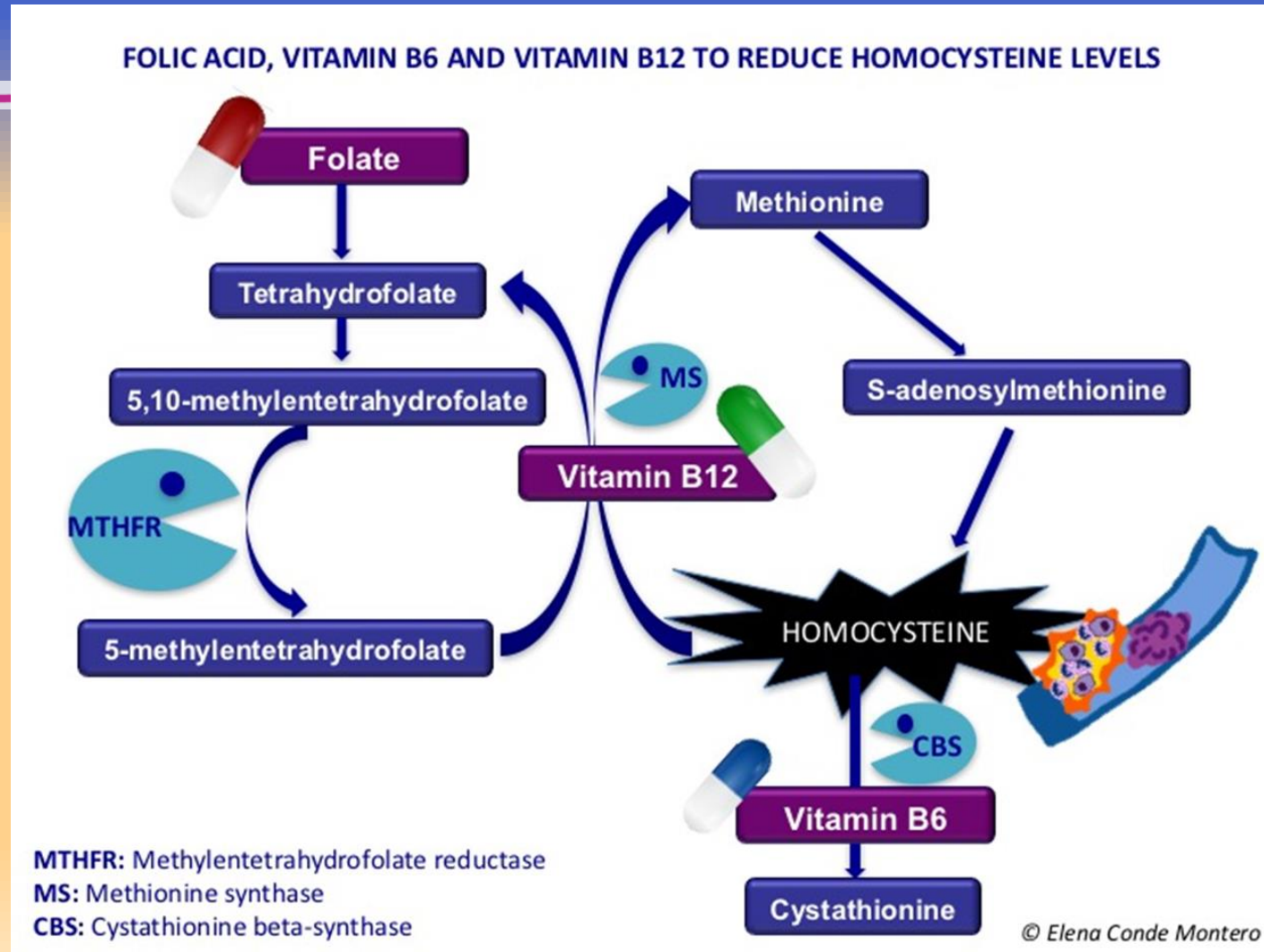






Homocysteine

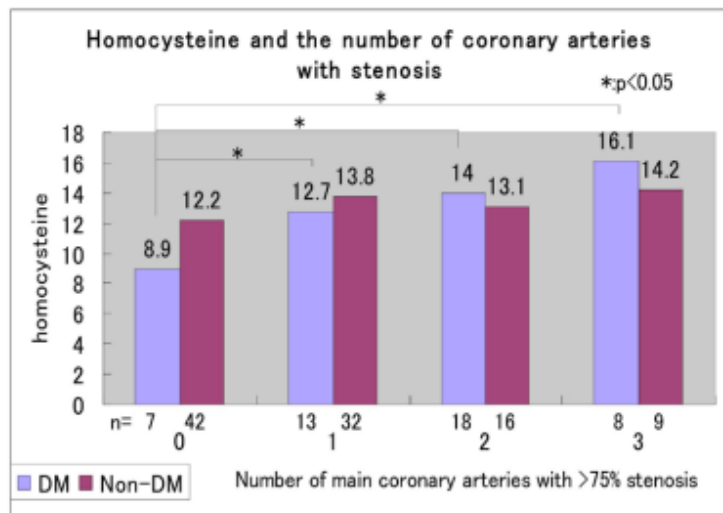
Homocystein yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch



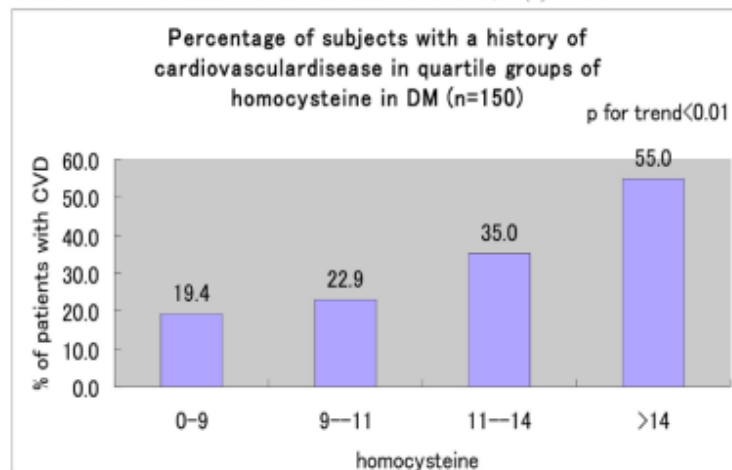
Homocystein là Aa chứa gốc sulfur được hình thành trong quá trình chuyển hóa methionin thành cystein. Ở tế bào của người khỏe mạnh, homocystein được chuyển đổi thành các sản phẩm khác.

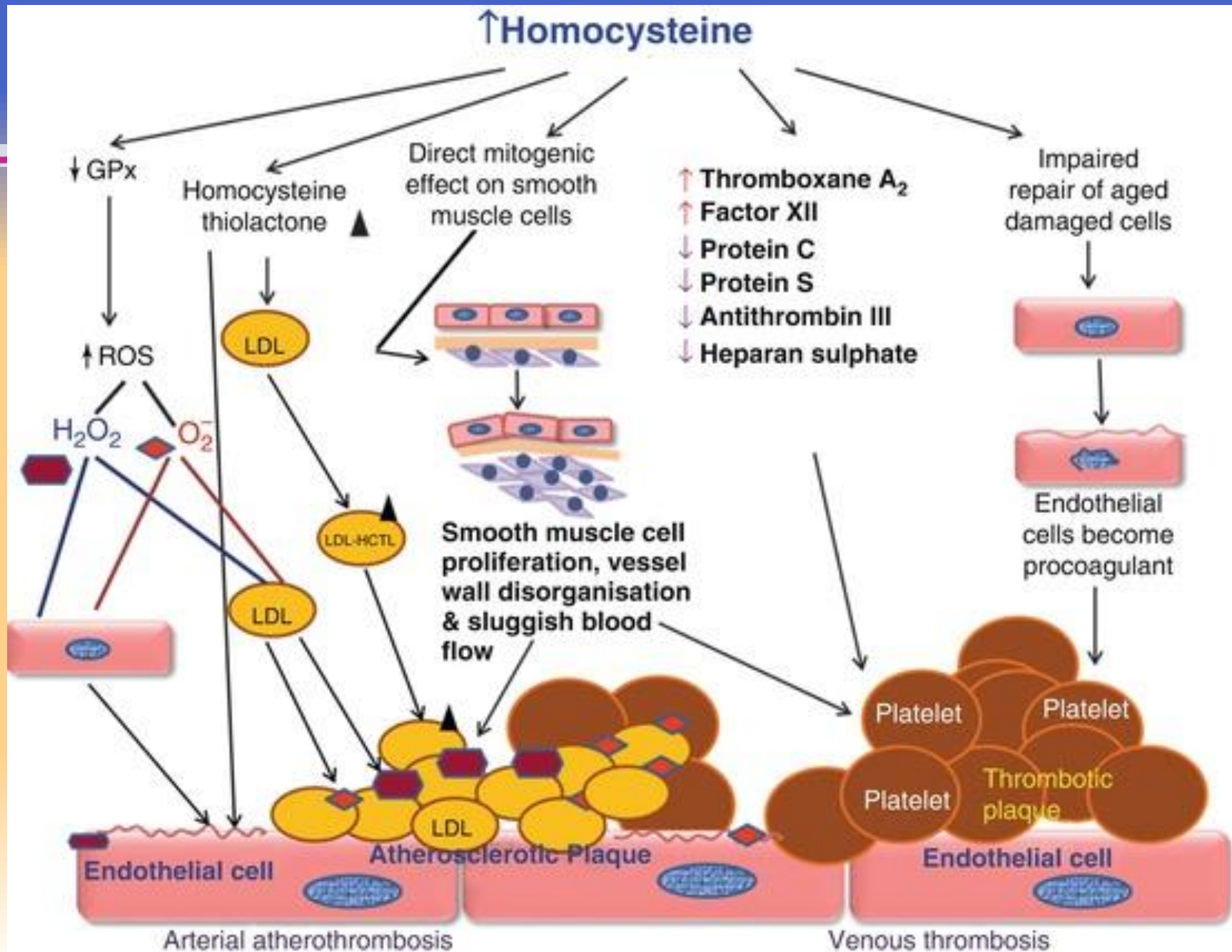
Homocystein yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch

Hyperhomocysteinemia Is a Risk Factor for Coronary Arteriosclerosis in Japanese Patients With Type 2 Diabetes E. Okada et al. *Diabetes Care* 1999;22(3):484-90

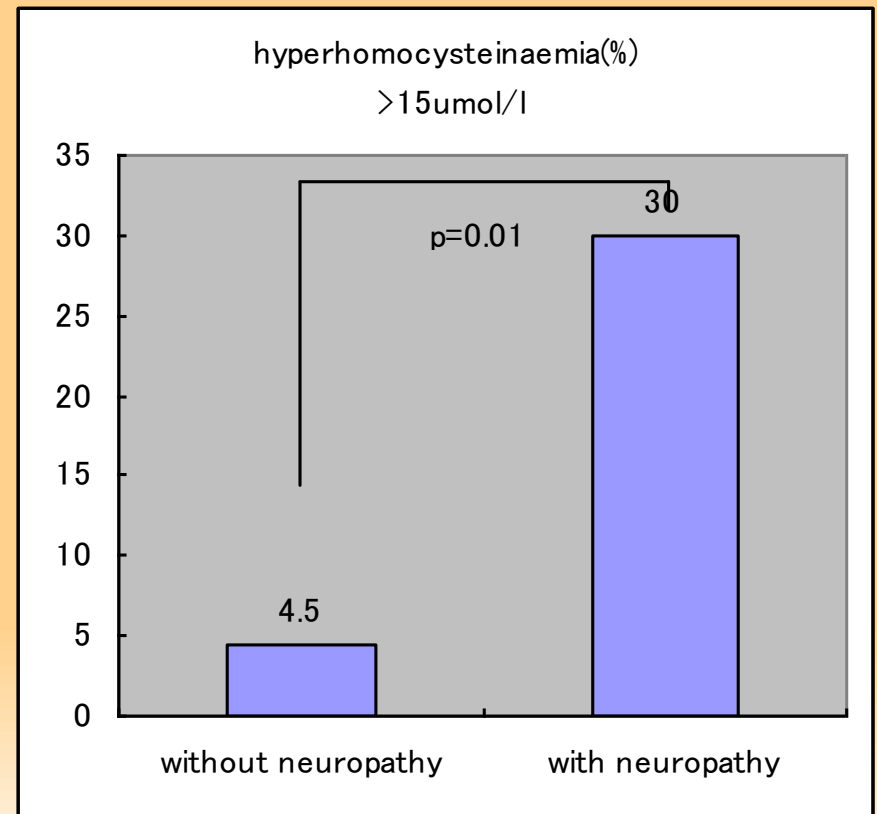
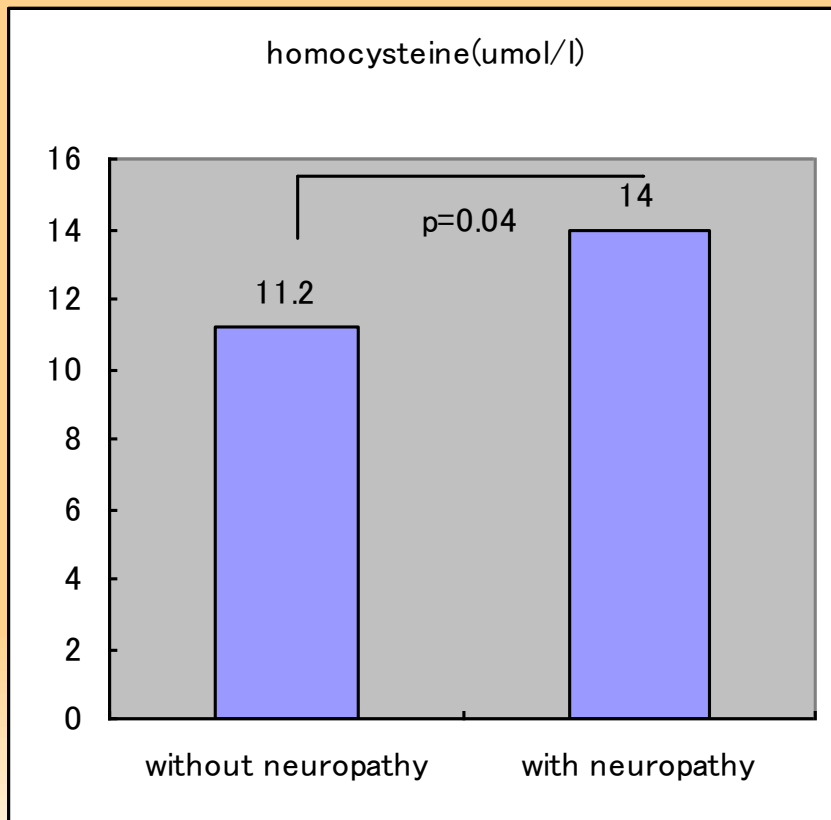


Fasting Homocysteine Levels in NIDDM (Non Insulin Dependent DM) correlations with Cardiovascular Disease Y. M. Smulders et al. *Diabetes Care* 1999;22(1):125-32





Tăng Homocystein tăng nguy cơ bệnh TK ngoại biên



ASSOCIATION OF SERUM HOMOCYSTEINE IN DIABETIC NEUROPATHY

RUJASWINI T¹, PRAVEEN D², RANADHEER CHOWDARY P², VIJEY AANANDHI M³, SHANMUGASUNDARAM P^{4*}

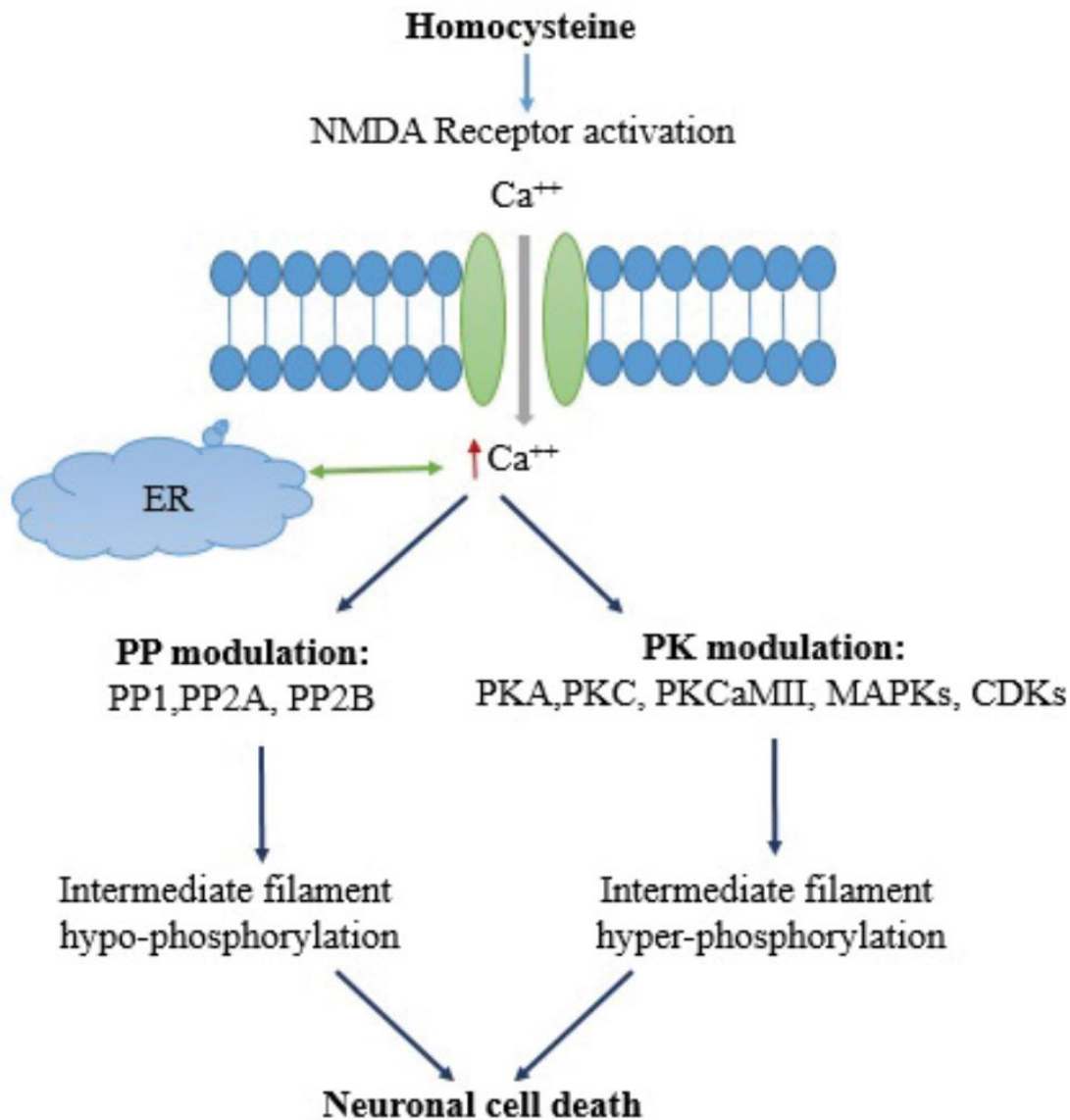
¹Department of Pharmacy Practice, School of Pharmaceutical Sciences, Vels Institute of Science Technology and Advanced Studies (VISTAS), Chennai, Tamil Nadu, India. ²Research Scholar, School of Pharmaceutical Sciences, Vels Institute of Science Technology and Advanced Studies (VISTAS), Chennai, Tamil Nadu, India. ³Department of Pharmaceutical Chemistry and Analysis, School of Pharmaceutical Sciences, Vels Institute of Science Technology and Advanced Studies (VISTAS), Chennai, Tamil Nadu, India. ⁴School of Pharmaceutical Sciences, Vels Institute of Science Technology and Advanced Studies (VISTAS), Chennai, Tamil Nadu, India.

Email: samsimahe@gmail.com

Received: 10 October 2018, Revised and Accepted: 11 December 2018

Results: Of 1000 patients, 46 were Type I diabetic and 954 were Type II. The prevalence of neuropathy in diabetic patients was 156. Mean serum HCY without diabetic neuropathy was 6.8 ± 2.9 and serum HCY with diabetic neuropathy was 21.6 ± 0.29 and p value was found to be 0.0017. The correlation between serum HCY and diabetic neuropathy was found to be 14.5 with $p=0.001$.

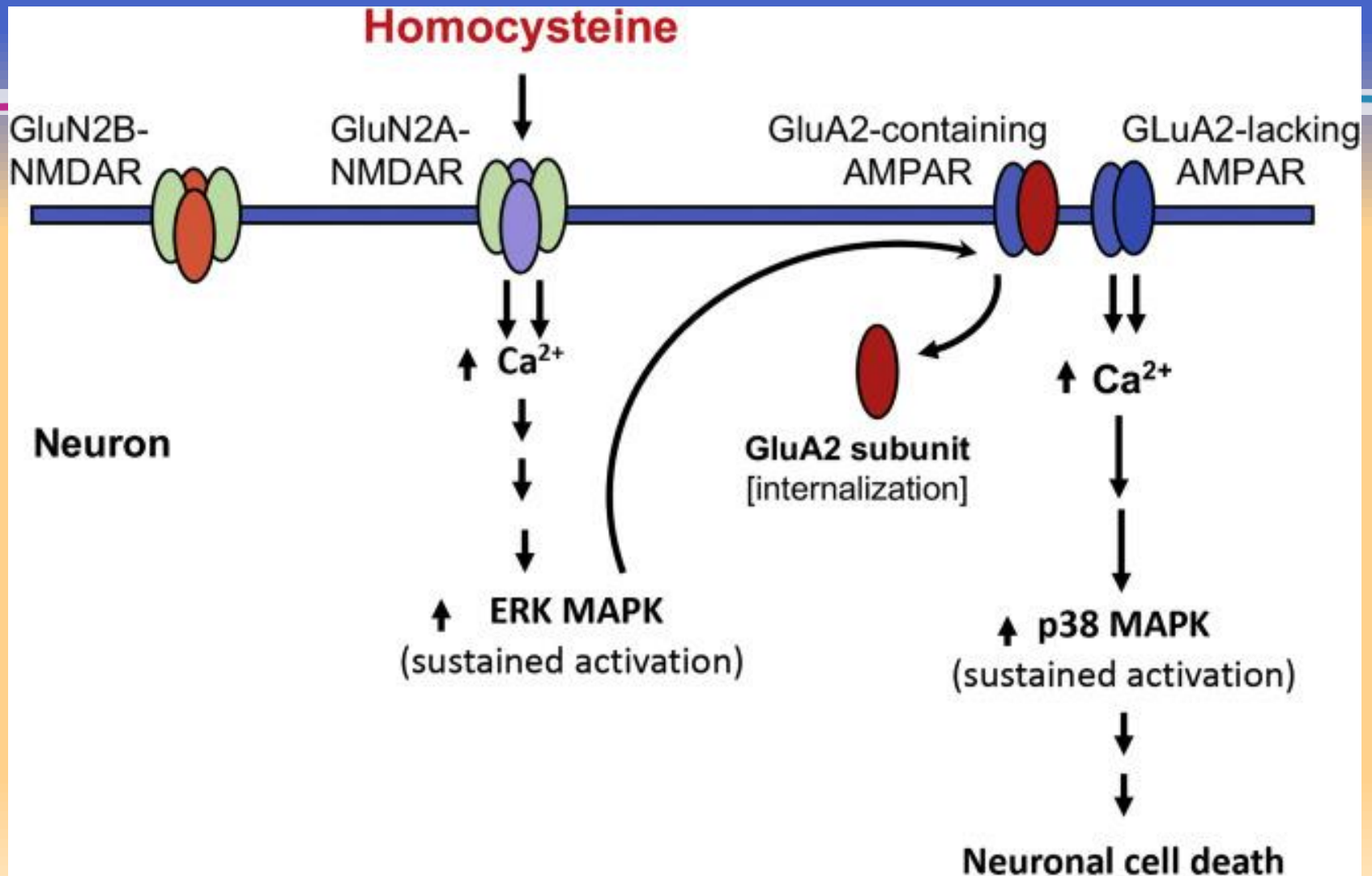
Conclusion: There has been a significant increase of HCY in diabetic patients. It can be clearly seen that elevated serum HCY level has led to some of the complications of diabetic neuropathy.

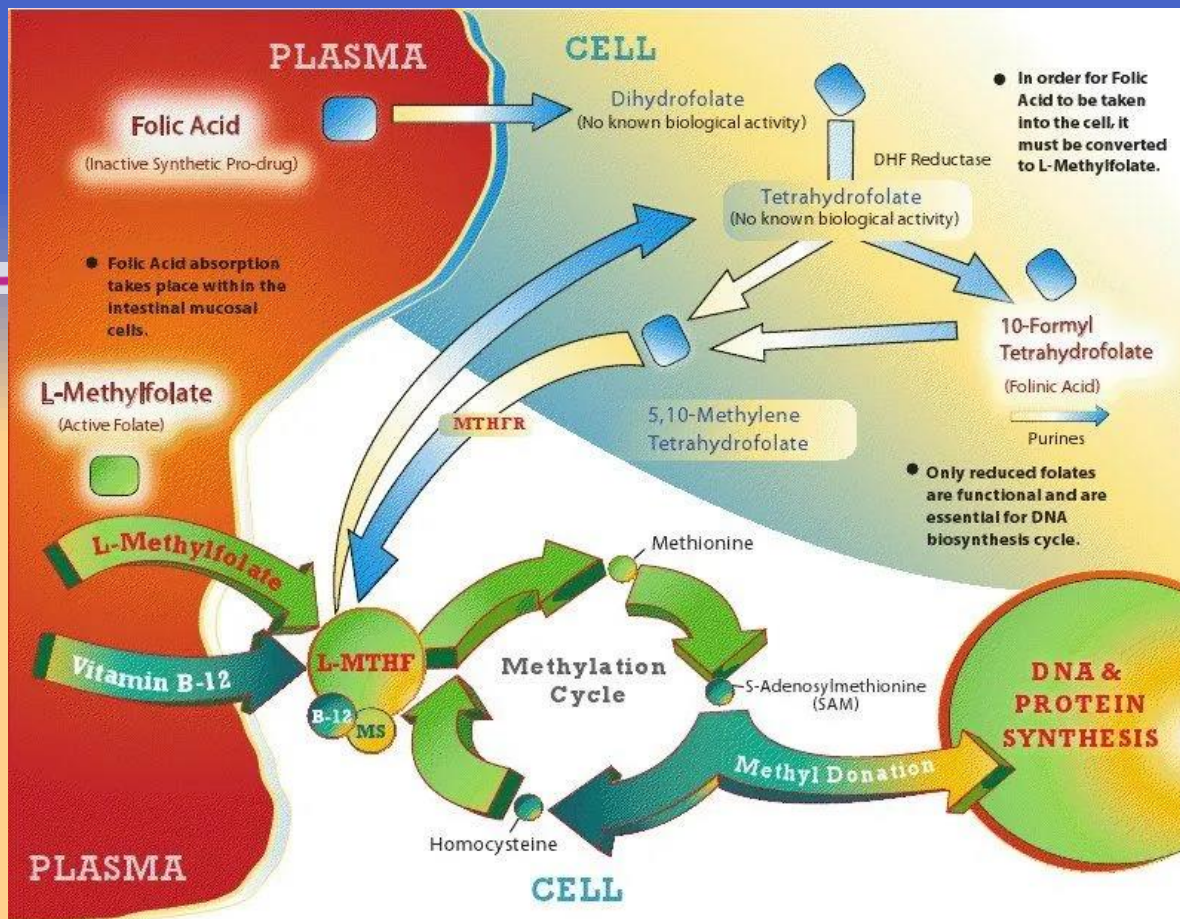


Homocysteine Induced Neurological Dysfunctions: A Link to Neurodegenerative Disorders

Krishna Kumar Varshney*, Jeetendra Kumar Gupta and Somduitt Mujwar

International Journal of Medical Research & Health Sciences, 2019, 8(4): 135-146

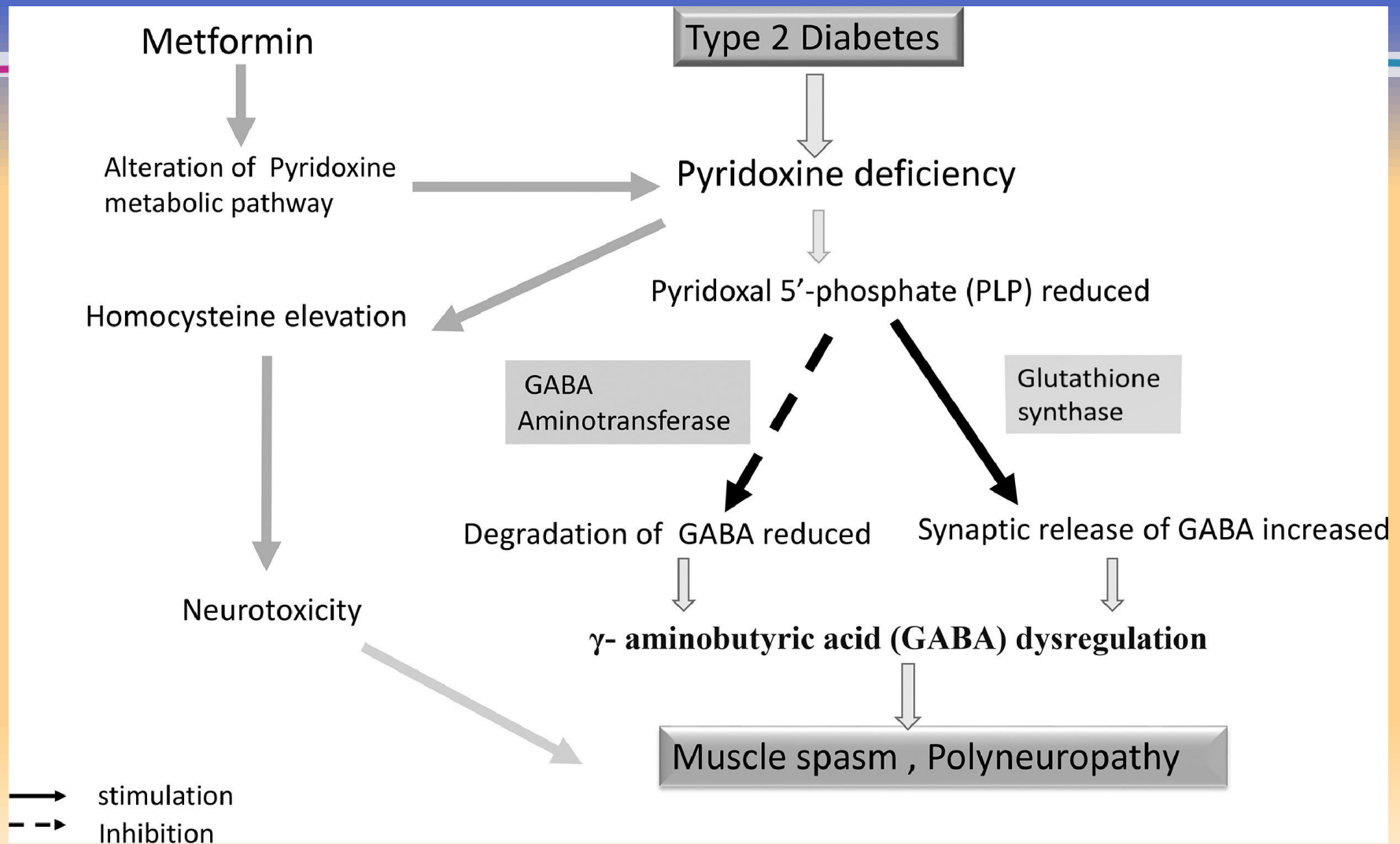


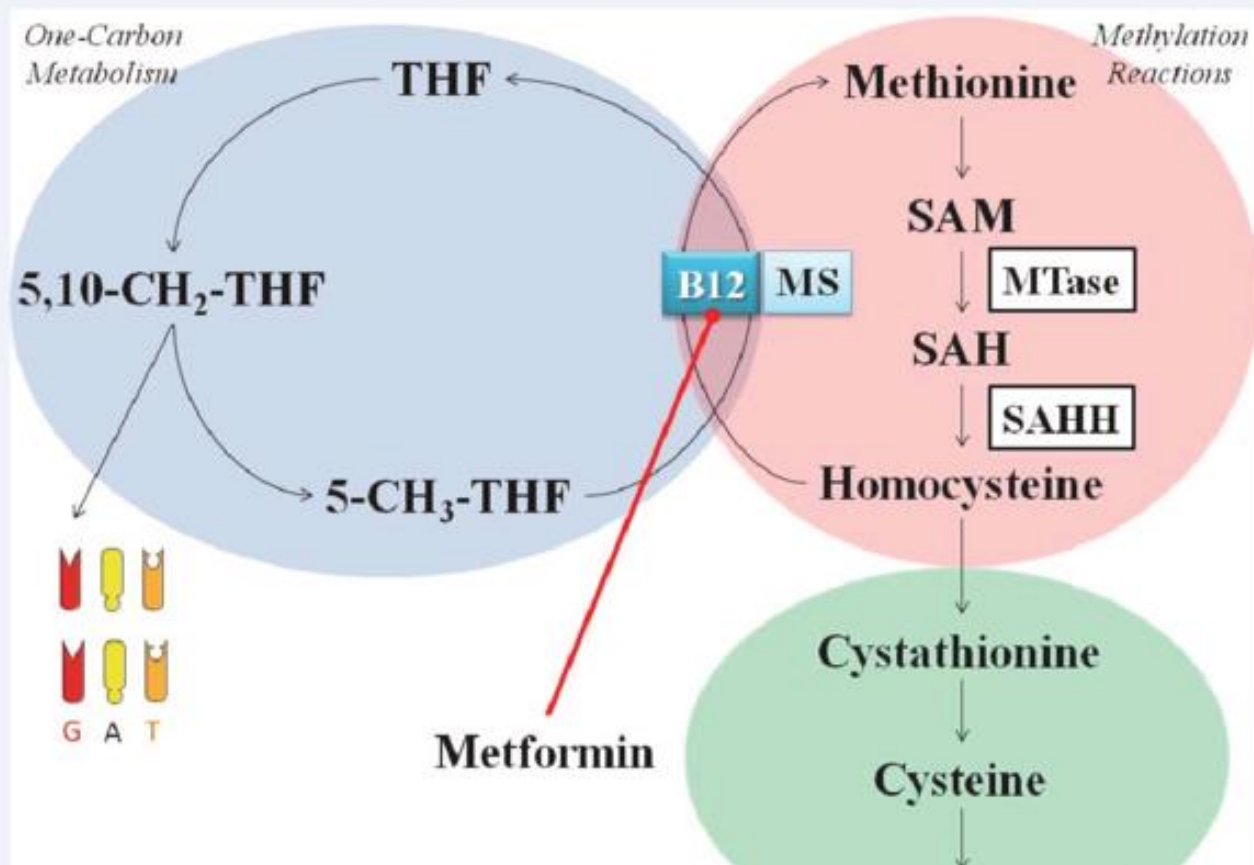


Elevated Homocysteine (Hcy) is consistently shown to be **predictive of retinopathy and neuropathy among diabetics**. Elevated Hcy is also shown to **increase the risk of stroke and peripheral vascular disease (PVD) among diabetics**.

Folic Acid must complete a 5-step process in order to become the active form of folate (l-methylfolate) and play the role needed to effectively convert Hcy in the cellular methylation cycle. Both l-methylfolate and active B12 work as cofactors needed to convert Hcy into methionine. This methylation is used in the production of DNA and in protein synthesis.

Cơ chế tăng Homocystein liên quan Metformin



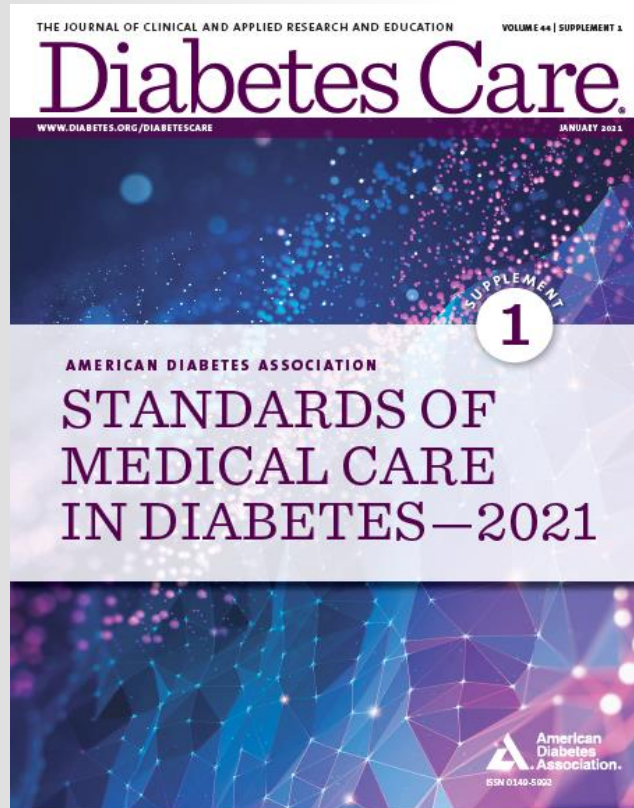


Metformin and One-Carbon Metabolism. While reducing the absorption of Vitamin B12, it induces a folate " bottleneck " which impairs DNA synthesis and proliferation.

MS: Methionine Synthase; MTase: Methyltransferases; SAH: S-Adenosyl Homocysteine; SAHH: S-adenosyl homocysteine hydrolase; SAM: S-Adenosyl Methionine.

Metformin

Pharmacologic Therapy for Type 2 Diabetes



9.4 **Metformin** is the preferred initial pharmacologic agent for the treatment of type 2 diabetes. **A**

9.5 Once initiated, **metformin** should be continued as long as it is tolerated and not contraindicated; other agents, including insulin, should be added to metformin. **A**

6th Global Diabetes

Summit and Medicare Expo

November 02-04, 2015 Dubai, UAE

Effect of metformin on serum vitamin B12 and blood homocysteine levels in patients with type 2 diabetes mellitus and role of vitamin B12 supplementation

Hassna Osama¹, Hoda Abd Elbadie Hussein², Mohamed E Abdelrahim¹ and Heba F Salem¹

Methods: Eighty eight patients with T2DM were selected from Fayoum University Hospital outpatient clinics. They were divided into three groups: Group 1: Thirty patients on metformin therapy for more than one year without B12 supplementation, Group 2: Thirty patients on metformin therapy for more than one year on B12 supplementation and Group 3: 28 patients not receiving metformin therapy or B12 supplements (control group). All patients were subjected to complete history taking, including peripheral neuropathy using stocking and glove method, and laboratory investigations such as complete blood count, serum B12 and blood homocysteine levels.

Conclusions: Vitamin B12 deficiency is associated with metformin use in T2DM patients with significant correlation with diabetic peripheral neuropathy (DPN) and hyperhomocysteinemia, whereas vitamin supplementation with metformin could prevent those effects.

Original Research Article

DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20203602>

Serum vitamin B12 and homocysteine levels in type 2 diabetes patients on metformin

Kunal Lala*, Divya Lala, Saurabh Duggad

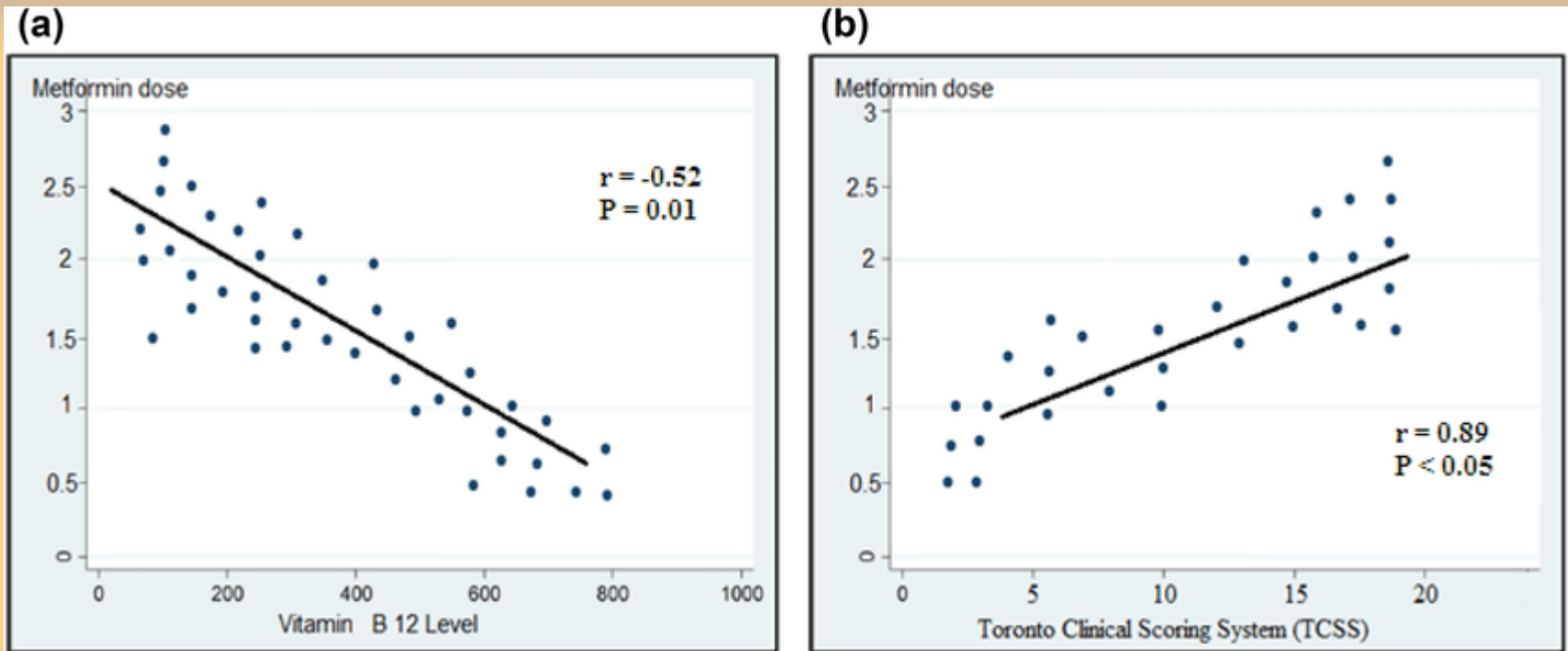
Methods: The present observational study included 60 patients with diabetes mellitus, 30 patients on metformin therapy (at least 6 months) and 30 patients not on metformin use. Laboratory investigations were sent for vitamin B12, homocysteine and HbA1c.

Results: Mean vitamin B12 level was 159.67 ± 95.73 and 510.73 ± 206.18 pmol/l in the metformin and non-metformin group respectively (p value < 0.001). Serum homocysteine levels were found to be significantly higher in the metformin group as compared to non-metformin group (17.39 ± 4.97 vs 14.43 ± 2.43 μ mol/l, p value < 0.01). Folate levels were similar in the two study groups (22.71 ± 3.67 vs 27.54 ± 2.83 mmol/L). Haemoglobin A1c levels were significantly higher in the metformin group as compared to non-metformin group (7.85 ± 0.97 vs 7.25 ± 0.80 respectively). Triglycerides, high density lipoprotein and total cholesterol levels were found to be similar between the two study groups. However, low density lipoproteins were significantly higher in the metformin group as compared to the non-metformin group (3.7 ± 0.92 vs 3.4 ± 0.86 mmol/l).

Conclusions: Our results show metformin use in type 2 diabetes mellitus patients was associated with significantly lower vitamin B12 levels and significantly high homocysteine levels.

The relationship between exacerbated diabetic peripheral neuropathy and metformin treatment in type 2 diabetes mellitus.

Manal Mohammed HashemAhmed Esmael Jan 2021



A) Correlation of vitamin B12 and metformin dose. (B) Correlation of Toronto Clinical Scoring System and metformin dose.

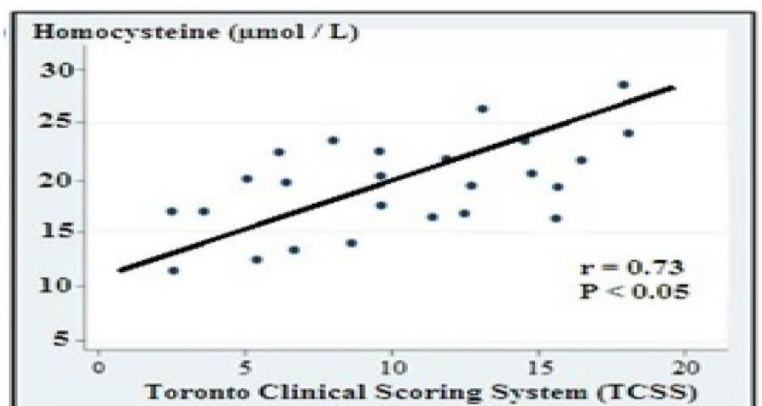
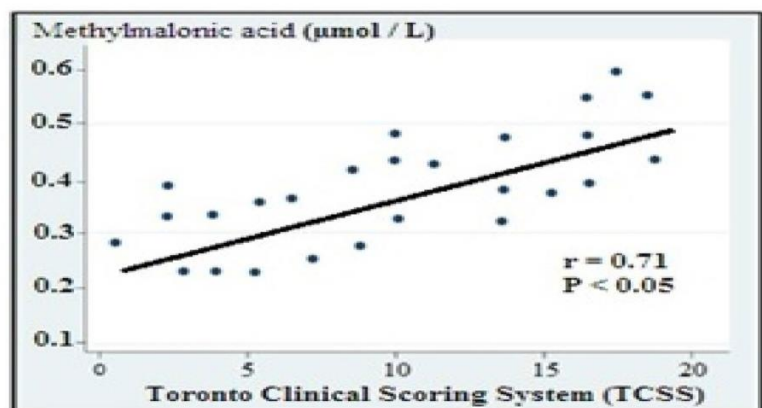
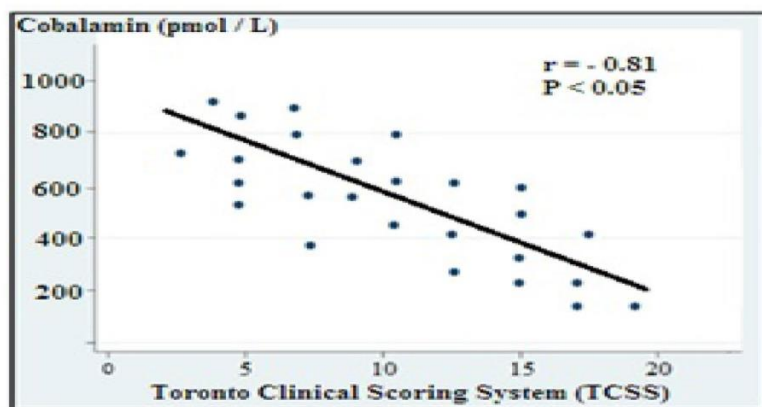


Figure 2. Correlation of the severity of DPN with (A) cobalamine, (B) methymalonic acid, and (C) homocysteine.

showed that MTD had significantly longer metformin use duration, higher metformin dose > 2 g, higher TCSS, lower plasma cobalamin, and significant higher homocysteine. Diabetics treated with metformin for prolonged duration and higher doses were associated with lower cobalamin and more severe DPN.

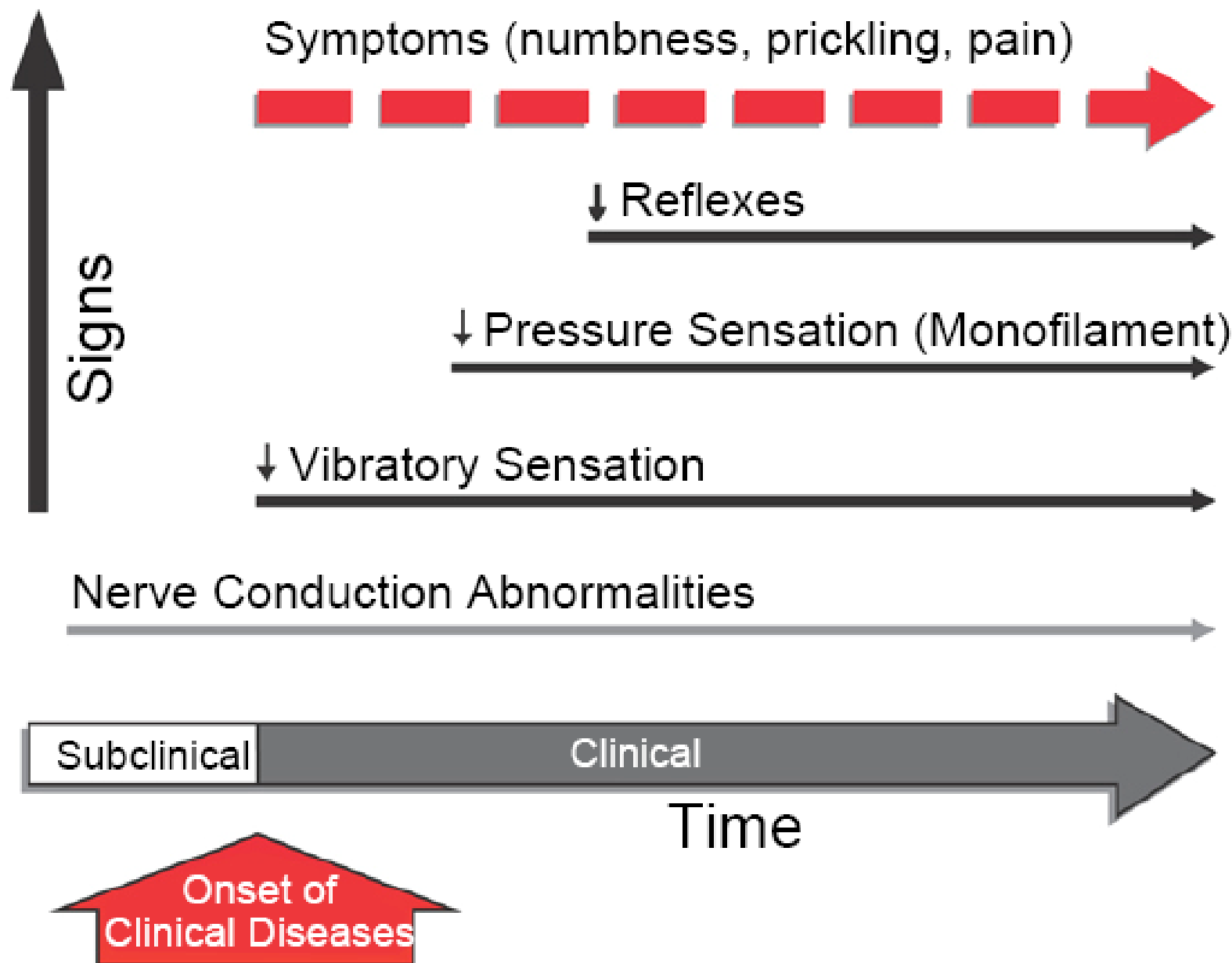
www.nature.com/scientificreports/

Received: 23 September 2020; Accepted: 4 January 2021
Published online: 21 January 2021

Metformin và bệnh lý TK ngoại biên ĐTĐ

Phân tích hồi quy logistic trên Bn ĐTĐ sử dụng Metformin thời gian càng dài và **Liều Metformin ≥ 2000 mg/ngày** ghi nhận :
Nồng độ **Cobalamin** huyết tương càng thấp hơn
Nồng độ **homocysteine** huyết thanh càng cao .
Chỉ số **Toronto clinical scoring system (TCSS)** càng cao

4. CHẨN ĐOÁN



● 1. Bệnh TK giai đoạn tiền lâm sàng

● 1. Bất thường các test chẩn đoán điện cơ học

- - Giảm vận tốc dẫn truyền
- - Giảm biên độ của kích thích cơ hoặc ngưỡng tác động động thần kinh

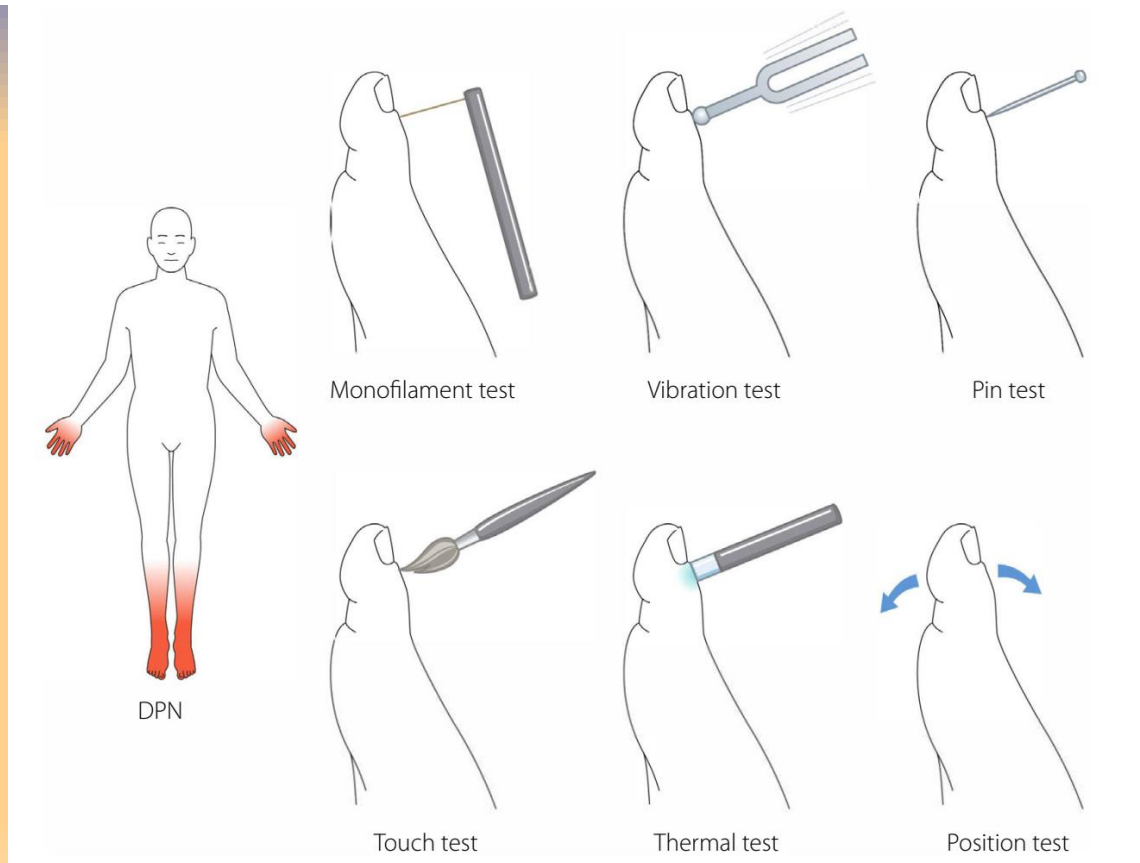
● 2. Bất thường các test đánh giá về cảm giác

- - Cảm giác rung/ xúc giác
- - Cảm giác nhiệt nóng/ lạnh
- - Các loại khác

● 3. Bất thường các test đánh giá chức năng TK tự động

- - Rối loạn nhịp tim.
- - Rối loạn chức năng vận động tiết mồ hôi
- - Rối loạn điều tiết đồng tử tiềm ẩn.

Dụng cụ khám thần kinh ngoại biên

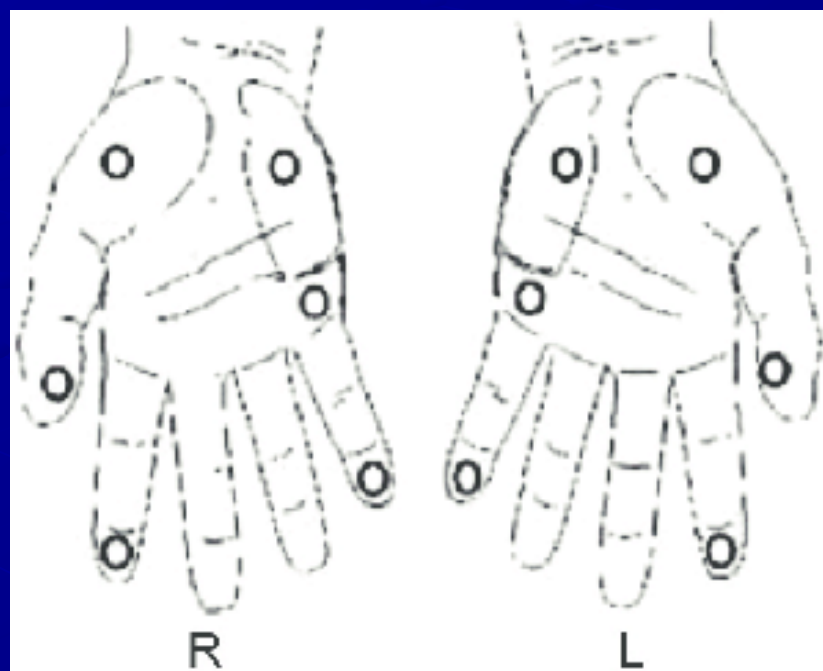


Diabetic polyneuropathy (DPN). Bedside tools for testing cutaneous sensation, both large fiber function: 10-g monofilament, vibration with 128-Hz tuning fork, touch and joint position, and small-fiber function: cold and warm sensation, and pinprick.

Khám bằng sợi đơn (Monofilament)



Khám bằng sợi đơn 10g



Right

Left



Right

Left

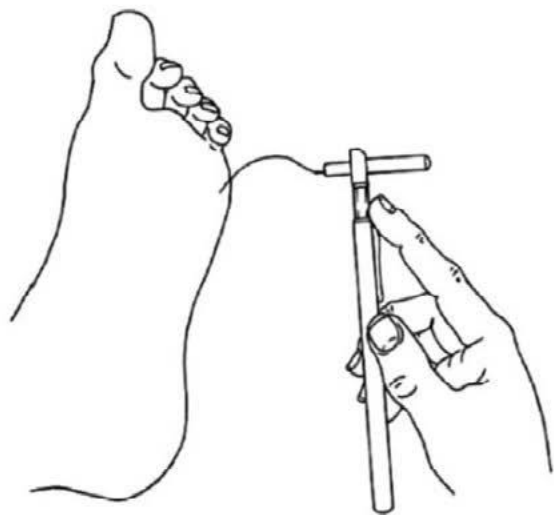
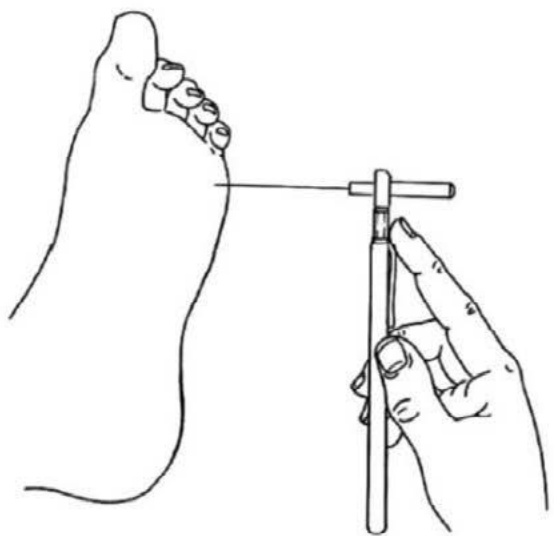


Figure 6. Application of the monofilament



Đánh giá cảm giác rung bằng âm thoa

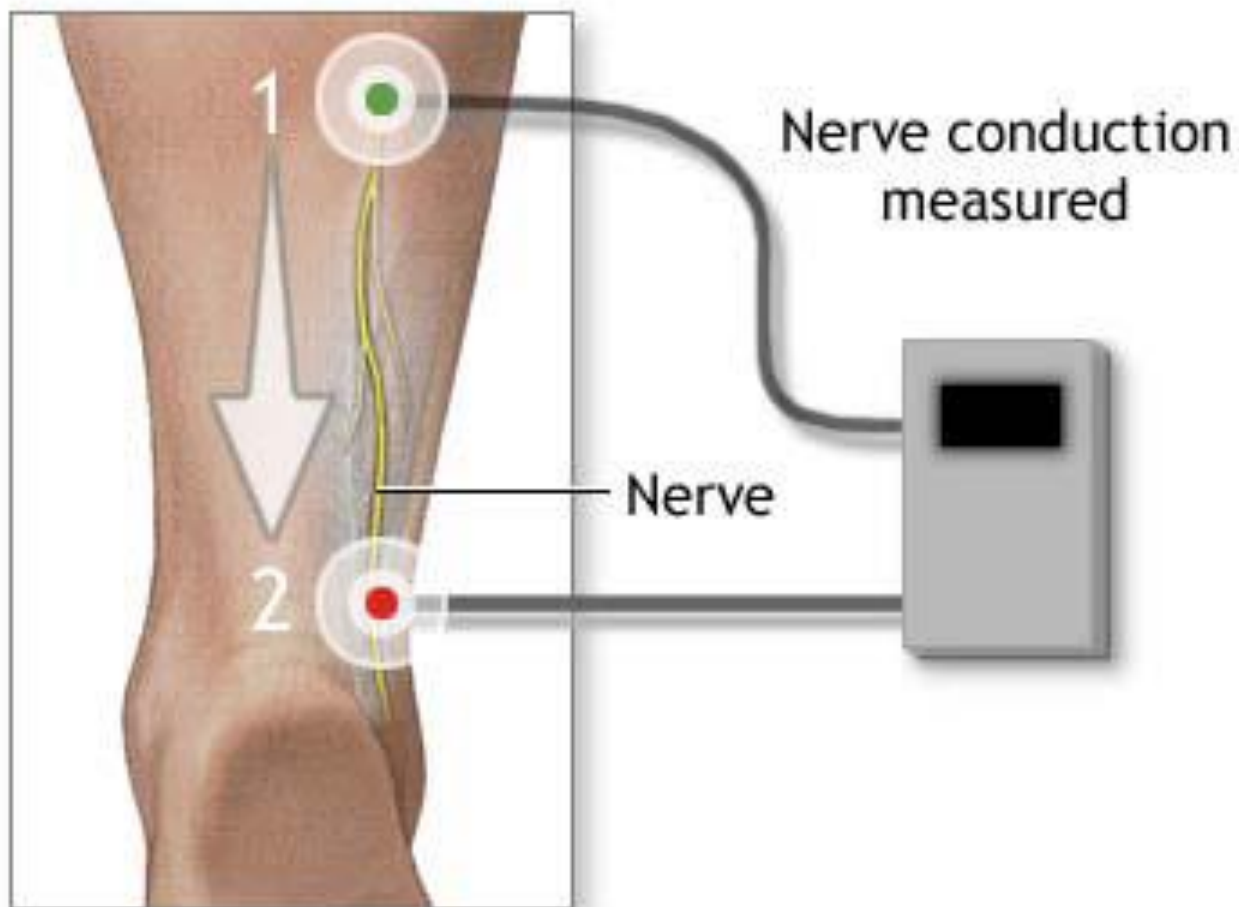


Tuning fork test : âm thoa 128 Hz khám cảm giác rung đặt tại gian đốt ngón chân cái bên phải

Kỹ thuật	Đánh giá thang điểm
Không có cảm thấy rung	2 điểm
Khi bệnh nhân có cảm giác rung ở ngón chân cái, ngay khi vẫn còn cảm giác rung thay đổi ngay vị trí bằng cách đặt lên ngón tay cái rồi bệnh nhân so sánh cường độ giữa 2 vị trí.	1 điểm nếu rung ở chân mạnh hơn ở tay 0 điểm : nếu không khác biệt
Đánh giá	Bình thường :0 điểm, Nhẹ đến trung bình : 1 điểm Giảm nặng : 2 điểm .

Test châm chích (Pinprick)





Đo dẫn truyền thần kinh

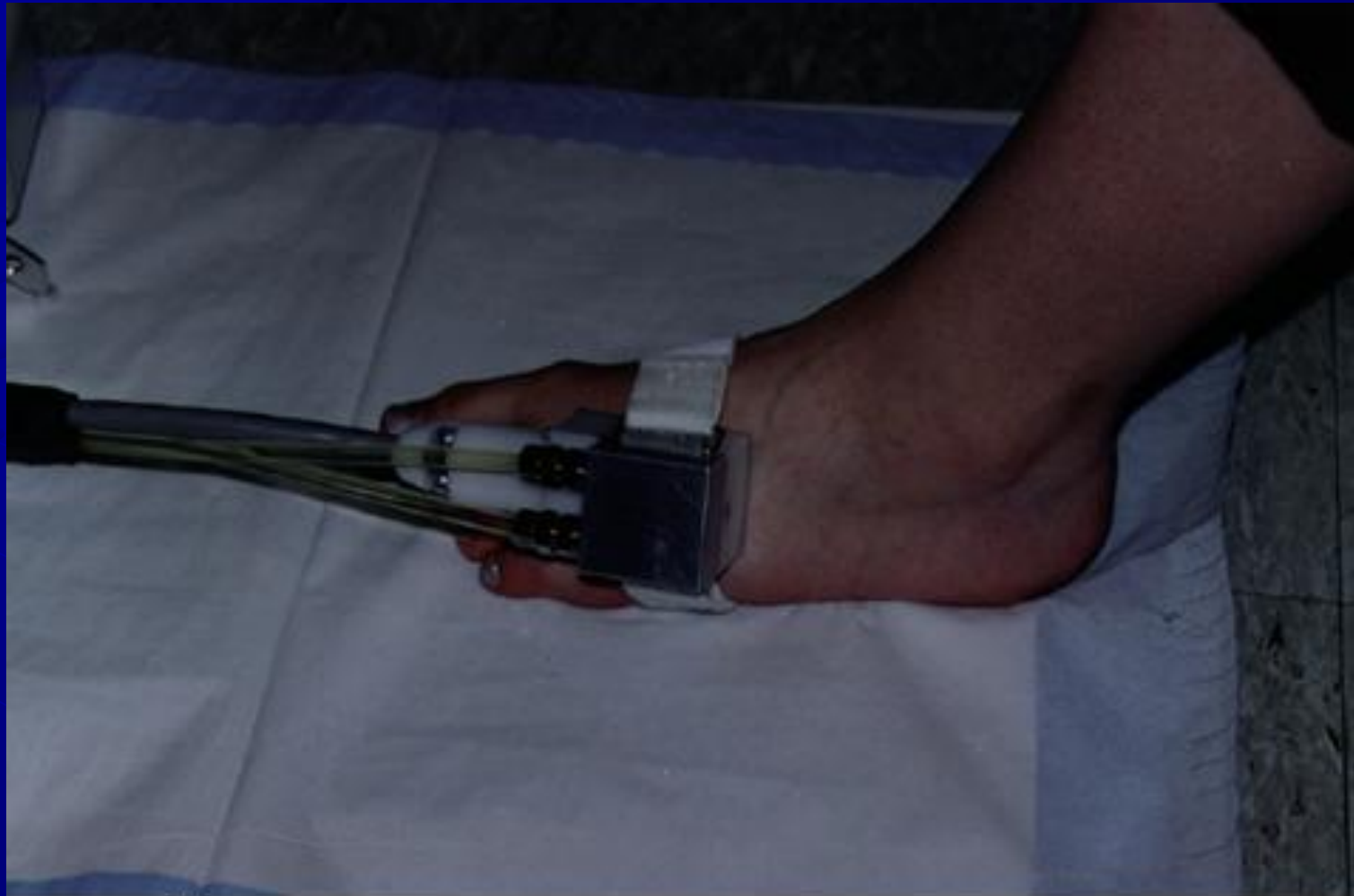
● PP thăm dò điện cơ - thần kinh

- Cơ thể là môi trường dẫn điện, kích thích điện vào một điểm của dây TK sẽ tạo ra được một xung lan dọc theo sợi trục đến tận cùng TK và điện thế hoạt động này có thể gián tiếp ghi được trên da thông qua các điện cực bề mặt.
- Ghi thời gian dẫn truyền xung động sẽ đánh giá được tình trạng dẫn truyền của dây TK.
- Có thể khám được tất cả các dây thần kinh nằm ở những nơi có kích thích điện được.

● Phương pháp đo tốc độ dẫn truyền thần kinh

- - phát hiện sớm biến chứng thần kinh ngoại biên ĐTĐ với tốc độ dẫn truyền chậm hơn bình thường.
- - phát hiện sự có mặt của tổn thương thần kinh ngoại vi.
- - xác định được cả vị trí của tổn thương.

Measuring temperature sensation thresholds using the CASE IV quantitative sensory testing device.



Medscape ®

<http://www.medscape.com>

CASE : computer assisted sensory evaluation

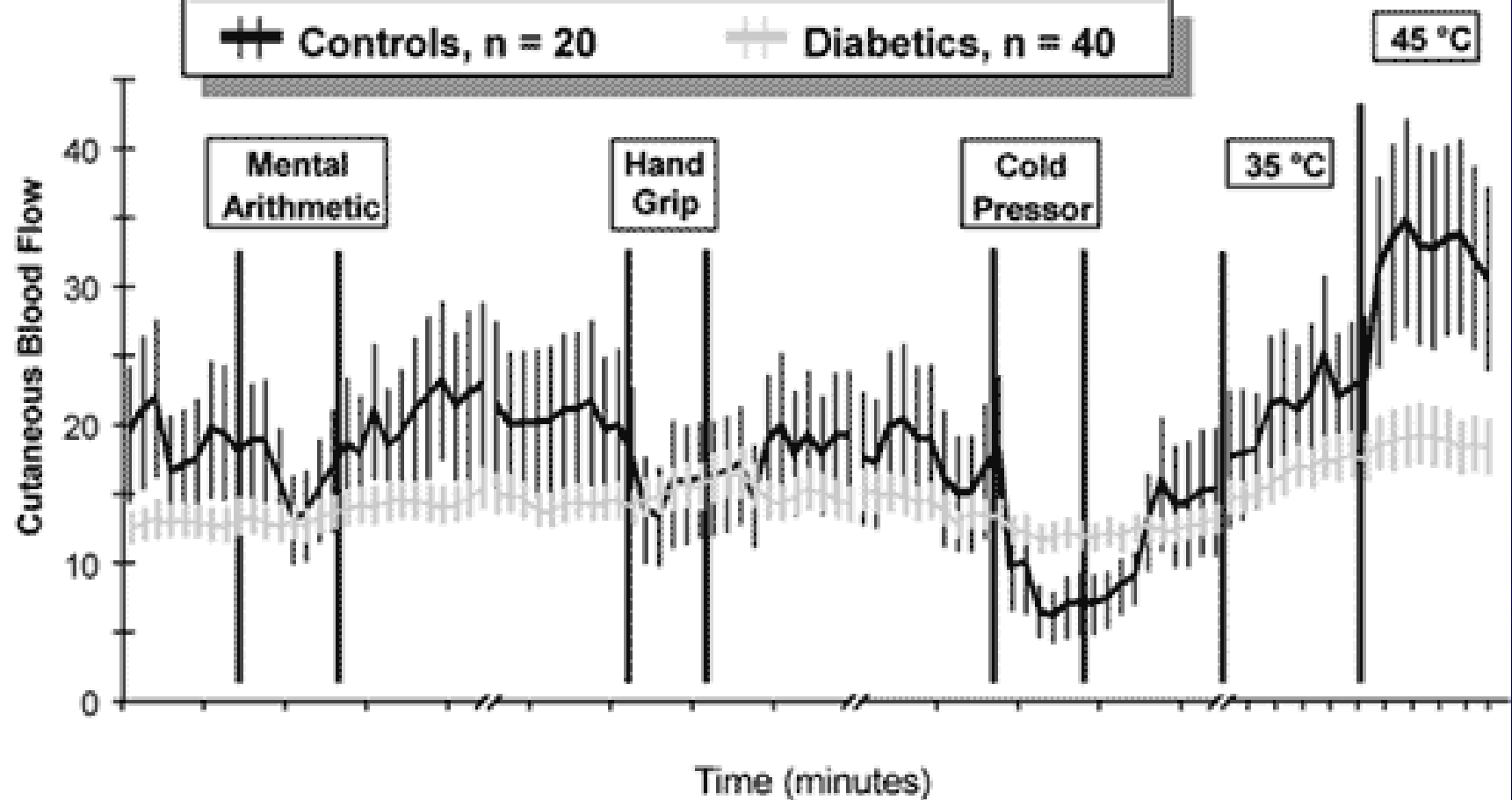
Measuring vibratory sensation thresholds using the CASE IV quantitative sensory testing device.

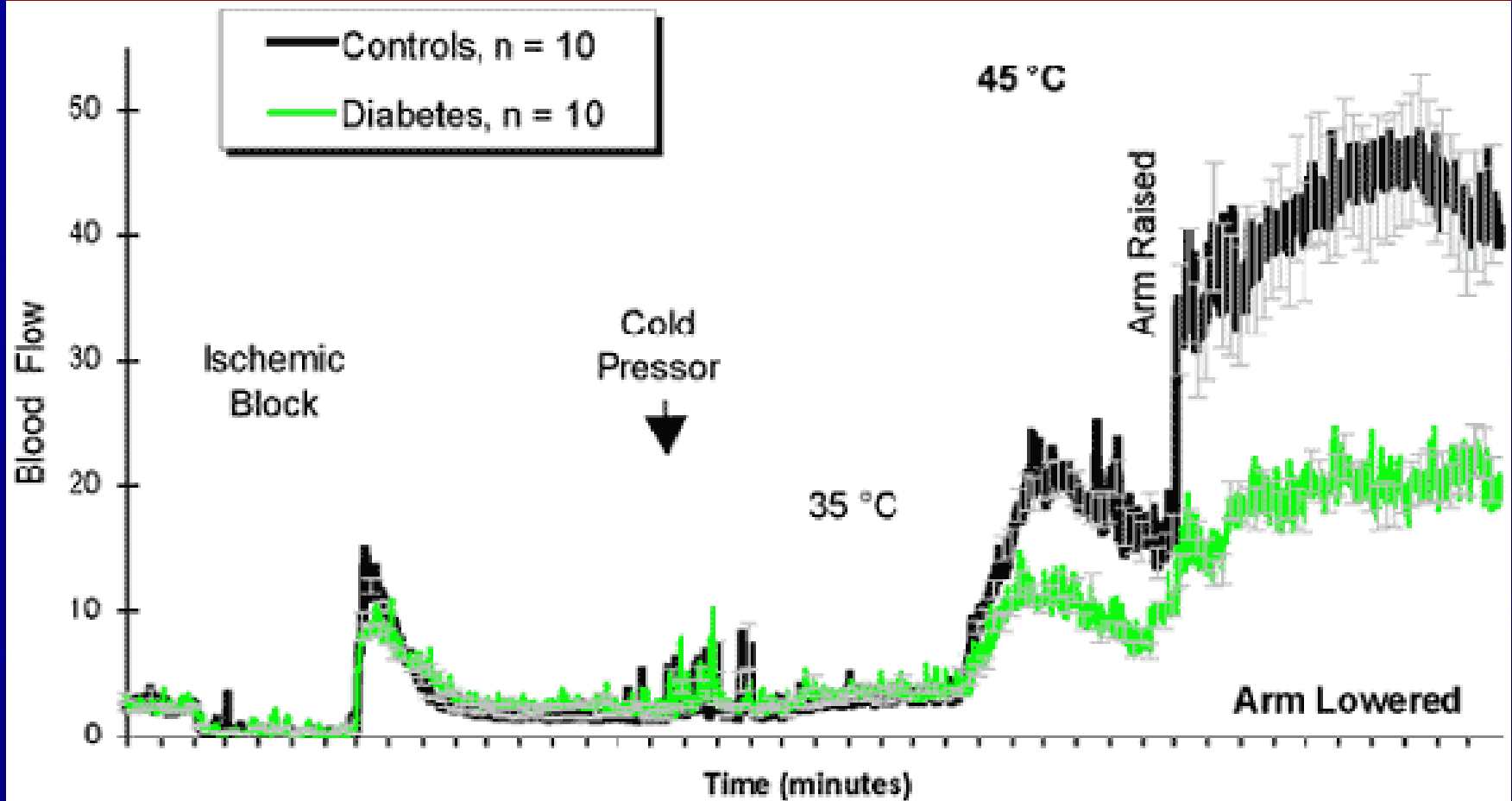


Medscape ®

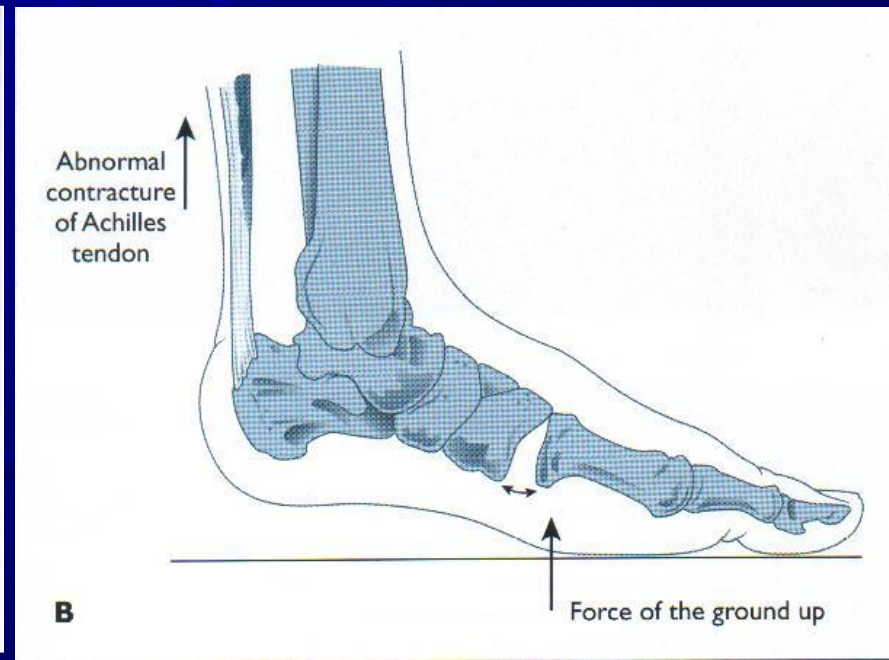
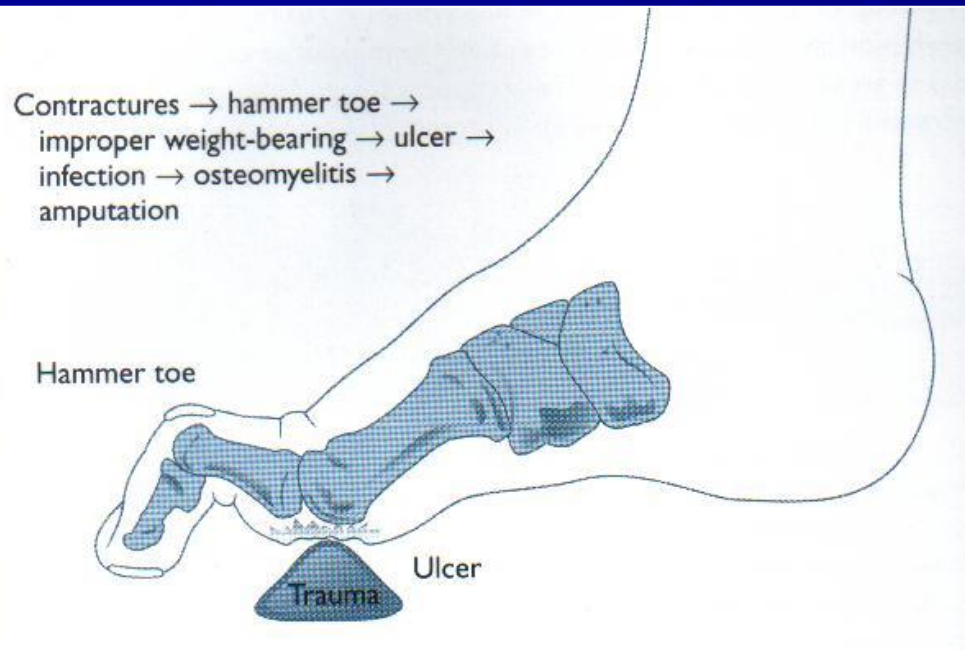
<http://www.medscape.com>

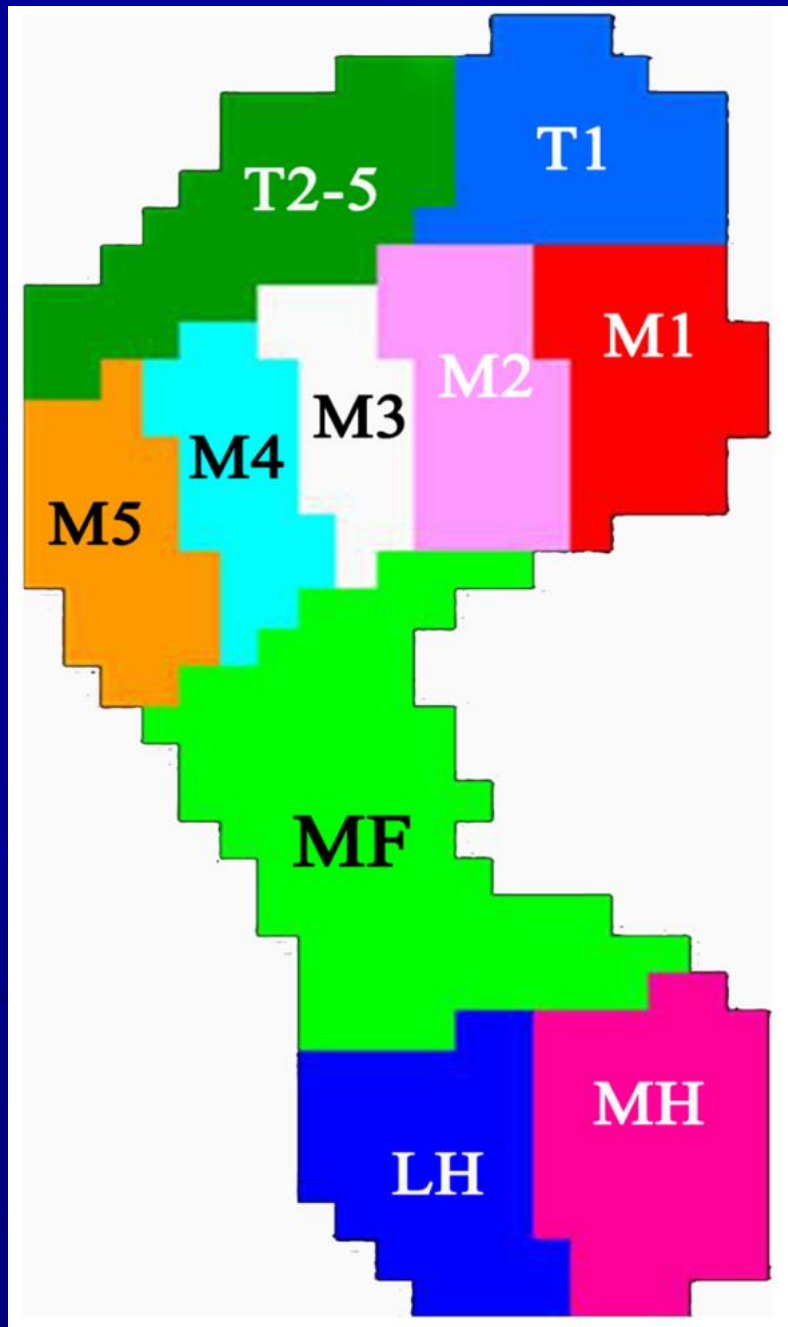
CASE : computer assisted sensory evaluation





Phương pháp đo áp lực vùng gan bàn chân





Schematic diagram for the 10 subdivided zones of the foot applied in the current study. Legend: The subdivided zones were T1) hallux, T2–5) toes 2–5, M1) first metatarsal, M2) second metatarsal, M3) third metatarsal, M4) fourth metatarsal, M5) fifth metatarsal, MF) midfoot, MH) medial heel, LH) lateral heel

● 2. Bệnh TK giai đoạn lâm sàng

● 1. Bệnh thần kinh xa gốc đối xứng.

● 2. Bệnh thần kinh tự động

● 3. Bệnh đa rễ thần kinh

● 3.1. Bệnh đa rễ thần kinh đoạn thắt lưng còn gọi bệnh teo cơ ĐTĐ.

● 3.2. Bệnh đa rễ thần kinh đoạn ngực

● 3.3. Các loại khác

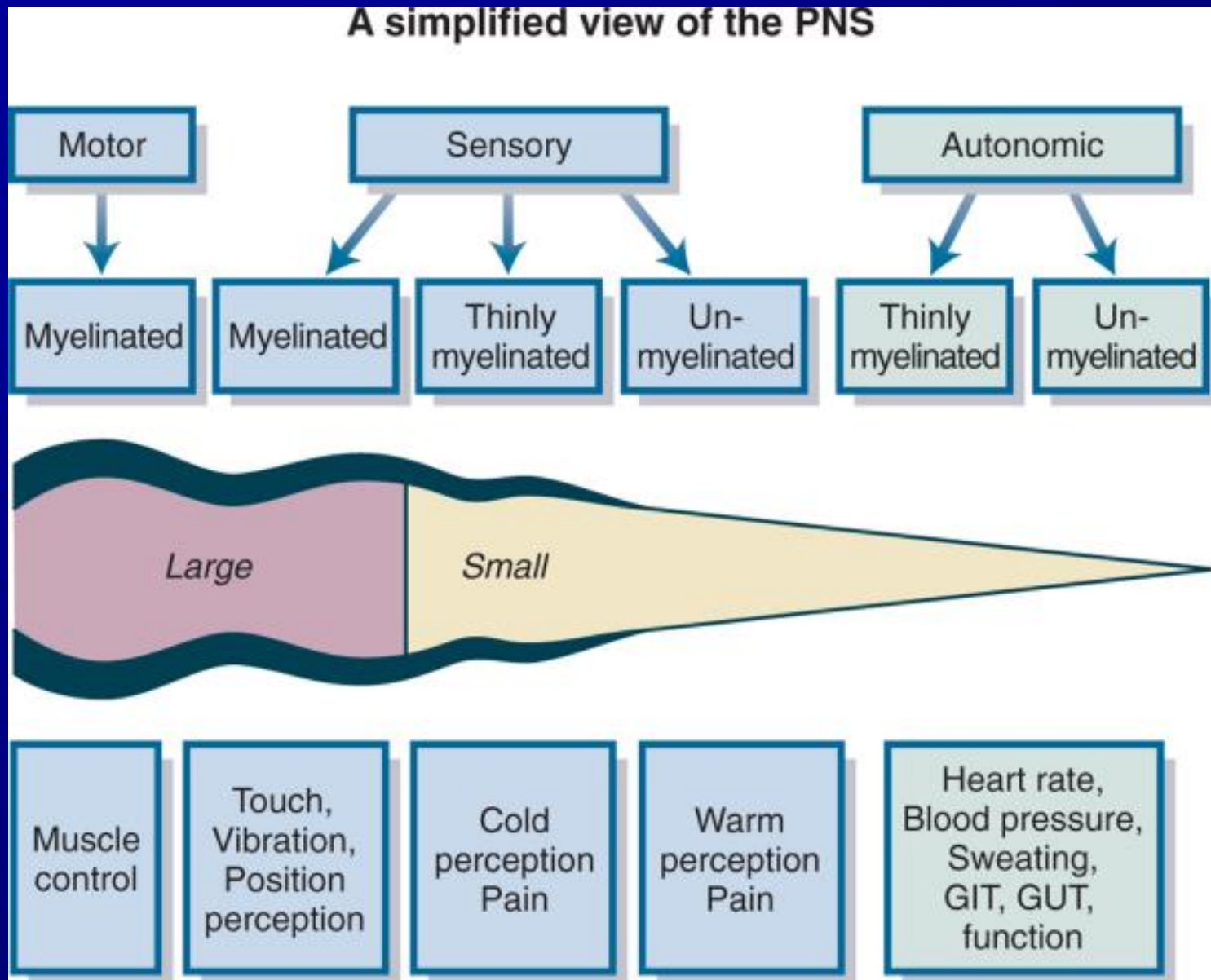
● 4. Bệnh đơn dây thần kinh .

● 4.1. Bệnh đơn dây thần kinh sọ não

● 4.2. Bệnh đơn dây thần kinh ngoại biên

● 4.3. Bệnh đa dây thần kinh

Đặc điểm bệnh TK giai đoạn lâm sàng



● 1. Bệnh TKXGĐX (bệnh TK ngoại biên, bệnh TK vận động-cảm giác)

- - phản ánh sự tổn thương các sợi TK lớn và nhỏ có myelin và không có myelin.
- - Xảy ra đầu tiên ở chi dưới là do
 - + tư thế đứng thẳng, làm các vi mạch máu dễ bị tổn thương do cơ chế co mạch bị giảm.
 - + những sợi trục dài hơn ở chi dưới dễ bị tổn thương
 - + tương quan giữa bệnh TKXGĐX và chiều cao.

● Đặc điểm lâm sàng

● Rối loạn cảm giác :

- Dị cảm ở đầu chi với cảm giác kiến bò, tê rần châm chích hoặc có cảm giác rất bỏng.
- Giảm hoặc mất cảm giác tiếp xúc ở da và cảm giác nhiệt .
- Mất cảm giác có khuynh hướng đi lên theo “dạng bott” ở chân, hoặc “dạng mang găng” ở tay.
- Tăng cảm giác đau và đau các chi nhiều về đêm.
- Đau có tính chất âm ỉ hoặc kịch phát.

● Sự phân bố vùng đau

- 96% ở bàn chân
- 67% ngón chân
- 54% mu chân
- 39% ở tay
- 37% lòng bàn chân
- 37% bắp chân
- 32% gót chân

● Mức độ đau

- vừa phải
- từ 3,6/10 đến 6,9/10
(thang điểm từ 0-10)



- .Bệnh lý TKXG đối xứng tiến triển đặc trưng
- bệnh lý TK “chết ngược dần”
- ảnh hưởng đầu tiên đến phần chi xa nhất (ngón chân).
- Sau đó tiến trình lan rộng lên gốc chi và cũng có thể ảnh hưởng đến thành bụng trước và rồi đến quanh thân.

● **Rối loạn vận động**

- **Mất cảm giác sâu (rung) và mất px nhận cảm** do tổn thương của các sợi lớn.
- Thường ít nổi trội và giới hạn ở phần xa chi dưới làm teo cơ, yếu cơ tại vị trí các ngón và bàn chân.
- **Rối loạn px bao gồm giảm hoặc mất px do tổn thương trực tiếp thần kinh sợi dài.**
- Giảm hay mất px gân gót xảy ra ở GĐ sớm của bệnh, trong khi đó mất px lan rộng và yếu vận động xảy ra chậm hơn.

● 2. Viêm đa rễ thần kinh

- Bệnh lý viêm rải rác các dây TK và viêm các rễ TK do ĐTĐ
- bệnh lý TK thiên về cảm giác.
- Cảm giác đau
 - thường không đối xứng hai bên,
 - đau một hay nhiều vùng của rễ tuỷ sống.

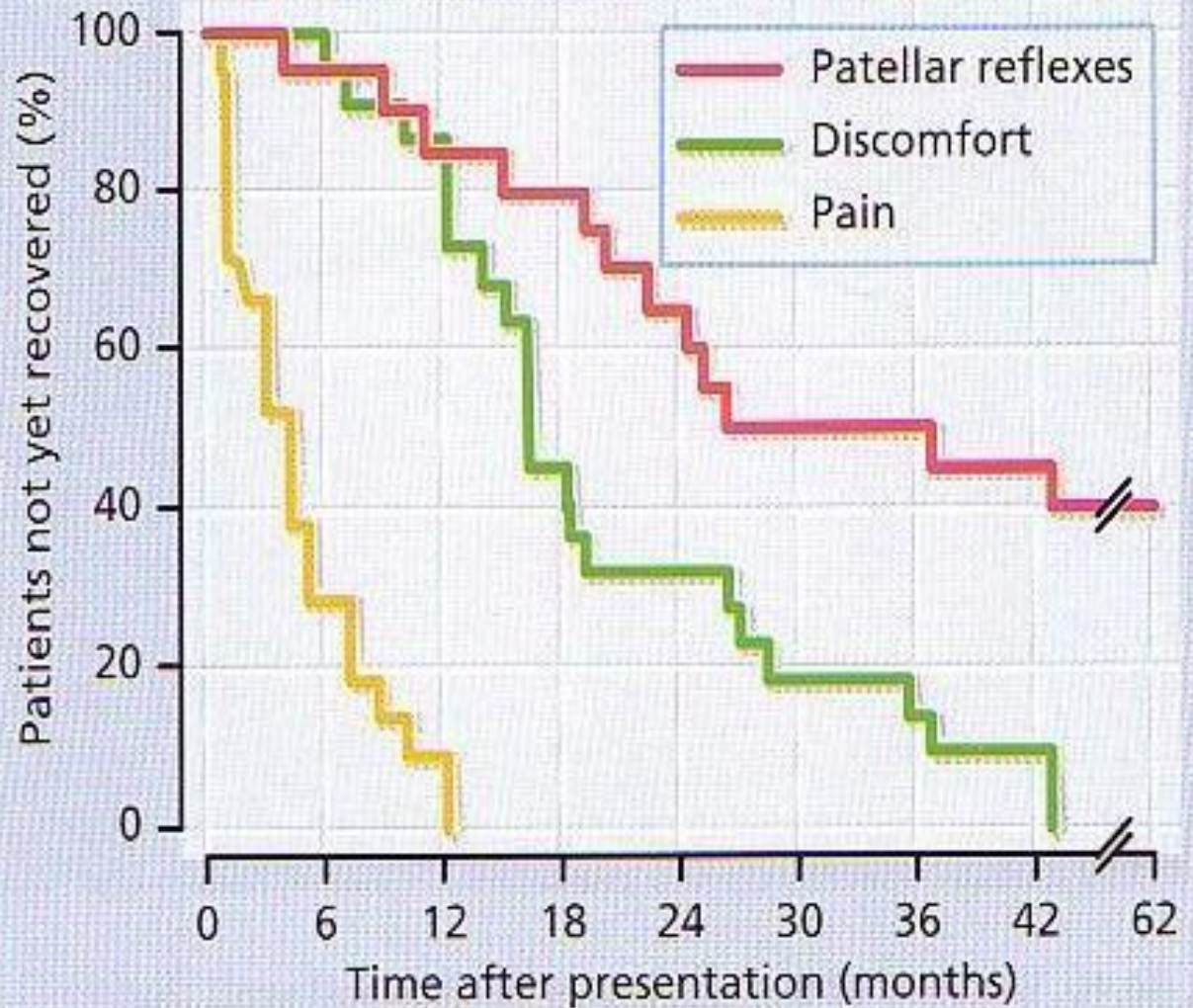
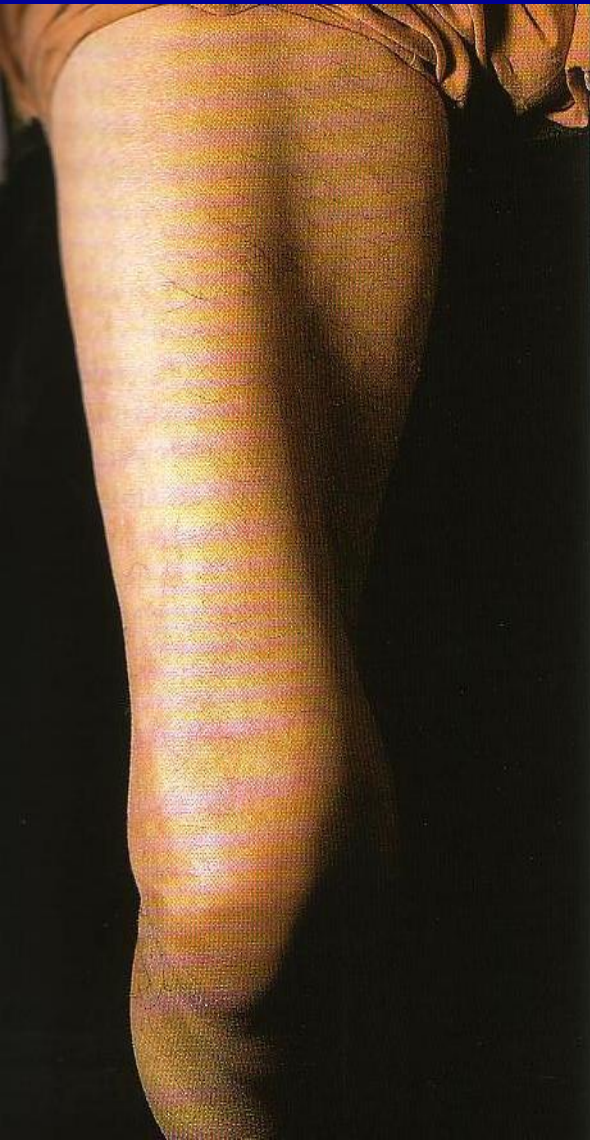
● 2.1. Bệnh viêm đa rễ TK đoạn thắt lưng (bệnh teo cơ ĐTD).

- Còn gọi bệnh TK đùi hoặc bệnh TK vận động vùng gốc
- thường hai bên.
- yếu cơ đùi, đau và mất phản xạ chi dưới.
- kèm theo sút cân.
- Teo cơ đùi ưu thế, giảm khả năng vận động và thường bị giới hạn ở các cơ đáy chậu, cơ tứ đầu đùi và các cơ kép.
- Các cơ trước ngoài cẳng chân ít gặp hơn.
- Tự hồi phục sau 6-12 tháng nhưng teo cơ vẫn xảy ra.

Bệnh teo cơ TK ĐTĐ



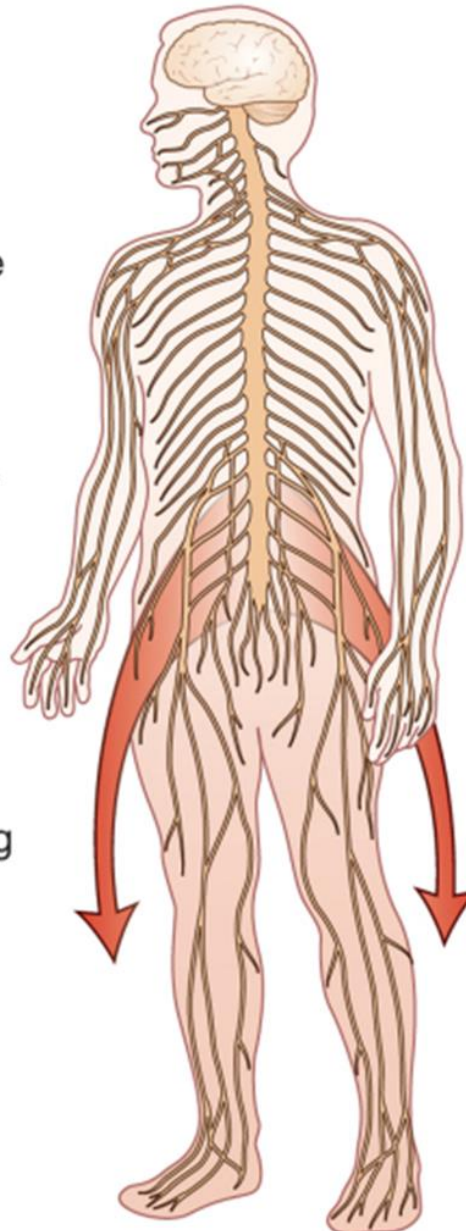
Diabetic Amyotrophy



- Đo vòng đùi để đánh giá ít có giá trị do tổ chức mỡ phát triển ở vùng đùi .
- Diễn tiến nặng ưu thế TK vận động và viêm đa dây TK được xem bệnh đa dây TK mất myelin viêm mạn tính và
- Chứng hẹp tủy sống với triệu chứng giảm vận động đối xứng hoặc không đối xứng,
- Bệnh TK cảm giác tiến triển mặc dù kiểm soát đường huyết tốt kèm tăng protein dịch não tủy và điện sinh lý điển hình.
- Điều trị ức chế MD kết hợp corticoide, tách huyết tương dùng gamma globulin có cải thiện

Hội chứng Hẹp tử sống/ Đau cách hồi

- Dull to severe pain in the buttocks and lower back triggered by walking especially downhill
- Pain radiates into one or both legs (60%)
- Numbness, weakness, paresthesiae of lower extremities
- Relief when sitting, leaning forward or resting



● **2.2. Bệnh viêm đa rễ thần kinh đoạn ngực.**

- Thường ít gặp hơn đoạn thắt lưng.
- Các cơn đau đoạn rễ tương ứng (nhằm bệnh thiếu máu cơ tim, quặn gan, quặn thận và các bệnh lý tiêu hoá khác..)

● **2.3. Các loại khác.**

- Tổn thương rễ đoạn L5-S1 hoặc C5-T1
- tương đối hiếm hơn
- cần chú ý đến bệnh nguyên.
- HC hiếm hơn là viêm đa rễ TK lan tỏa trên bệnh lý TK ngoại biên thường kèm sút cân, trầm cảm và suy kiệt, thường gặp người già kiểm soát đường huyết kém.

● 3. Viêm đơn dây thần kinh ĐTĐ

● 3.1. Viêm đơn dây thần kinh sọ não

- xảy ra cấp tính và không đối xứng
- liên quan chủ yếu các dây TK sọ, vùng thân và ngoại biên.
- thoái triển tự phát sau 3 -12 tháng, đến nhiều năm.
- Có thể bị thay đổi thị lực hoặc yếu các cơ liên quan các dây TK sọ não như dây III, IV, ngay cả dây VII.
- Tổn thương dây III gây liệt nhãn cầu, sụp mi mắt và nhìn đôi kèm rối loạn về đồng tử,
- phản ứng đồng tử có thể chậm, đáp ứng với ánh sáng giảm hay mất, tuy nhiên phản xạ hội tụ còn tốt.



Fig. 12.19 Third nerve palsy in diabetes: there is a partial right ptosis with abduction and depression of the globe. The pupils were equal in size.

This 72 year old lady had a history of diabetes for 20 years. In 1973 she developed poor vision in the left eye. In 1982 she experienced pain above the right eye, followed by ptosis and diplopia. Examination showed a partial right third nerve paresis with pupil sparing. The paresis recovered.

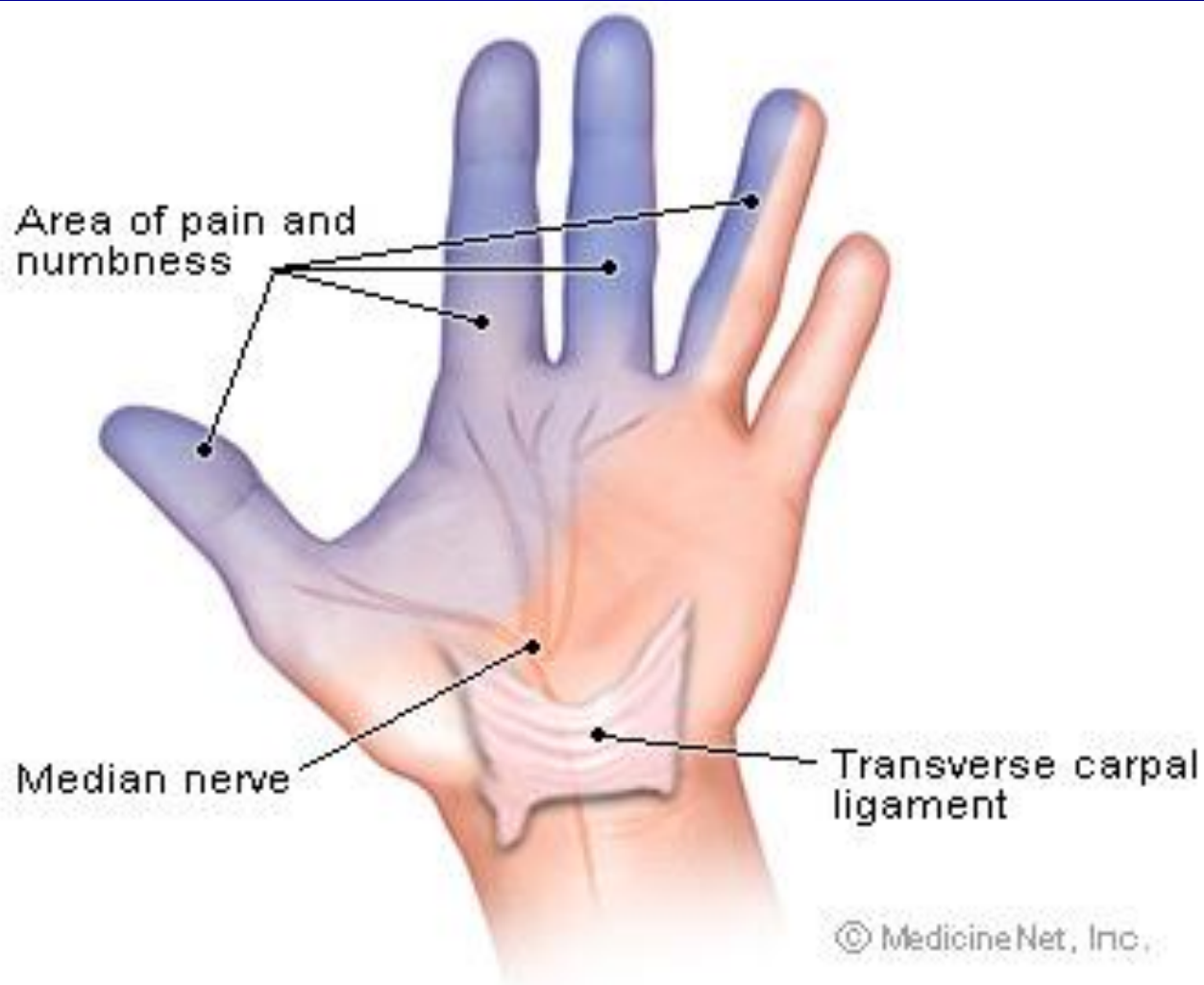
Cranial Neuropathy: Cranial Nerve III palsy

● **3.2. Viêm đơn dây thần kinh ngoại biên**

- Các dây thần kinh trụ, quay và đùi thường là những vị trí thường gặp của các dây thần kinh ngoại biên.

● **3. 3. Viêm đa dây thần kinh**

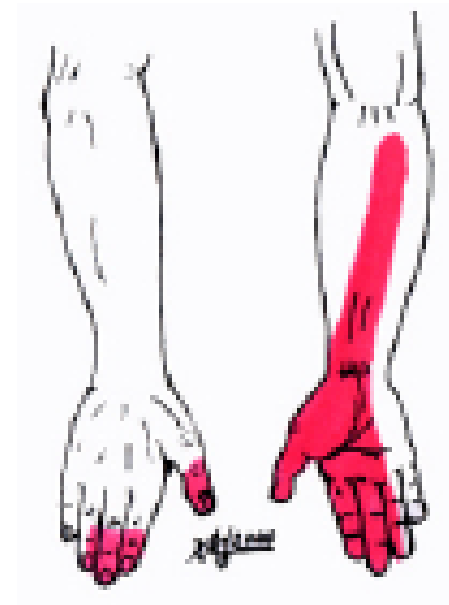
- Trường hợp nhiều dây thần kinh bị tổn thương người ta dùng từ bệnh viêm đa dây thần kinh không đối xứng (asymmetric polyneuropathy)



Carpal Tunnel Syndrome



Hội chứng ống cổ tay do
chèn ép TK giữa



Phân độ mức độ trầm trọng của bệnh TKNB ĐTĐ

(Llewelyn JG, Tomlinson DR & Thomas PK, 2005)

- **N0**: không có TC chức năng và thực thể của bệnh TKNB
- **N1**: không có TC chức năng; có TC (mất cảm giác ngón chi ± mất phản xạ gân cơ)
- **N2**: bệnh TKNB có TC chức năng (đau xuất xứ thần kinh và dị cảm)
 - **N2a**: nặng ít
 - **N2b**: nặng nhiều; có yếu cử động góc cổ chân
- **N3**: bệnh đa dây TK gây tàn phế - bn không đi đứng được vì yếu liệt hay vì thất điều cảm giác, hoặc không sử dụng được bàn tay vì dị cảm, hoặc bị đau xuất xứ thần kinh nặng nề; triệu chứng suy thần kinh tự chủ.

Table 1—Toronto Clinical Neuropathy Scoring System

Symptom scores	Reflex scores	Sensory test scores
Foot	Knee reflexes	Pinprick
Pain	Ankle reflexes	Temperature
Numbness		Light touch
Tingling		Vibration
Weakness		Position
Ataxia		
Upper-limb symptoms		

Sensory testing was performed on the first toe. Symptom scores: present = 1; absent = 0. Reflex scores: absent = 2; reduced = 1, normal = 0. Sensory test score: abnormal = 1, normal = 0. Total scores range from normal = 0 to maximum of 19.

Thang điểm TCNSS

0–5 = no neuropathy , 6–8 = mild neuropathy

9–11 = moderate neuropathy, ≥ 12 = severe neuropathy.

Test sàng lọc Vương quốc Anh (United Kingdom Screening test)

Bộ câu hỏi	Đánh giá
Về cảm giác nhận thấy như thế nào?:	nóng bỏng, châm chích, hoặc tê rần ở bàn chân (2 điểm), mủi, chuột rút, hoặc đau (1 điểm). Tối đa 2 điểm.
Các triệu chứng định vị ở đâu?	Bàn chân (2 điểm), bắp chân (1 điểm), vị trí khác (0 điểm). Tối đa 2 điểm.
Thức dậy ban đêm vì các triệu chứng trên?	Có (1 điểm).
Thời khắc của triệu chứng?	Xấu vào buổi tối (2 điểm), xuất hiện ban ngày và đêm (1 điểm), chỉ có ban ngày (0 điểm). Tối đa 2 điểm.
Triệu chứng được giảm bớt?	Khi đi bộ (2 điểm), đứng (1 điểm), ngồi hoặc nằm hoặc không đỡ (0 điểm). Tối đa 2 điểm .
Kết quả	0-2 điểm : bình thường 3-4: bệnh thần kinh mức độ nhẹ 5-6: bệnh thần kinh mức độ trung bình 7-9: bệnh thần kinh mức độ nặng.

Thang điểm đánh giá tương tự thông qua dấu chứng lâm sàng

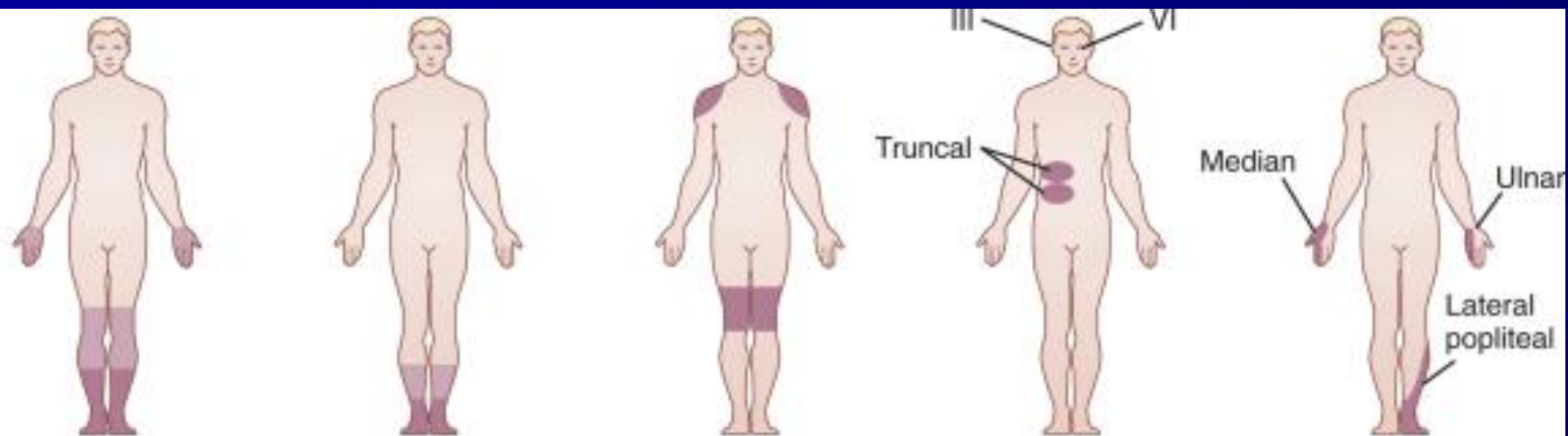
Dấu lâm sàng	Đánh giá
Phản xạ gân Achille	Mất (2 điểm), còn nhờ sự cộng hưởng (1 điểm cho 1 chân)
Cảm giác rung?	Không có hoặc giảm (1 điểm cho 1 chân)
Cảm giác châm?	Không có hoặc giảm (1 điểm cho 1 chân)
Cảm giác nhiệt độ?	Giảm (1 điểm cho 1 chân)
Kết quả thang điểm dựa vào dấu chứng thần kinh	0-2: bình thường 3-5: bệnh thần kinh mức độ nhẹ 6-8: bệnh thần kinh mức độ trung bình 9-10 : bệnh thần kinh mức độ nặng

- Chẩn đoán Bệnh TK ngoại biên (+)
- + Các dấu chứng ở mức độ trung bình hoặc nặng (≥ 6 điểm), ngay cả không có triệu chứng
- có ít nhất triệu chứng mức độ nhẹ (≥ 3 điểm)
- hiện diện triệu chứng mức độ trung bình (≥ 5 điểm)
- Thang điểm triệu chứng thần kinh 8 điểm bệnh nhân có nguy cơ cao loét bàn chân.

Thang điểm sàng lọc bệnh thần kinh của Michigan

Bộ câu hỏi như sau	Đánh giá
Bàn chân ghi nhận da khô, chai chân, dò nứt, nhiễm khuẩn hay biến dạng không?	Hiện diện bất cứ chỉ điểm của bệnh thần kinh nói trên được đánh giá 1 điểm và thêm 1 điểm nếu có loét đi kèm.
Cảm giác rung ở lưng ngón cái như thế nào?	Giảm (0,5 điểm) hoặc không có (1 điểm)
Phản xạ gân Achille như thế nào?	mất (1 điểm), có nếu có trợ lực (0,5 điểm).
Test này được chuẩn hoá với tiêu chí San Antonio Consensus.	Thang điểm trên 2 xác định bệnh thần kinh với giá trị đặc hiệu cao (95%) và độ nhạy cao (80%).

Biểu hiện lâm sàng bệnh thần kinh ĐTĐ

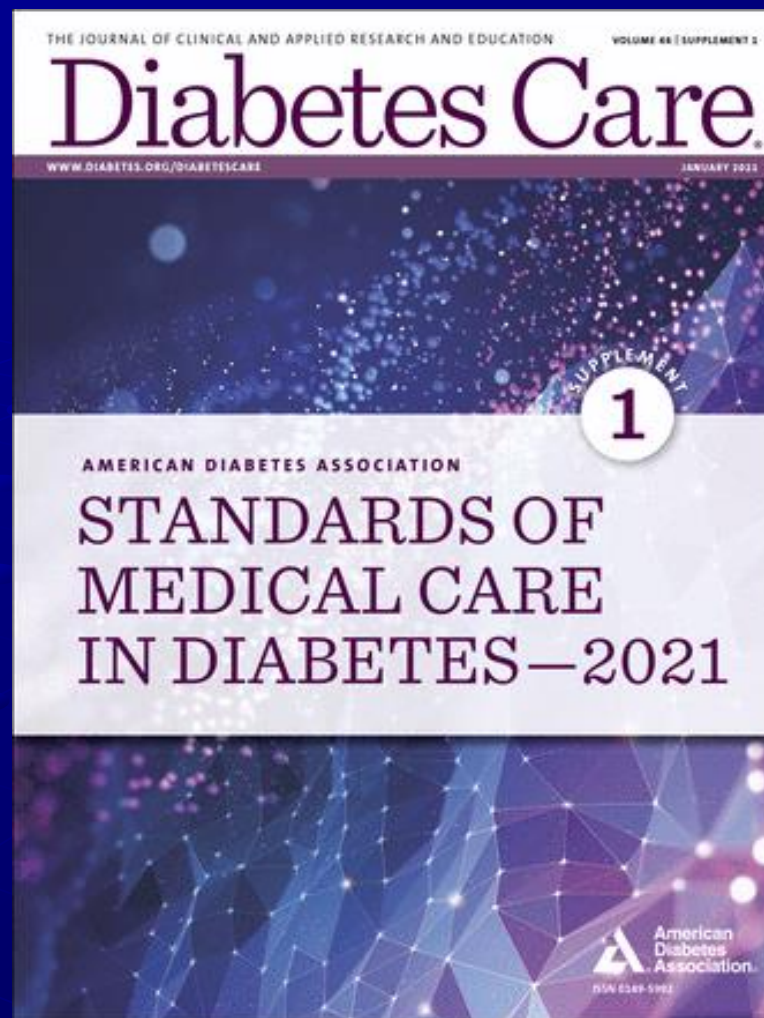


Large-fiber Neuropathy	Small-fiber Neuropathy	Proximal motor neuropathy	Acute mononeuropathies	Entrapments
Sensory loss: 0 → +++ (Touch, vibration) Pain: + → +++ Tendon reflex: N → ↓↓↓ Motor deficit 0 → +++	Sensory loss: 0 → + (thermal, allodynia) Pain: + → +++ Tendon reflex: N → ↓ Motor deficit: 0	Sensory loss: 0 → + Pain: + → +++ Tendon reflex: ↓↓ Proximal motor deficit: + → +++	Sensory loss: 0 → + Pain: + → +++ Tendon reflex: N Motor deficit: + → +++	Sensory loss in Nerve distribution: + → +++ Pain: + → + Tendon reflex: N Motor deficit: + → +++

Tiêu chí đánh giá của ADA 2021

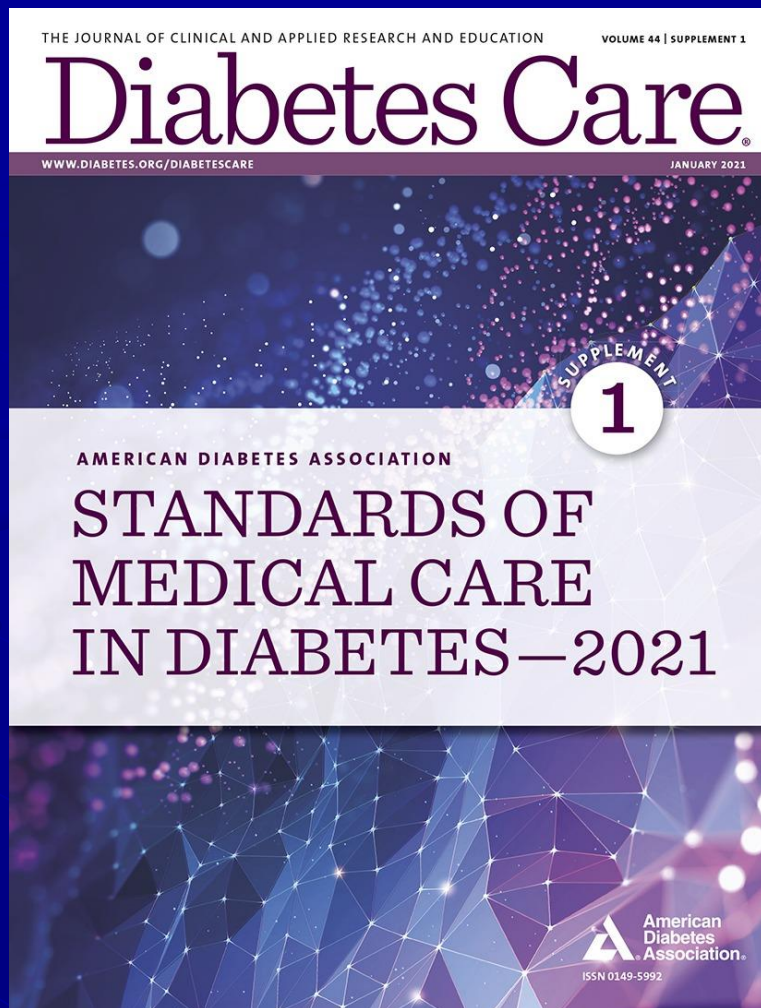
Recommendations

- 11.25** All patients should be assessed for diabetic peripheral neuropathy starting at diagnosis of type 2 diabetes and 5 years after the diagnosis of type 1 diabetes and at least annually thereafter. **B**
- 11.26** Assessment for distal symmetric polyneuropathy should include a careful history and assessment of either temperature or pinprick sensation (small fiber function) and vibration sensation using a 128-Hz tuning fork (for large-fiber function). All patients should have annual 10-g monofilament testing to identify feet at risk for ulceration and amputation. **B**
- 11.27** Symptoms and signs of autonomic neuropathy should be assessed in patients with microvascular complications. **E**



11. Microvascular Complications and Foot Care: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*

Diabetes Care 2021;44(Suppl. 1):S151–S167 | <https://doi.org/10.2337/dc21-S011>



Diagnosis

Diabetic Peripheral Neuropathy

Patients with type 1 diabetes for 5 or more years and all patients with type 2 diabetes should be assessed annually for DPN using the medical history and simple clinical tests (137). Symptoms vary according to the class of sensory fibers involved. The most common early symptoms are induced by the involvement of small fibers and include pain and dysesthesia (unpleasant sensations of burning and tingling). The involvement of large fibers may cause numbness and loss of protective sensation (LOPS). LOPS indicates the presence of distal sensorimotor polyneuropathy and is a risk factor for diabetic foot ulceration. The following

diabetic foot ulceration. The following clinical tests may be used to assess small- and large-fiber function and protective sensation:

1. Small-fiber function: pinprick and temperature sensation
2. Large-fiber function: vibration perception and 10-g monofilament
3. Protective sensation: 10-g monofilament

These tests not only screen for the presence of dysfunction but also predict future risk of complications. Electrophysiological testing or referral to a neurologist is rarely needed, except in situations where the clinical features are atypical or the diagnosis is unclear.

Other Risk Factors of DPN

In all patients with diabetes and DPN, causes of neuropathy other than diabetes should be considered, including toxins (e.g., alcohol), neurotoxic medications (e.g., chemotherapy), vitamin B12 deficiency, hypothyroidism, renal disease, malignancies (e.g., multiple myeloma, bronchogenic carcinoma), infections (e.g., HIV), chronic inflammatory demyelinating neuropathy, inherited neuropathies, and vasculitis

Complications of Polyneuropathy

- **Ulcers**
- **Charcot arthropathy**
- **Dislocation and stress fractures**
- **Amputation - Risk factors include:**
 - **Peripheral neuropathy with loss of protective sensation**
 - **Altered biomechanics (with neuropathy)**
 - **Evidence of increased pressure (callus)**
 - **Peripheral vascular disease**
 - **History of ulcers or amputation**
 - **Severe nail pathology**

Bunion

A bunion is a bump at the outside edge of your big toe. As the bump gets worse, it can be filled with extra bone and fluid.



Biến dạng ngón cái

Hammertoe

Hammertoes are toes that curl under your feet.



Ngón chân hình búa
(móng vuốt)

Blister

Blisters are areas of skin that are raised and filled with fluid.



Phồng da

**ĐẶC ĐIỂM BÀN CHÂN BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG
CÓ BỆNH LÝ THẦN KINH NGOẠI BIÊN**

Biến dạng bàn chân hình mác , bàn chân mèo



● Lóet ổ gà





Before and after reconstructive surgery.



4. ĐIỀU TRỊ

Mục Tiêu Điều Trị

- **Kiểm soát đường huyết +++**
- Điều trị theo cơ chế bệnh sinh
- Điều trị các yếu tố phối hợp hoặc liên quan
- Điều trị triệu chứng
- Điều trị chỉnh hình
- Hạn chế bệnh nhân tàn phế



● 1. Kiểm soát đường huyết tích cực

- DCCT: giảm 50% biến chứng TKĐTĐ khi dùng insulin tăng cường
- UKPDS : Cải thiện cảm giác sâu
- STENO trial : giảm bệnh TKTĐ
- + Cân bằng đường huyết tốt cho bệnh nhân theo khuyến cáo của Hội Đái Tháo Đường Mỹ
- + Theo dõi đường huyết còn phụ thuộc tình trạng diễn biến bệnh lý của bn do nguy cơ tai biến tim mạch liên quan hạ đường huyết ở bệnh nhân lớn tuổi và có bệnh lý tim mạch phối hợp.

Mục tiêu dành cho tất cả Bn ĐTĐ không mang thai

Mục tiêu	Chỉ số
HbA1c	< 7% (53mmol/mol)
Glucose HTMM (đói, trước ăn)	80-130 mg/dL (4,4-7,2 mmol/L)*
Đỉnh glucose HTMM (sau ăn 1-2 giờ)	<180 mg/dL (10,0 mmol/L)*
Huyết áp động mạch	HATT <140 mmHg, HATTr <90 mmHg <130/80 mmHg (bc thận, hoặc YTNC của BTMXV)
Thành phần Lipid máu	LDL.C <100 mg/dL (2,6 mmol/L) LDL.C <70 mg/dL (1,8 mmol/L) có YTNC của BTMXV < 50 mg/dL có BTMDXV nặng TG <150 mg/dL (1,7 mmol/L) HDL.C >40 mg/dL (1,0 mmol/L) ở nam HDL.C >50 mg/dL (1,3 mmol/L) ở nữ

Tiêu chí dành cho bệnh nhân ĐTĐ Người cao tuổi

Tình trạng sức khỏe	Cơ sở để chọn lựa	HbA1c (%)	Glucose đói hoặc trước ăn (mg/dL)	Glucose trước đi ngủ (mg/dL)	Huyết áp mmHg
A	Còn sống lâu	<7,5%	90-130	90-150	<140/90
B	Kỳ vọng sống trung bình	<8,0%	90-150	100-180	<140/90
C	Không còn sống lâu	<8,5%	100-180	110-200	<150/90

A. Mạnh khỏe

B. Nhiều bệnh, sức khỏe trung bình

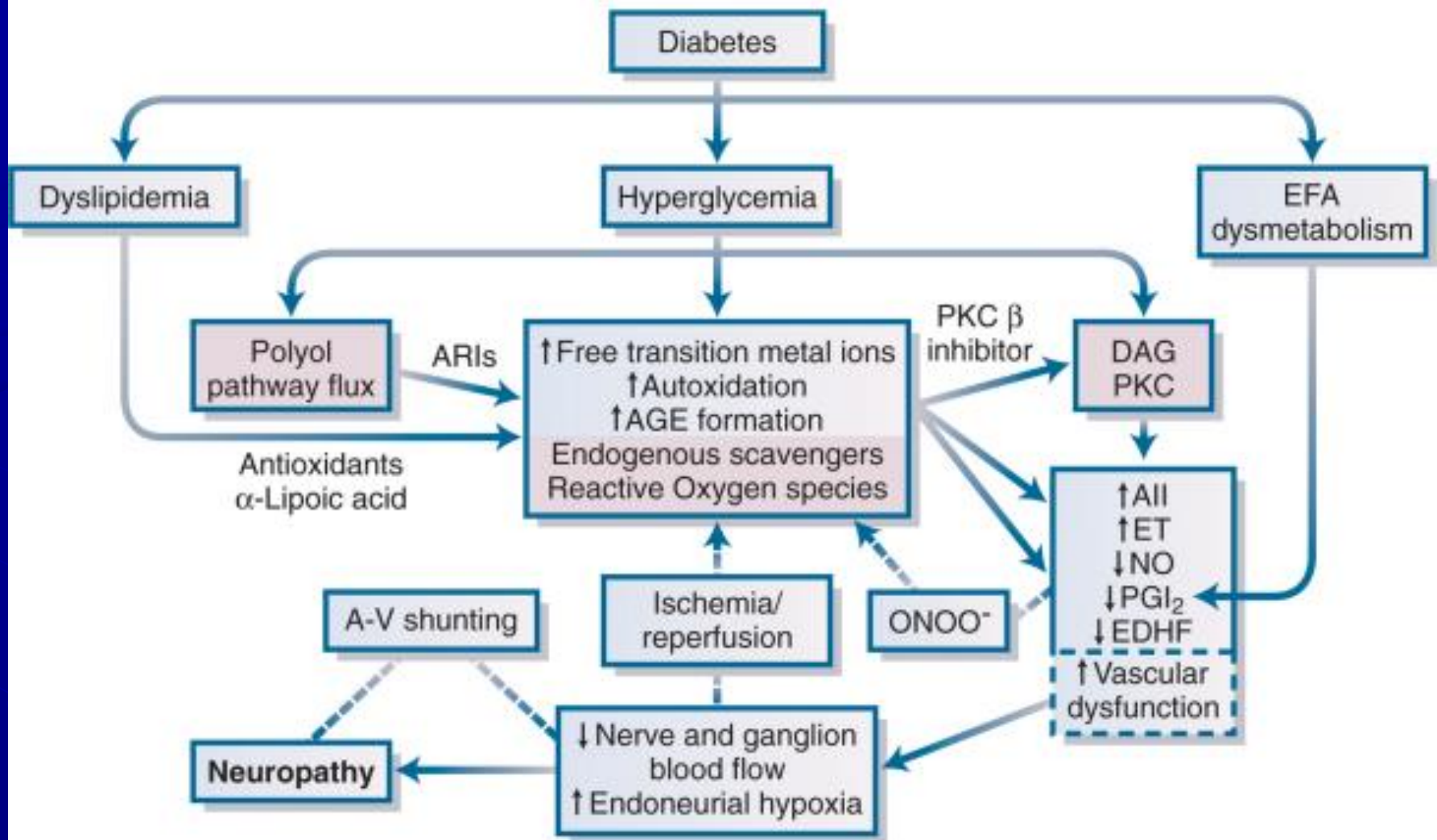
C. Nhiều bệnh phức tạp hoặc bệnh nguy kịch/ sức khỏe kém

2.Can thiệp yếu tố nguy cơ

- Alcohol use disorder
- Nutritional deficiencies (e.g., B12)
- Guillain-Barre syndrome
- Toxicities and overdose
- Hereditary or genetic conditions (e.g., Charcot Marie Tooth disease, amyloidosis, porphyria)
- Infection
- Inflammatory conditions
- Malignancy
- Advanced age
- Hypertension
- Smoking
- Dyslipidemia
- Poor glucose control
- A long duration of diabetes
- Heavy intake of alcohol
- Positive HLA-DR3/4 genotype

Last Update: July 26, 2021.

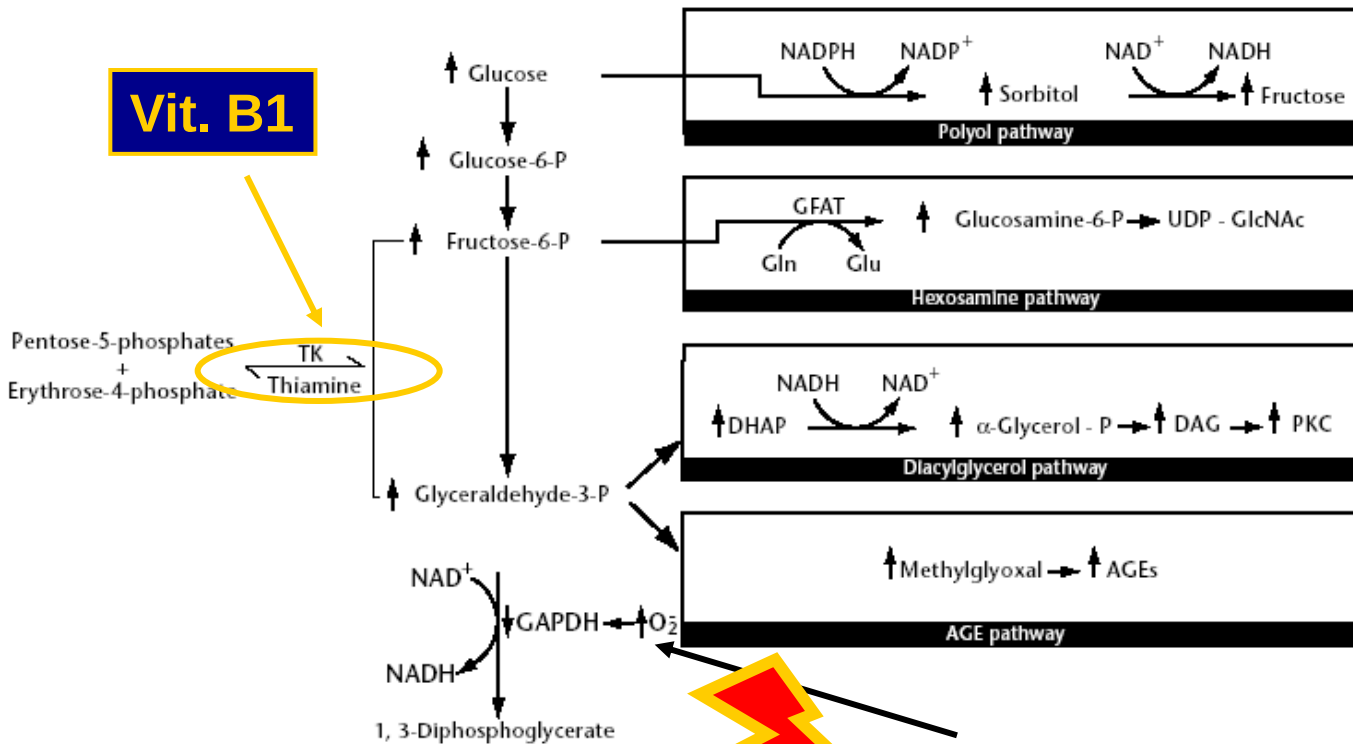
Pathogenesis oriented treatment of distal symmetric diabetic neuropathy



Các con đường chính gây tổn thương do tăng đường huyết

Hoạt tính của transketolase được Vit B1 kích hoạt chọn các con đường giáng hóa

Vit. B1



Vit. B6

Khởi điểm trong thể: nồng độ superoxide tăng sẽ chặn GAP-DH

Con đường Polyol:

↑ stress oxy hóa
↑ hoạt tính PKC

Hexosamines:

↑ đề kháng insulin.
↑ hoạt tính PKC

Con đường DAG:

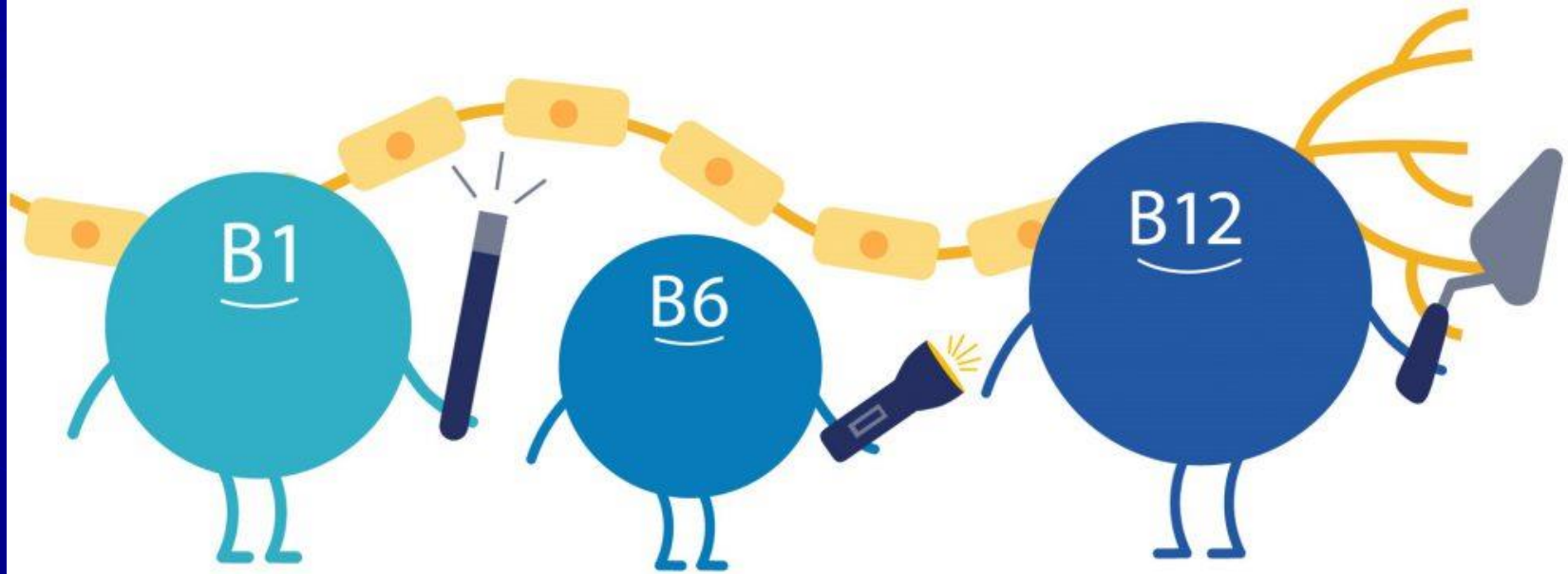
↑ tuần hoàn mao mạch
↑ hoạt tính PKC

Tạo thành AGE:

↑ thoát mạch
↑ cung cấp oxy
↑ stress oxy hoạt tính
Gây tổn thương màng
tương tác với protein
vận chuyển qua sợi trục.

Vitamins B1+B6+B12

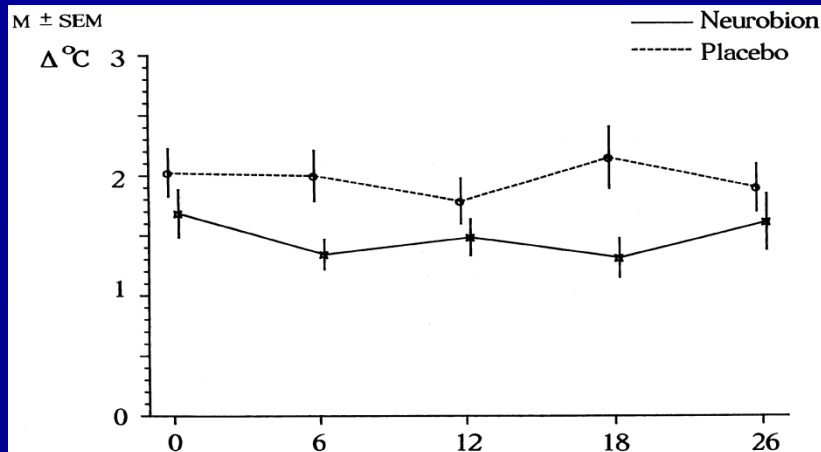
NEUROBION™



INTAKE of vitamin B helps relieve the symptoms of neuropathy.

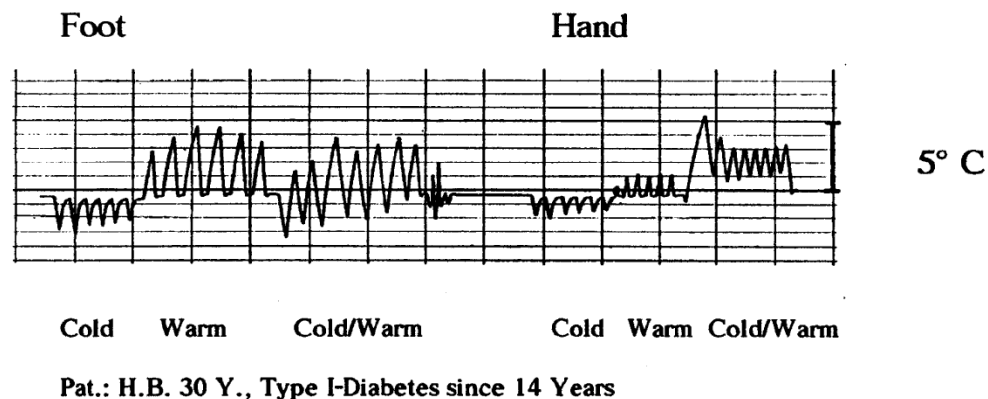
Kết hợp Vitamin B1-B6-B12 trong điều trị bệnh lý đa dây thần kinh do ĐTĐ

Ngưỡng ấm – Bàn tay

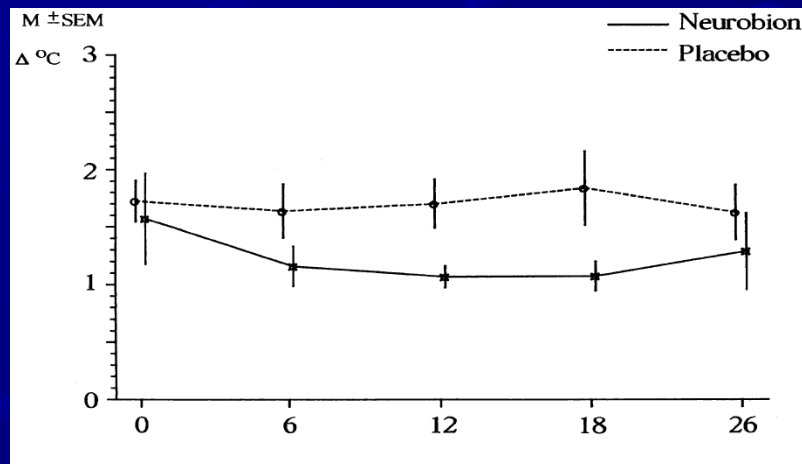


Temperature Discrimination Threshold

on Foot and Hand Examined by the Marstock-Method



Ngưỡng lạnh – Bàn tay



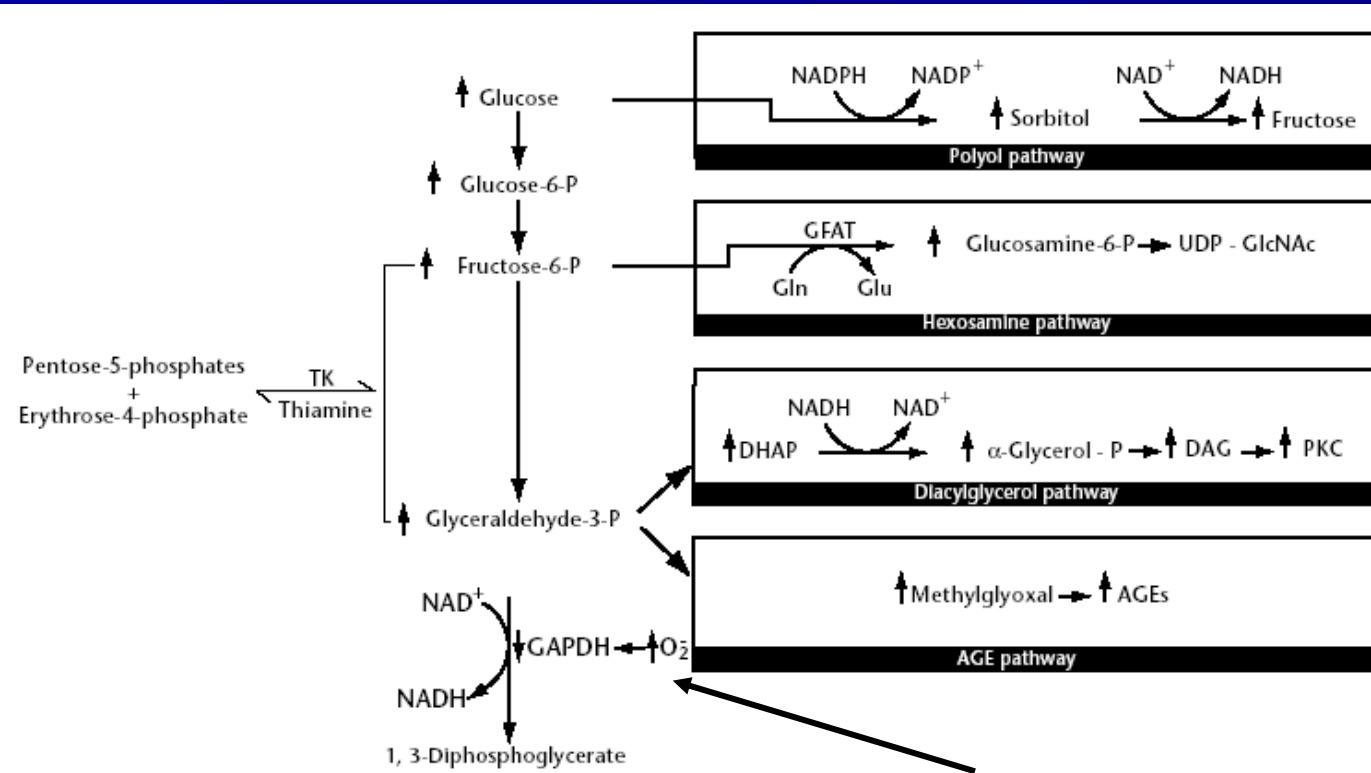
Kết quả:

Giảm đau đáng kể trên 40% bệnh nhân điều trị bằng vitamin so với 12% điều trị bằng giả dược

Cải thiện đáng kể ngưỡng cảm nhận nhiệt trong nhóm điều trị bằng vitamin so với nhóm điều trị bằng giả dược chỉ ở bàn tay → Cần thiết điều trị sớm

weeks

3.Điều trị theo cơ chế bệnh sinh



Con đường Polyol:

↑ stress oxy hóa

↑ hoạt tính PKC

Hexosamines:

↑ đề kháng insulin.

↑ hoạt tính PKC

Con đường DAG:

↑ tuần hòa mao mạch

↑ hoạt tính PKC

Tạo thành AGE:

↑ thoát mạch

↓ cung cấp oxy

↑ stress oxy hóa

gây tổn thương màng

tương tác với protein

↓ vận chuyển qua sợi trục

Khởi điểm trong ty thể: nồng độ superoxide tăng sẽ chặn GAP-DH.

Bảng phân loại điều trị dựa vào có chế bệnh sinh bệnh TKĐTĐ (ADA - 2005)

Bất thường	Sản phẩm	Mục tiêu	Thử nghiệm
Đường Polyol ↑	ức chế aldose reductase Sorbinil Tolrestat Ponalrestat Zopolrestat Zenarestat Lidorestat Fidarestat Ranirestat Epalrestat	Sorbitol TK ↓	Rút lui Rút lui Không kết quả Rút lui Rút lui Rút lui Hiệu quả Hiệu quả Thị trường Nhật
Myo-inositol ↓	Myo-inositol	Myo-inositol TK ↑	Chưa rõ

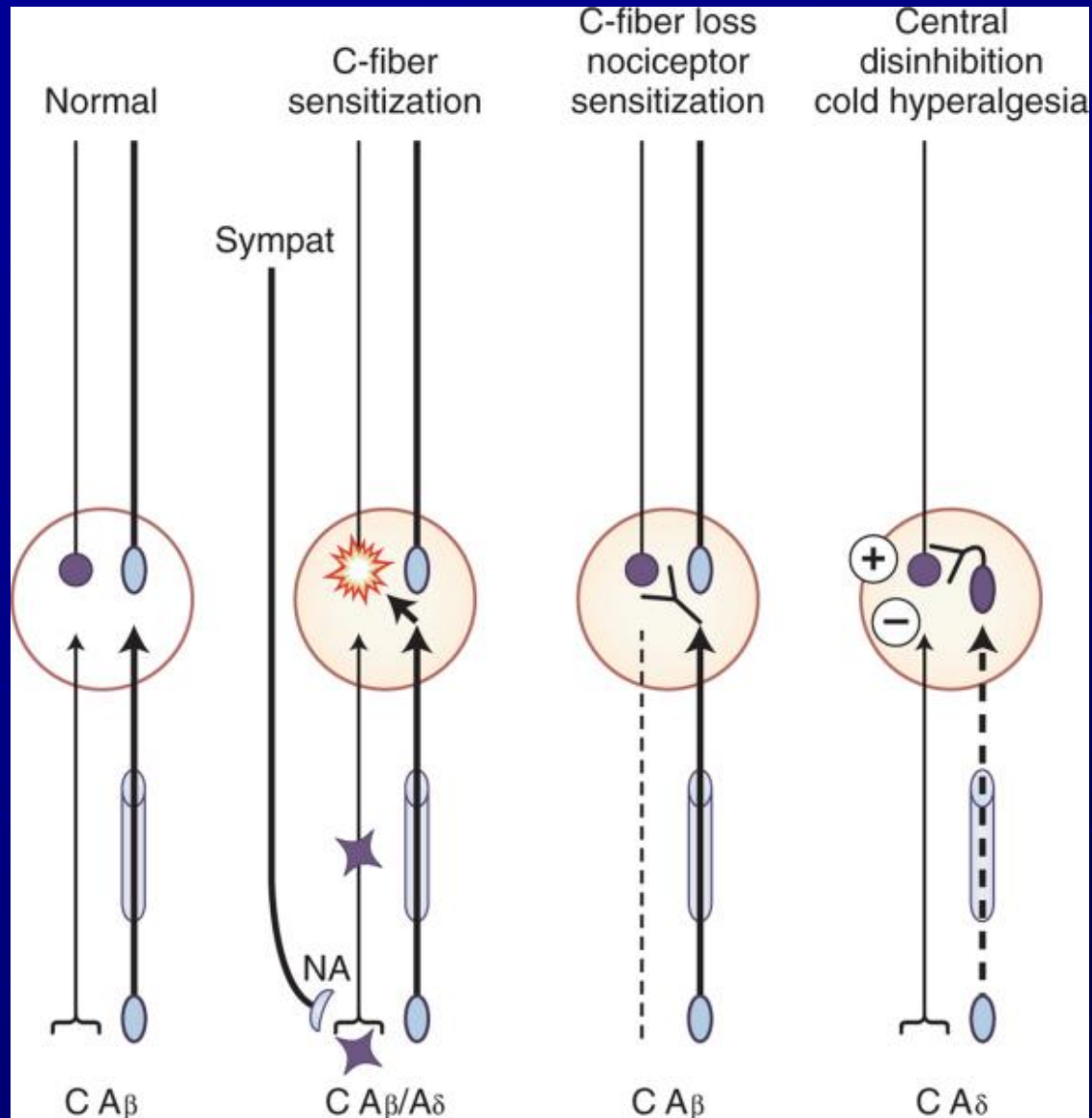
Bảng phân loại điều trị dựa vào có chế bệnh sinh bệnh TKĐTĐ (ADA - 2005)

Bất thường	Sản phẩm	Mục tiêu	Thử nghiệm
Stress oxy hoá ↑	α -lipoic acid	Gốc tự do oxy ↓	Hiệu quả
Giảm oxy TK ↑	Dẫn mạch ức chế men chuyển dẫn chất prostaglandin phVEGF ₁₆₅ gen transfer	NBF ↑ Tân sinh mạch ↑	Hiệu quả Hiệu quả Hiệu quả Tiến hành
Protein kinase C ↑	ức chế PKC-bêta (ruboxistaurin)	NBF ↑	Tiến hành
C-peptide ↓	C-peptide	NBF ↑	Hiệu quả
Hướng TK ↓	NGF BDNF	Tái tạo và phát triển TK ↑ Tái tạo và phát triển TK ↑	Không hiệu quả Không hiệu quả
Chuyển hoá LCFA↓	Acetyl L Carnitine	Tích luỹ LCFA↓	Không hiệu quả
Tổng hợp GLA ↓	γ linolenic acid (GLA)	Chuyển hoá EFA ↑	rút lui
NEG ↑	Aminoguanidine	AGE↓	rút lui

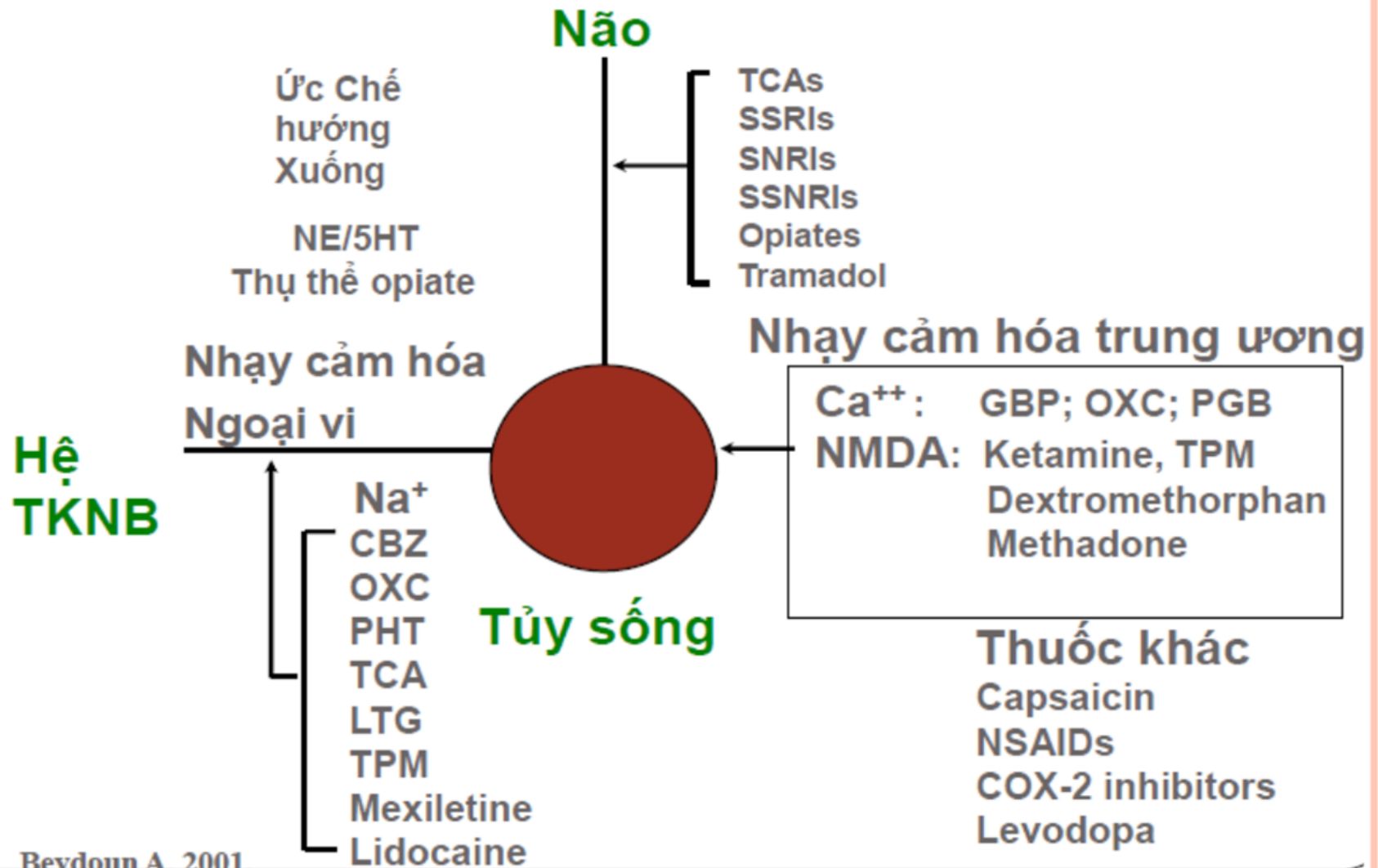
4. Điều trị miễn dịch

- Nhiều autoantibodies trong huyết thanh phản ứng với tế bào thần kinh .
- Monosialoganglioside antibodies (anti GM1 antibodies) chiếm 12% bệnh TK vận động..
- Globulin miễn dịch hoặc liều cao steroid sử dụng cho một số trường hợp bệnh TKTD

5. Điều trị giảm đau



Các mục tiêu điều trị đau do thần kinh



Pain targets

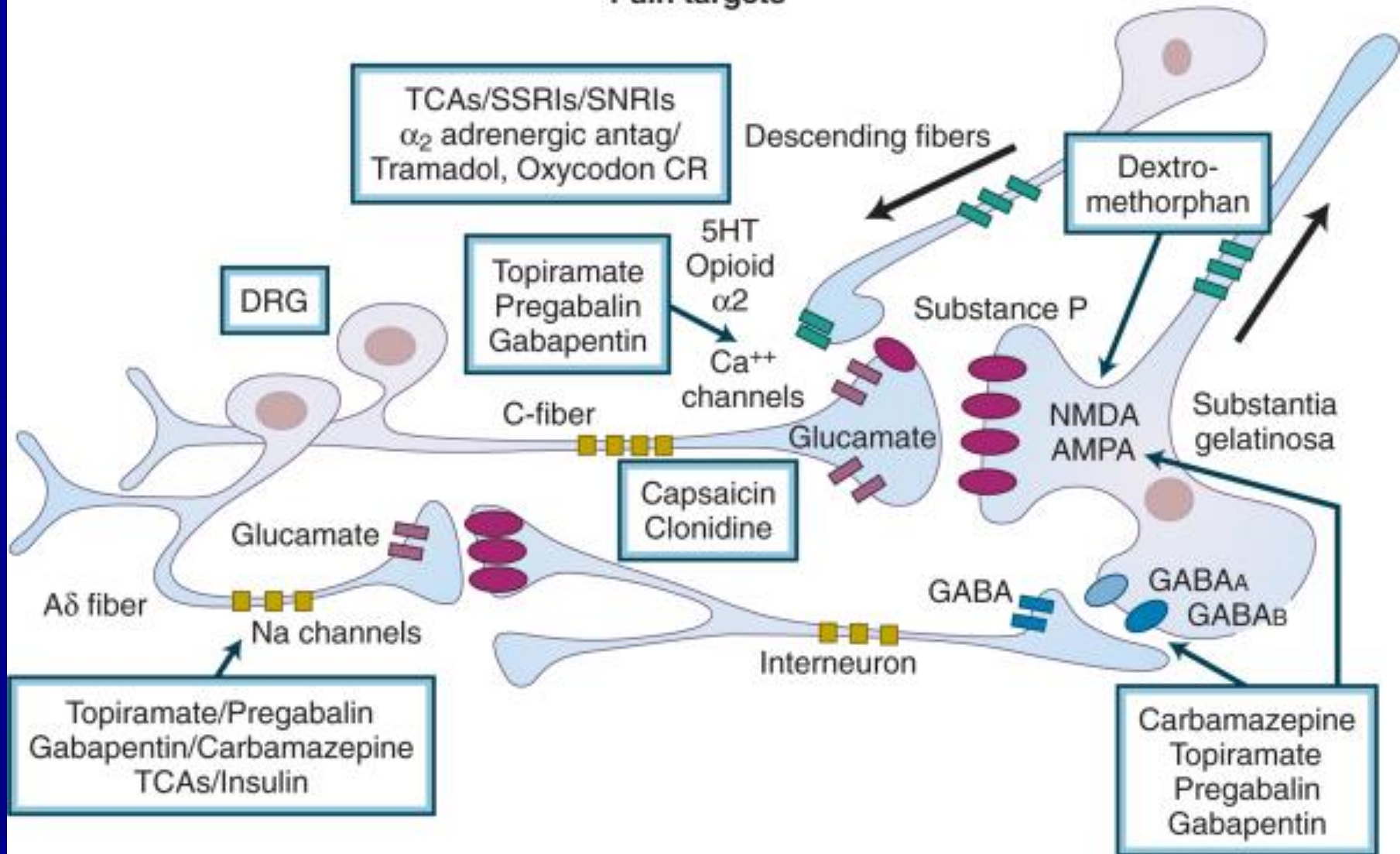
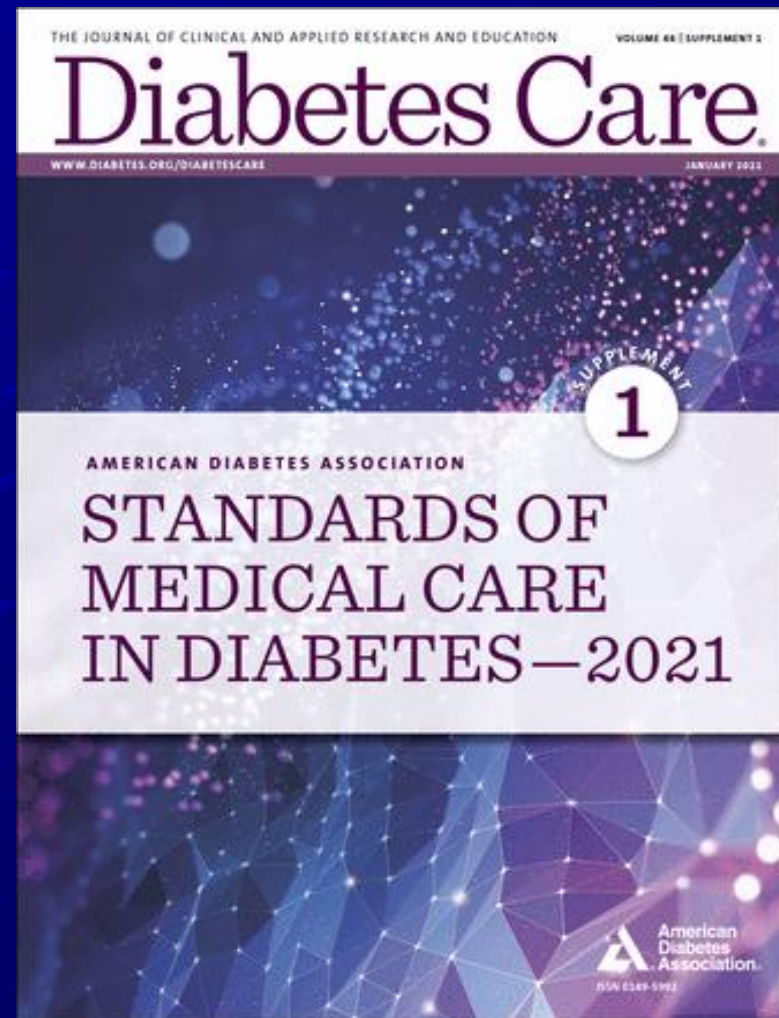


Table II: Current guidelines for painful diabetic peripheral neuropathy

Line of Treatment	EFNS (2010) ⁹³	AAN (2011) ⁹⁴	NICE (2013) ⁹⁵	AACE (2015) ⁹⁶	ADA (2017) ³⁸
1st line	Amitriptyline	Pregabalin	Amitriptyline	Amitriptyline	Duloxetine
	Duloxetine		Duloxetine	SNRI	Pregabalin
	Pregabalin		Pregabalin	Pregabalin	
	Venlafaxine		Gabapentin	Gabapentin	
	Sodium valproate			Clonidine	
	Gabapentin				
2nd line	Tramadol	Amitriptyline	Amitriptyline	Tramadol	TCA
	Opioids	Duloxetine	Duloxetine	Tapentadol	Gabapentin
		Sodium	Pregabalin	Topiramate	
		Valproate	Gabapentin	Oxcarbazepine	
		Venlafaxine		Lidocaine 5%	
		Gabapentin		Capsaicin	
		Tramadol			
		Opioids			
		Capsaicin			
3rd line			Capsaicin		
			Tramadol		

Recommendations

- 11.28** Optimize glucose control to prevent or delay the development of neuropathy in patients with type 1 diabetes **A** and to slow the progression of neuropathy in patients with type 2 diabetes. **B**
- 11.29** Assess and treat patients to reduce pain related to diabetic peripheral neuropathy **B** and symptoms of autonomic neuropathy and to improve quality of life. **E**
- 11.30** Pregabalin, duloxetine, or gabapentin are recommended as initial pharmacologic treatments for neuropathic pain in diabetes. **A**



1. Thuốc chống trầm cảm ba vòng

- ức chế thu nhận norepinephrine và hay serotonin tại synapse của hệ thống kiểm soát đau trung ương dẫn xuống và đối kháng với thụ thể N-methyl-D-aspartate phụ trách tăng cảm giác đau và đau do kích thích (allodynia)
- imipramine, amitriptyline và clomipramine ức chế norepinephrine và serotonin
- desipramine ức chế chọn lọc norepinephrine
- **Thận trọng HA tư thế**
- **Chống chỉ định Đau thắt ngực không ổn định, NMCT trong vòng 6 tháng, suy tim, tiền sử RL nhịp thất, RL dẫn truyền, hội chứng QT kéo dài.**

age, both A-V and I-V disturbances can
drugs, the physician must be aware of t



A

Amitriptyline Toxicity. (All are lead
suicide attempt.

A. On Admission: Patient comatose

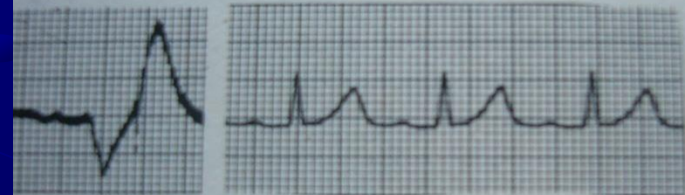
Nhiễm độc Amitriptyline

are of this potential toxicity.



B

cause of the widespread use of these
ity.



C

ingested about 2 Gm. of this drug in a
electrocardiogram shows extremely

2.Ức chế serotonin chọn lọc

(SSRI=selective serotonin reuptaked inhibitors)

- SSRI chỉ ức chế thu nhận serotonin tiền synape không có tác dụng với norepinephrine
- Không có tác dụng ức chế thụ thể hậu synape và tính ổn định màng giống quinidine
- Paroxentine và citalopram hiệu quả hơn fluoxetine
- Tác dụng phụ tăng nguy cơ chảy máu tiêu hóa cao tương đương liều thấp ibuprofen
- Thận trọng khi dùng chung thuốc kháng viêm không steroid và aspirin

3.Ức chế serotonin và norepinephrine

(SNRI= Serotonin Norepinephrine Reuptake inhibitor)

- Venlafaxine và Duloxetine
- Liều an toàn và hiệu quả 60-120mg.
- Tác dụng phụ tăng nhẹ đường máu lúc đói, nhưng không tăng cân.
- Tác dụng thoáng qua : buồn nôn, ngủ gật, chóng mặt, bôn, khô miệng, chán ăn.

3.Thuốc chống động kinh

- 3.1. Điều biến kênh calci (calcium channel modulator)
Gabapentin (Neurontin) Pregabalin (Lyrica),
- Gabapentin cấu trúc giống GABA (gamma aminobutyric acid), chất dẫn truyền TK có vai trò trong dẫn truyền và điều biến về cảm giác đau, chúng tương tác với hệ thống vận chuyển L-amino acid và liên kết ái lực cao với tiểu đơn vị $\alpha 2$ của kênh calci hoạt động điện thế.
- Pregabalin liên kết $\alpha 2$ - δ gấp 6 lần so với gabapenthin

- 2. Ức chế kênh natri (sodium channel blocker)
- Oxycarbazepine, Topiramate và Lamotrigine hiệu quả hơn carbamazepine
- Lidocain (5mg/kg/truyềnTM trong 30 phút)
- Lidoderm (5%)
- Mexiletine
- 3.Lacosamide

- **Nhóm gây nghiện**

- Tramadol

- **Đối kháng thụ thể N-methyl-D-aspartate**

- Dextromethorphan, Memantine

- Một số thuốc khác**

- phenytoin

- benzodiazepines

- lamotrigine (Lamictal®).

- valproic acid

- levodopa (antiparkinsonism agents)

- clonidine (alpha-agonists)

- pentoxifylline

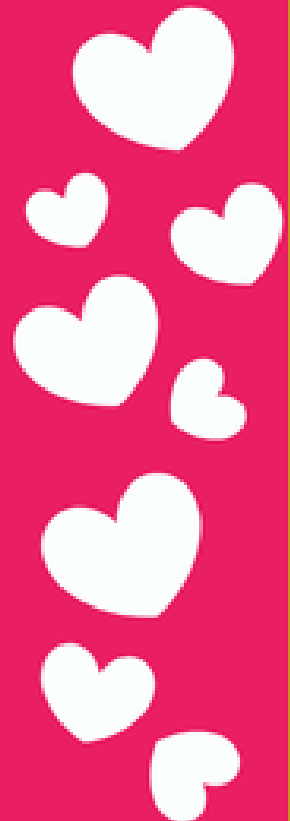
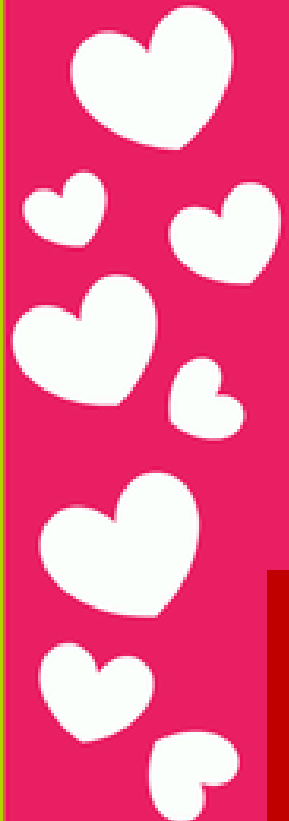
- **Thuốc bôi**
- **Capsaicin cream** (0,075%): giảm chất gây đau tổ chức và đau do hóa chất
- **Lidocain dán** (5%): kéo dài 18 giờ.
- **Isosorbide dinitrate spray**

Châm cứu và vật lý trị liệu

- Châm cứu
- Vật lý trị liệu
 - - low intensity laser therapy
 - - percutaneous electrical nerve stimulation
 - - static magnetic field therapy
 - - monochromatic infrared energy (MIRE) treatment

Can thiệp ngoại khoa chỉnh hình





Methycobal

**Phương Pháp Điều Trị Bệnh Thần
Kinh Ngoại Biên Đái Tháo Đường
bị lãng quên**

Methylcobal cải thiện các triệu chứng TK Ngoại Biên ĐTĐ

Tohoku University and
33 other institutions



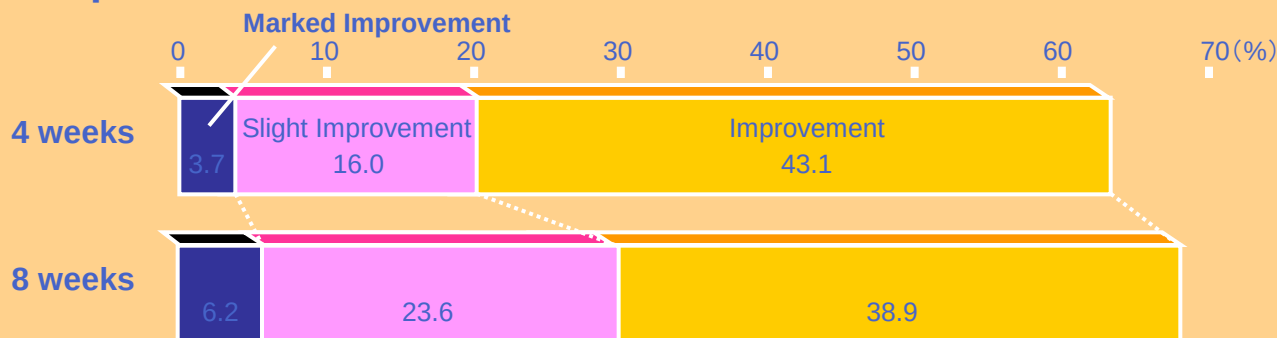
406 cases

Eisai

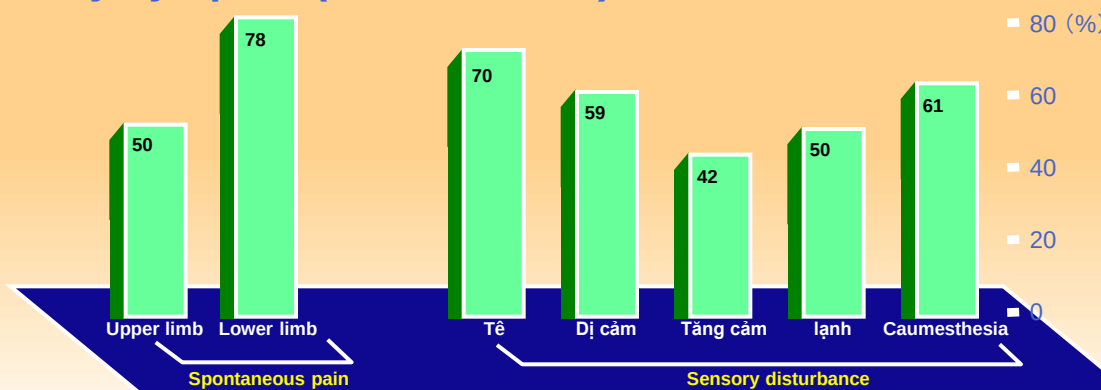
1500 μ g/day

8 weeks

Overall improvement

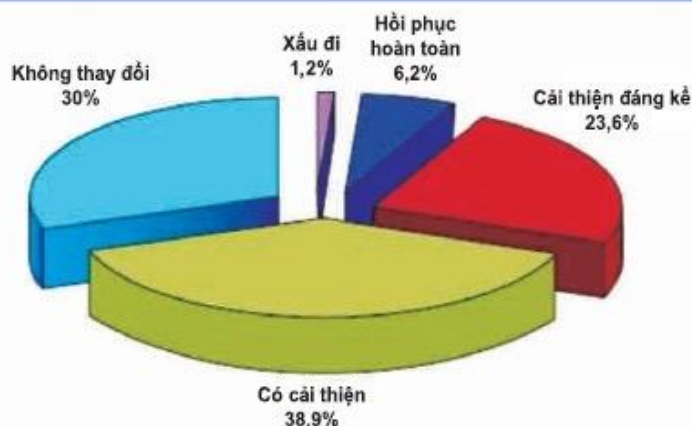


Improvement by symptom(after 8 weeks)

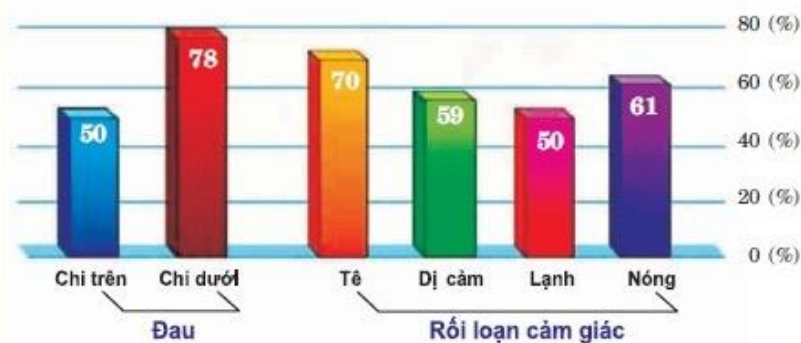


Methycobal cải thiện rối loạn cảm giác, vận động, đau BN ĐTĐ có bệnh lý thần kinh ngoại biên.

Tỉ lệ cải thiện tổng quát là 67,8% vào tuần thứ 8



Cải thiện theo triệu chứng



K. Yamada et al.: Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy with methycobalamin. Excerpta Medica 336-340, 1982.

Nghiên cứu đa trung tâm trên 406 BN ở Nhật, 1500 mcg/ngày trong 8 tuần

Vitamin B₁₂ may be more effective than nortriptyline in improving painful diabetic neuropathy

AFSANEH TALAEI¹, MANSOUR SIAVASH², HAMID MAJIDI³ &
ALI CHEHREI⁴

Methods In this randomized, single-blind clinical trial we compared the efficacy of parenteral vitamin B₁₂ and nortriptyline, for symptomatic improvement of pain, paresthesia, burning, freezing, stabbing and electrical sensation. Changes in nerve conduction parameters of amplitude, duration and latency were also compared.

Conclusion In conclusion, vitamin B₁₂ is more effective than nortriptyline for the treatment of symptomatic painful diabetic neuropathy.

Hiệu quả của Methycobal trên biên chứng thần kinh ngoại biên ĐTĐ qua các bài báo tổng quan hệ thống

7 nghiên cứu ngẫu nhiên đối chứng giả dược thực hiện từ June 1954 to July 2004 được đánh giá và kiểm tra và khẳng định

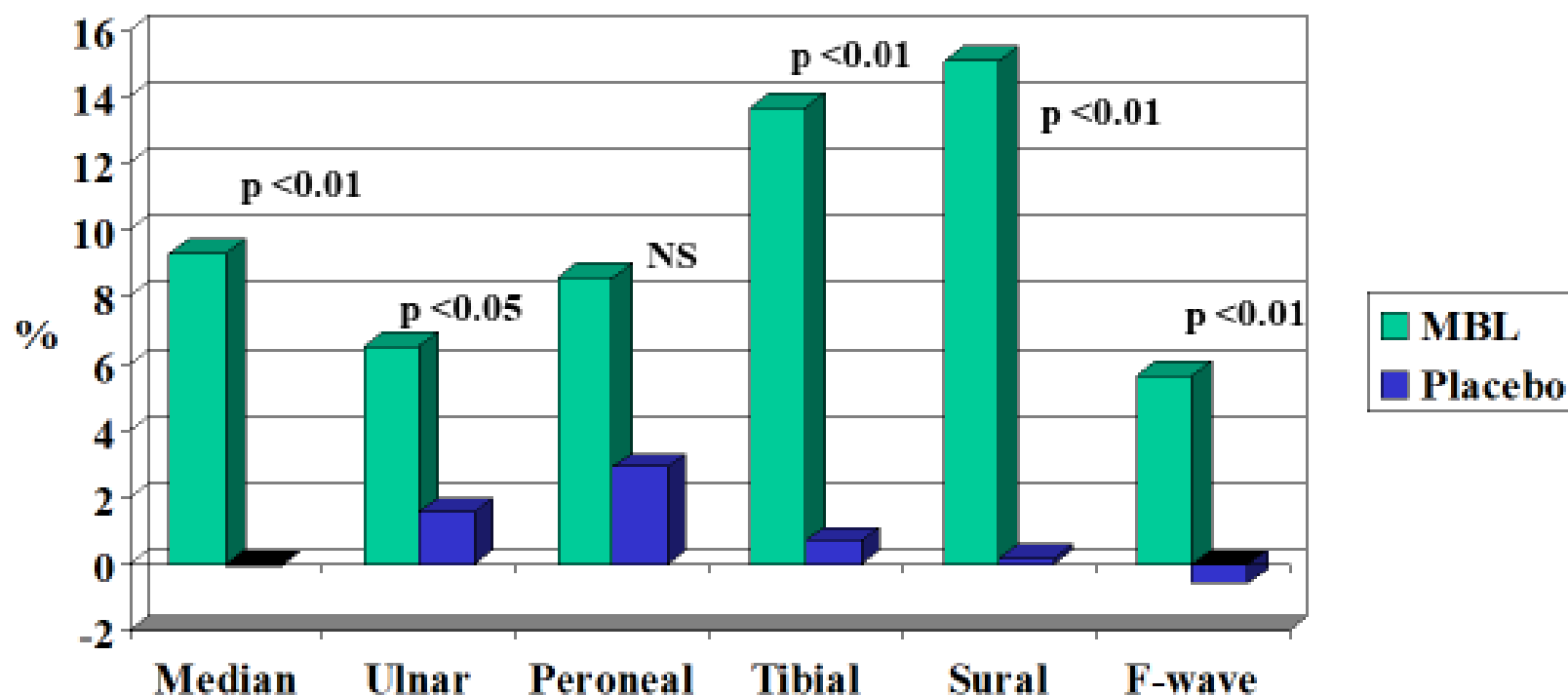
- Methylcobalamin có tác dụng hữu ích đối với các triệu chứng soma như đau, tê và dị cảm
- Cải thiện các triệu chứng tự chủ (tk thực vật)
- Giảm nhẹ triệu chứng nổi trội hơn những thay đổi trong kết quả điện sinh lý

Methycobal và điện sinh lý (RCT)

- Trên 21 BN điều trị Mbl có sự cải thiện đáng kể ($P < 0.01$) về phân biệt 2 điểm, đau and chuột rút sau 3 tháng sd MBL so với nhóm chứng.
- Hơn nữa còn cải thiện Vận tốc dẫn truyền tối đa của tk vận động (MMCV) ($P < 0.05$) và Đáp ứng cảm giác da đầu (scalp somatosensory response SSER) ($P < 0.05$) của thần kinh giữa

Methycobal làm tăng tốc độ dẫn truyền điện sinh lý TK ĐTĐ

Tỷ lệ cải thiện



N=50, MBL 1500 μ g/day, trong 8 tuần

Phối hợp Methycobal làm tăng tác dụng giảm đau của Gabapentin

<u>Pain</u> score N=300	Group 1 (Gabapentin therapy)	Group 2 (Combined therapy)	p-value (independent t- test)
At initial visit	7.61 ± 3.7	7.59 ± 2.98	0.99
At 1 month	6.8 ± 2.87	6.3 ± 3.11	0.90
At 3 months	4.91 ± 1.29	3.71 ± 1.14	0.03

So sánh mức độ giảm đau giữa 2 nhóm (inter group comparison).

Group studied	<u>Pain</u> at initial visit	<u>Pain</u> at three months	p-Value (paired t- test)
Group 1 (Gabapentin therapy)	7.61 ± 3.7	4.91 ± 1.29	0.44
Group 2 (Combined therapy)	7.59 ± 2.98	3.71 ± 1.14	0.02

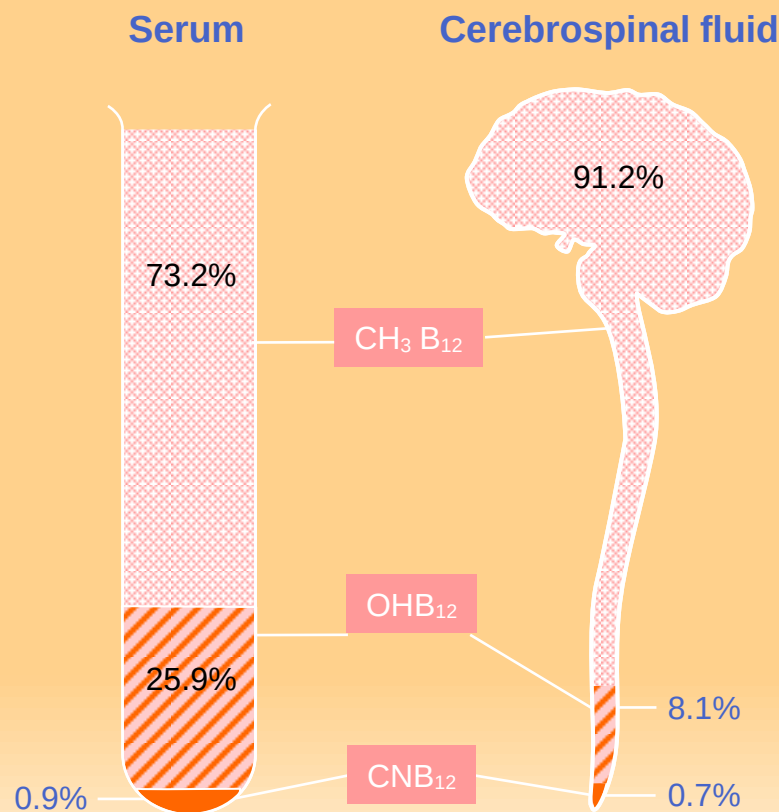
So sánh mức độ giảm đau giữa 2 nhóm (intragroup comparison).

Thực trạng điều trị bệnh lý thần kinh ngoại biên do ĐTĐ

- Chủ yếu điều trị triệu chứng giảm đau thần kinh
- Điều trị căn nguyên chưa được quan tâm:
 - Tái tạo bao Myelin của sợi TK
 - Kiểm soát lâu dài bệnh lý TKNB do ĐTĐ
- Methylcobalamin là một vitamine giúp phục hồi các tổn thương thần kinh và phối hợp tốt với các thuốc giảm đau thần kinh

Khả năng xâm nhập vào dịch não tủy của Methycobal tốt hơn các dạng B12 khác

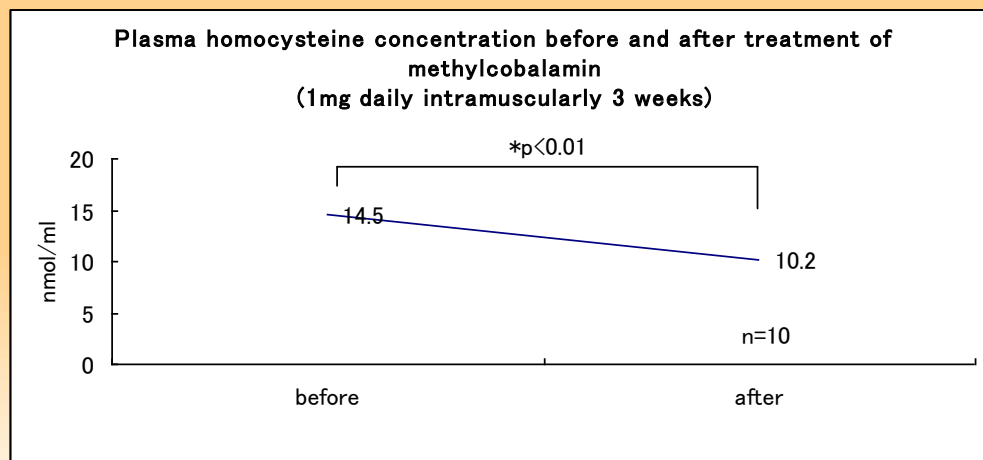
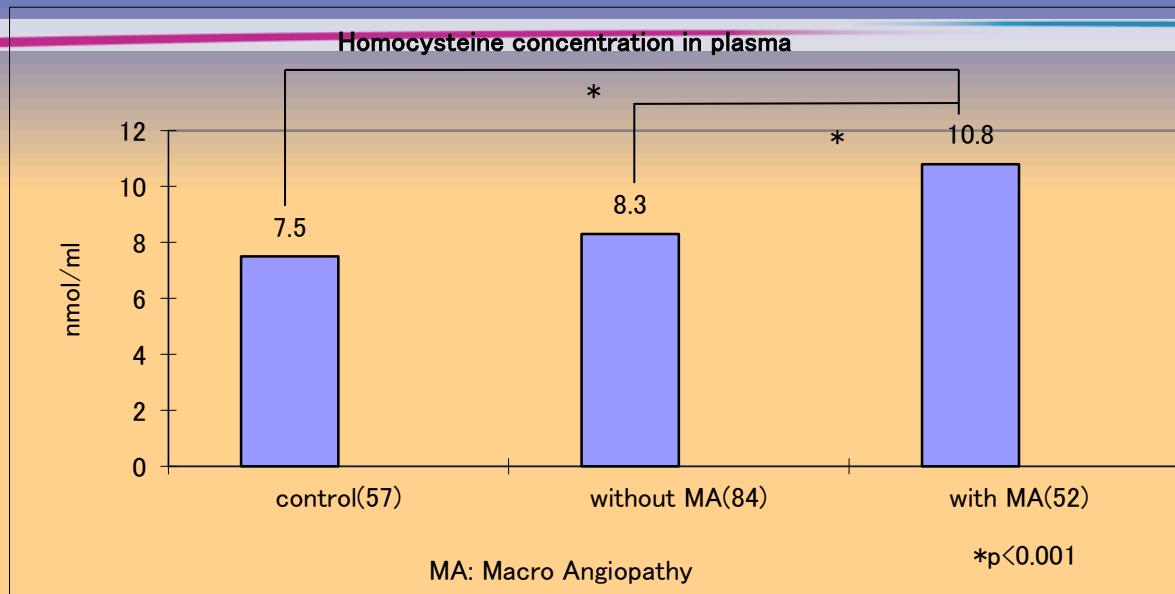
Phân tích nồng độ trong huyết thanh và dịch não tủy trên người khỏe mạnh



Haruto Uchino et al. :Vitamins 42(3):198,1970.

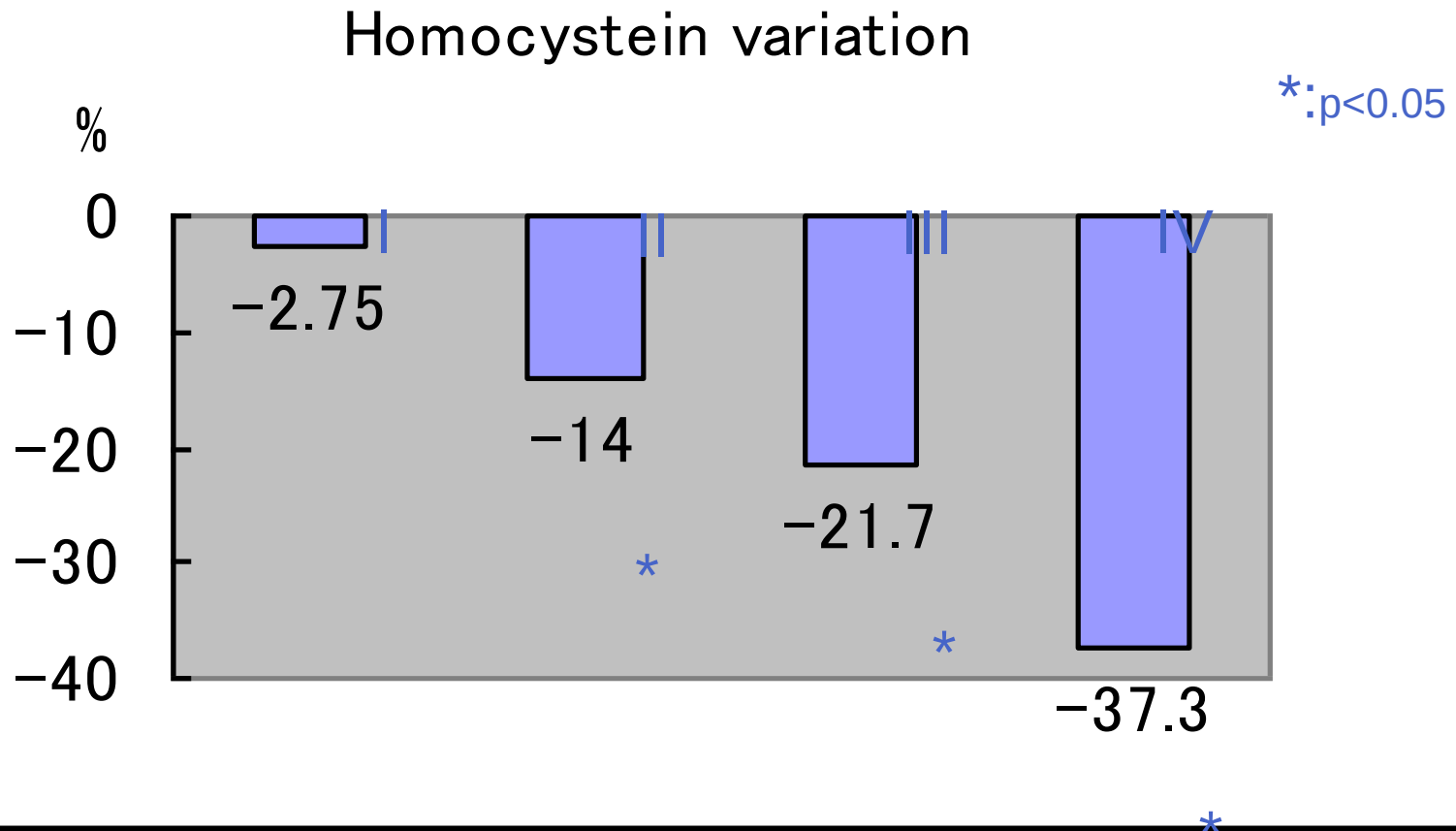
Haruto Uchino et al. :Kyoto Symposium "Peripheral Neuropathy and Methycobal," p.1,1978.

Methycobal có tác dụng làm giảm Homocysteine (sau 3 tuần điều trị)

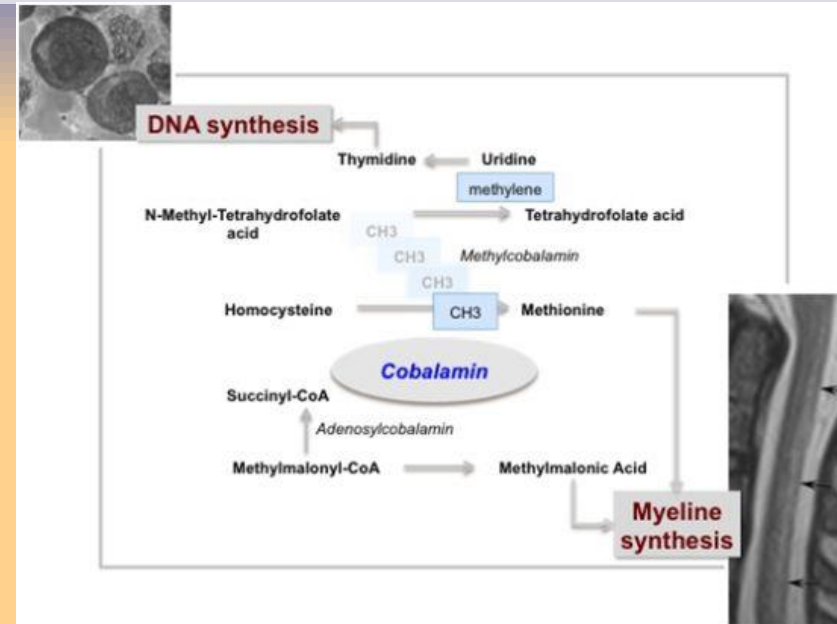
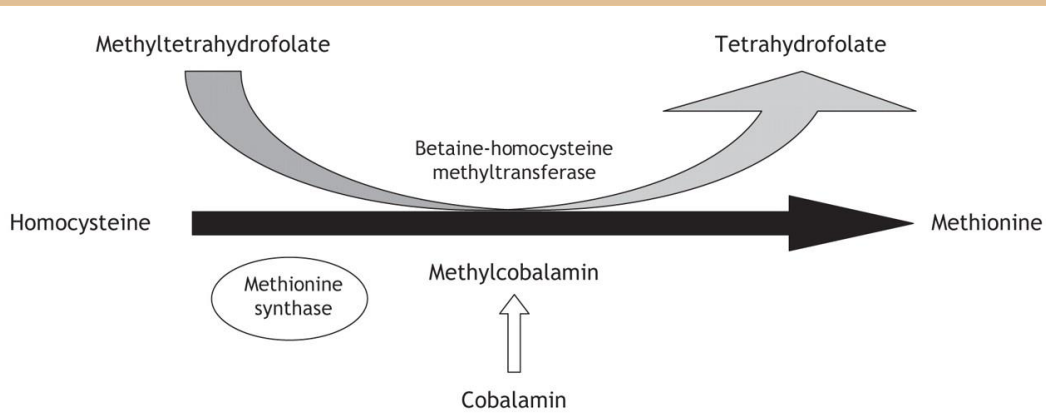


Thử nghiệm  trong 3 tuần trên BN ĐTĐ không phụ thuộc insulin
N= 136 BN ĐTĐ + 57 BN nhóm chứng

Methycobal làm giảm Homocysteine máu trên BN ĐTĐ



I: control, II: folic acid 5mg/d, III: Methycobal 500µg, IV: folic acid + Methycobal



The role of cobalamin in homocysteine metabolism. Methylcobalamin is a cofactor in the synthesis of methionine from homocysteine. Cobalamin deficiency is characterized by elevations in serum homocysteine levels.

Methycobal cải thiện RL cảm giác hiệu quả vượt trội so với vit. B complexes (B_{1,6,12}) trên Bệnh lý Thần kinh NB ĐTĐ



33 cases

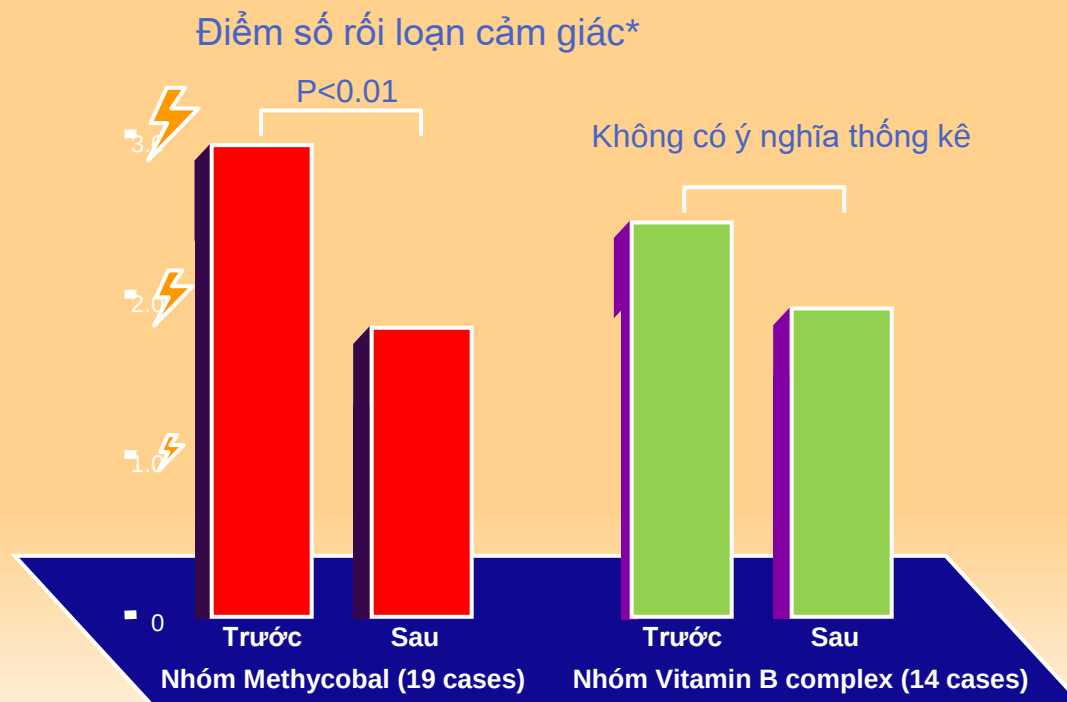
Eisai

Nhóm Methycobal : CH₃B₁₂ 1500µg/day

Nhóm Vit. B complex : Vit. B₁ 75mg +
B₆ 75mg + OHB₁₂ 750 µg/ngày

8 weeks

8 weeks



*Subjective neuropathy symptoms were rated in terms of a five-level scale

Methylcobalamin: A Potential Vitamin of Pain Killer

Ming Zhang, Wenjuan Han, Sanjue Hu, and Hui Xu

Institute of Neurosciences, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Correspondence should be addressed to Hui Xu; xubz@fmmu.edu.cn

Received 19 September 2013; Revised 6 November 2013; Accepted 12 November 2013

TABLE 1: The analgesic effect of MeCbl or combined use with other drugs on patients with diabetic neuropathic pain.

Effects of MeCbl	Indices	Measures of intervention	Reference
Alleviation of neuropathic pain symptoms; improved nerve conduction velocity	Pain scale scores of patients; measure of nerve conduction velocity	Oral administration of MeCbl for 3 months	Devathasan et al. [12]
Improved nerve conduction velocity	Measure of nerve conduction velocity	Intravenous administration of MeCbl	Ishihara et al. [14]
Improved the symptoms of paresthesia, burning pains, and heaviness; no effect on nerve conduction velocity	Pain symptoms; measure of nerve conduction velocity	Repeated intrathecal injection of MeCbl at a high dose of 2.5 mg/10 mL	Ide et al. [21]
Relieved spontaneous pain by 73%	Likert-type pain intensity scale; Patients' Global Impression of Change (PGIC) scale	Intramuscular injection of MeCbl for four weeks followed by oral administration of MeCbl for additional eight weeks	Li [22]
Relieved pain and paresthesia; improved motor and sensory nerve conduction velocity	Neurological disability score for the grades of pain and paresthesia	Intravenous injection of MeCbl for 6 weeks	Kuwabara et al. [13]
Reduced pain scores and good tolerance	Visual analog scale and chemical safety	Oral administration of immediate-release methylcobalamin and sustained-release pregabalin for 2 weeks.	Dongre and Swami [23]

Methycobal in Japanese Guidelines



今日の治療指針

私はこう治療している

総編集 榎井次矢 高木 誠 小室一成

Volume
59

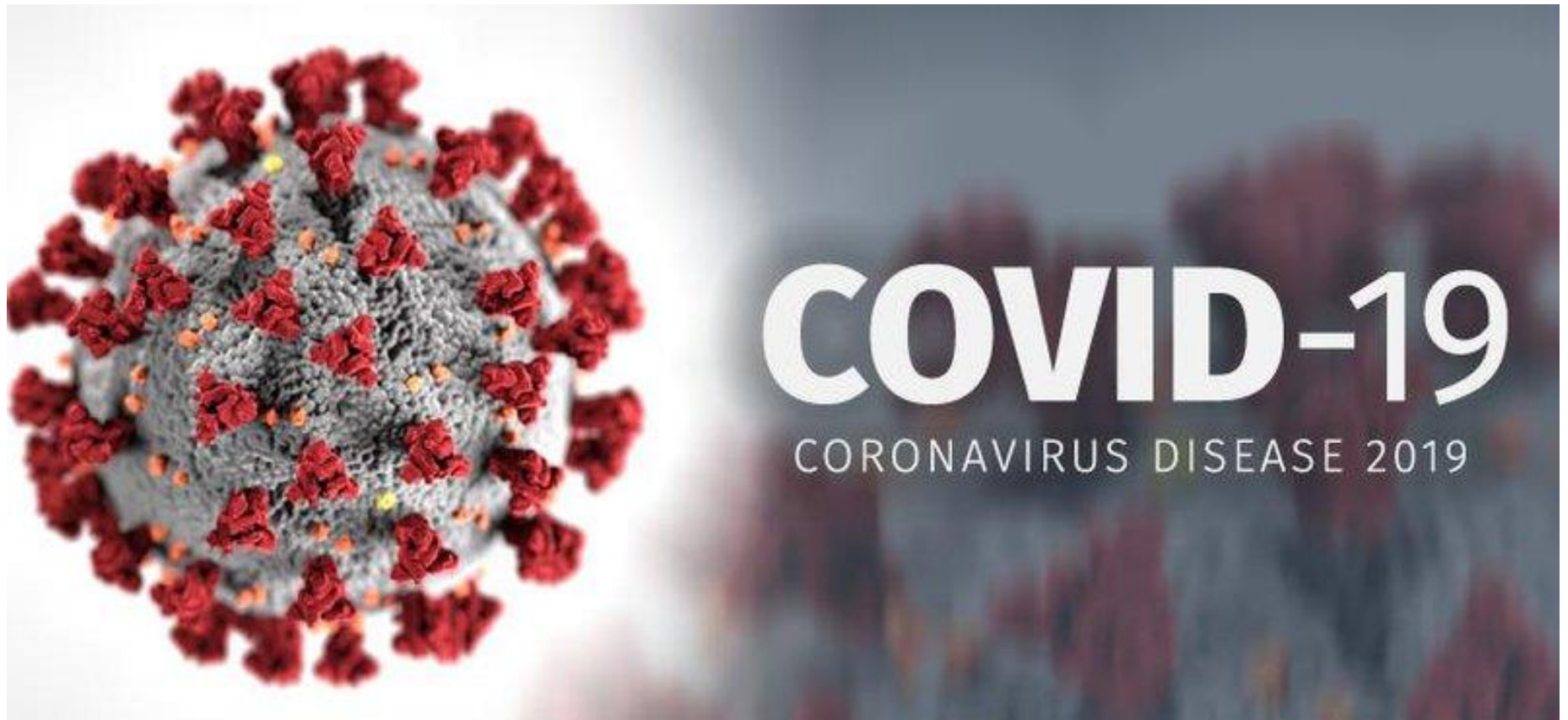
This BIBLE is the golden standard for Japanese physician and every doctors refer to this BIBLE since he/she was a resident.

In this BIBLE, Methycobal is recommended as 1st choice for Peripheral neuropathies.





5. Bệnh Lý Thần Kinh Ngoại Biên ĐTĐ & COVID -19



COVID-19 (**Corona**Virus **Disease** 20**19**) còn gọi **Bệnh Coronavirus 2019** là loại chủng mới virus Corona (nCoV) gây hội chứng suy hô hấp cấp nặng đặt tên Coronavirus loại 2 nên được gọi **SARS-CoV-2** (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2) để phân biệt với SARS-CoV trước đây (năm 2003). Virus mới này xuất hiện lần đầu tiên vào cuối năm 2019 tại Vũ Hán, Trung Quốc và đã nhanh chóng lây lan dịch bệnh trên toàn thế giới.

COVID-19 Weekly Epidemiological Update

Edition 54, published 24 August 2021

Table 1. Newly reported and cumulative COVID-19 cases and deaths, by WHO Region, as of 22 August 2021**

WHO Region	New cases in last 7 days (%)	Change in new cases in last 7 days *	Cumulative cases (%)	New deaths in last 7 days (%)	Change in new deaths in last 7 days *	Cumulative deaths (%)
Americas	1 623 891 (36%)	8%	81 746 260 (39%)	21 983 (32%)	10%	2 072 143 (47%)
Europe	1 165 092 (26%)	0%	63 662 465 (30%)	11 912 (17%)	11%	1 254 406 (28%)
South-East Asia	614 080 (14%)	-16%	40 522 861 (19%)	17 475 (26%)	-10%	627 864 (14%)
Eastern Mediterranean	450 624 (10%)	-10%	14 052 013 (7%)	7 115 (10%)	1%	256 504 (6%)
Western Pacific	513 581 (11%)	20%	5 844 252 (3%)	5 896 (9%)	3%	81 329 (2%)
Africa	158 595 (4%)	-3%	5 459 743 (3%)	3 958 (6%)	-11%	130 407 (3%)
Global	4 525 863 (100%)	0%	211 288 358 (100%)	68 339 (100%)	1%	4 422 666 (100%)

*Percent change in the number of newly confirmed cases/deaths in past seven days, compared to seven days prior.

Globally, as of 10:36 am CEST, 7 September 2021, there have been 220,904,838 confirmed cases of COVID-19, including 4,570,946 deaths, reported to WHO.

As of 5 September 2021, a total of 5,352,927,296 vaccine doses have been administered

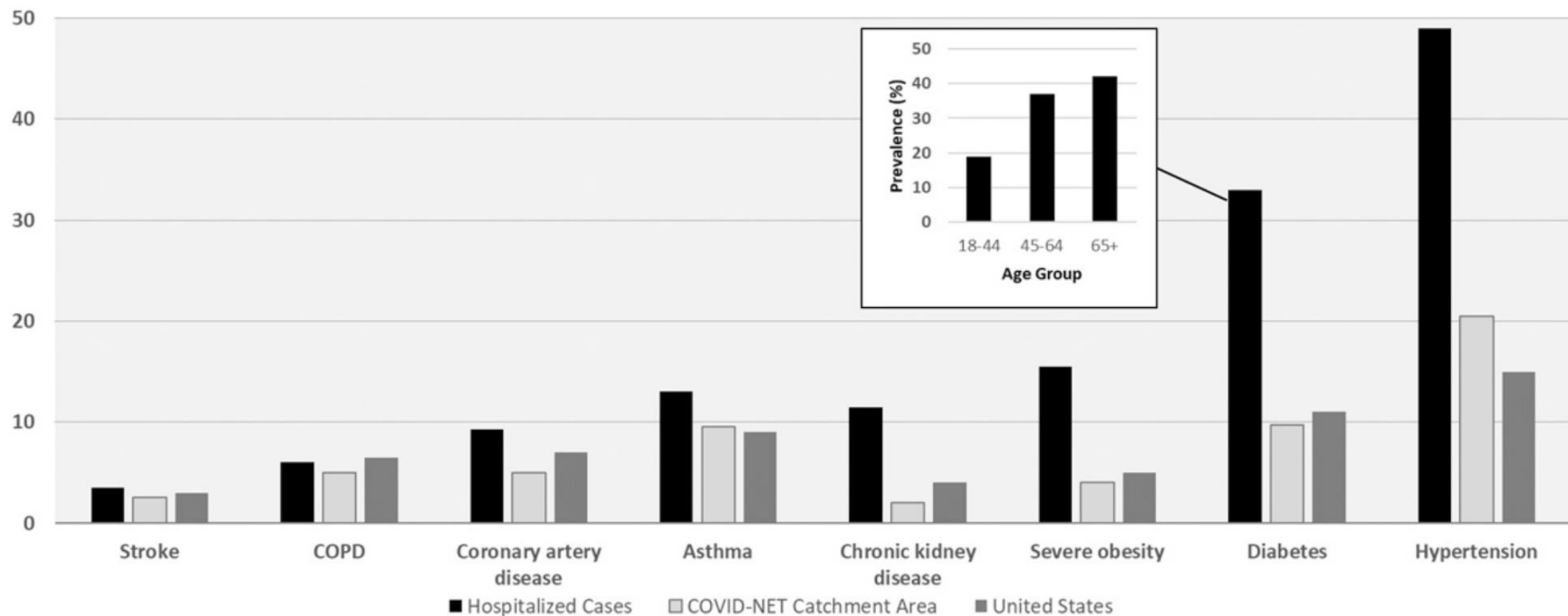


Figure 2—Comparison of prevalence of chronic conditions among hospitalized individuals from the COVID-NET surveillance system, nonhospitalized individuals from the underlying population, and the overall U.S. population. Adapted from Ko et al. (23). BP, blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; IMD, indices of multiple deprivation; BMI, body mass index; HbA1c, Hemoglobin A1c.

Diabetes and COVID-19: Population Impact 18 Months Into the Pandemic

Edward W. Gregg,¹
Marisa K. Sophiea,¹ and
Misghina Weldegiorgis^{1,2}

Type 2 diabetes
Acute diabetes
Hyperglycemia
Secondary adrenal insufficiency
Thyrotoxicosis

Anorexia
Diarrhea
Nausea
Abdominal pain
Microvesicular steatosis
Elevated aminotransferases
Elevated bilirubin
Pancreatic injury

Maculopapular
Exanthema
Petechiae
Urticaria
Papulovesicular rash
Livedo reticular lesions
Erythematous rash

AKI
ATN
RCN
Hematuria
Proteinuria

Conjunctival congestion

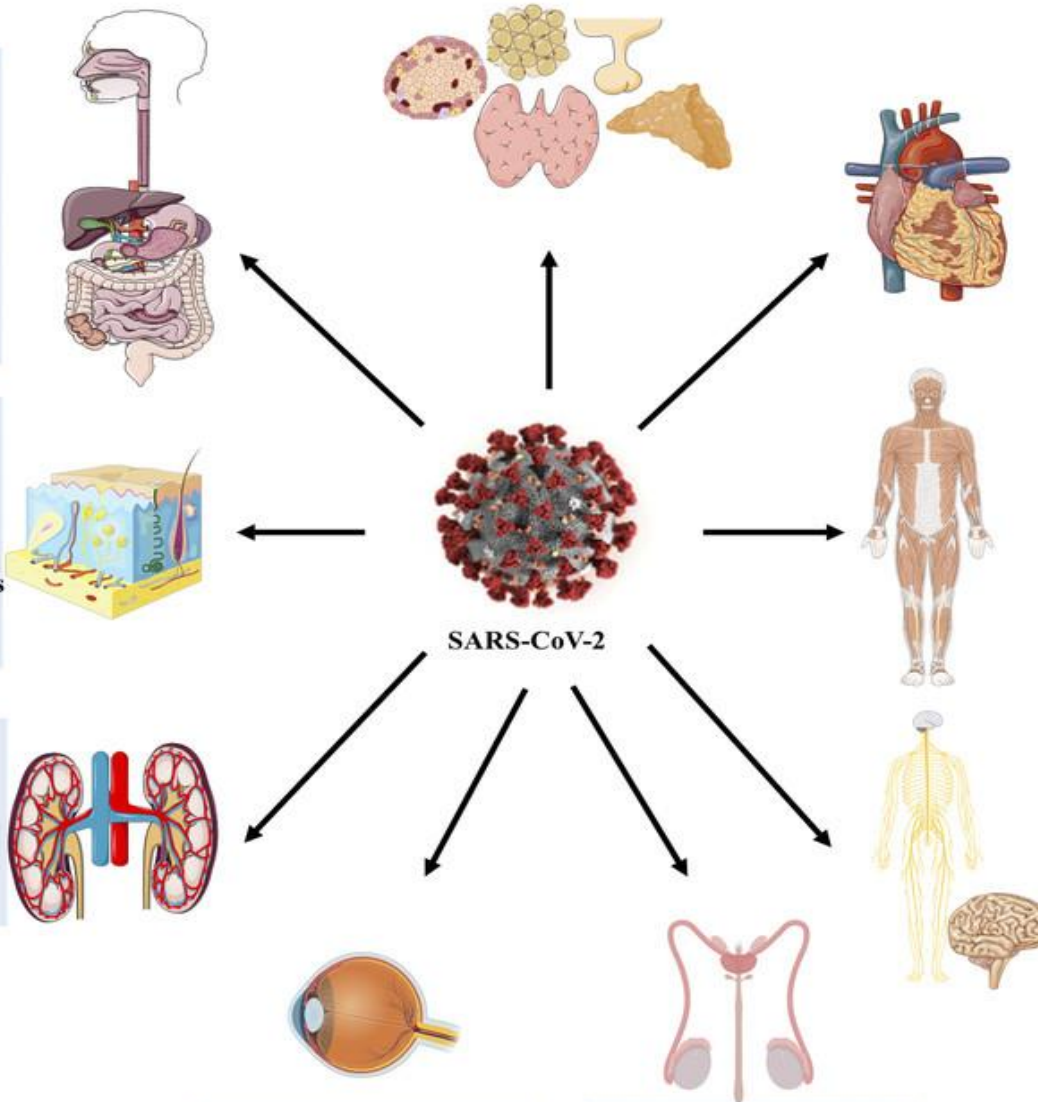
Leydig cells damage

MI
Malignant VAs
Acute coagulopathy
Diffuse ST-segment
Myocardial inflammation
Pericardial effusion
Poor left ventricular function
DVT,VTE,PE,KD,DIC
Thrombocytopenia
Neutrophilia
Lymphocytopenia

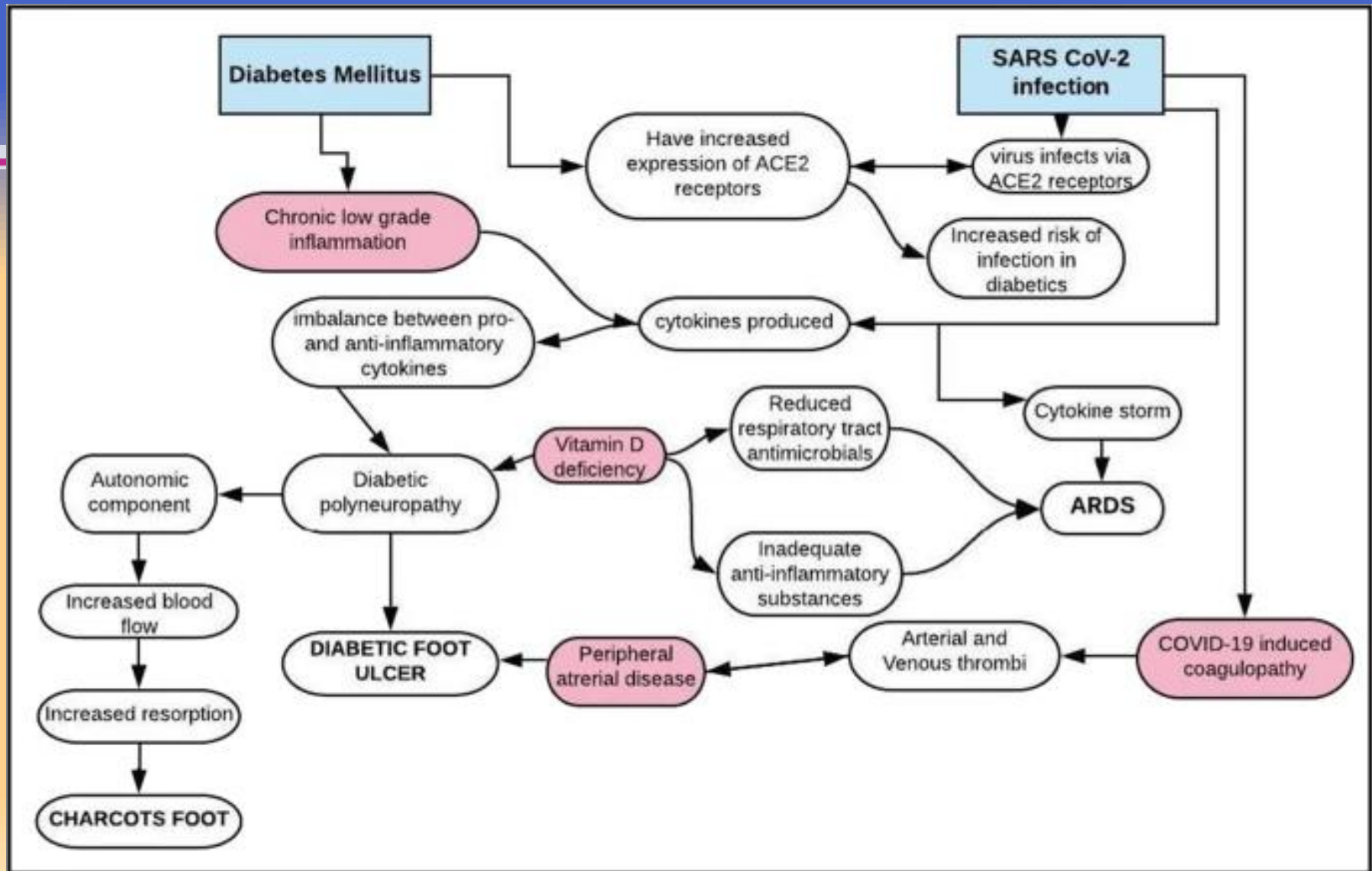
Myalgia
Myopathy

Neuralgia
Epilepsy
Headache
Dizziness
Stroke
Encephalitis
Encephalopathy
Dysgeusia
Anosmia
GBS
MFS

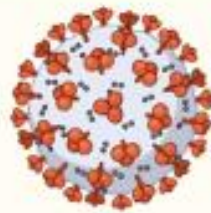
SARS-CoV-2



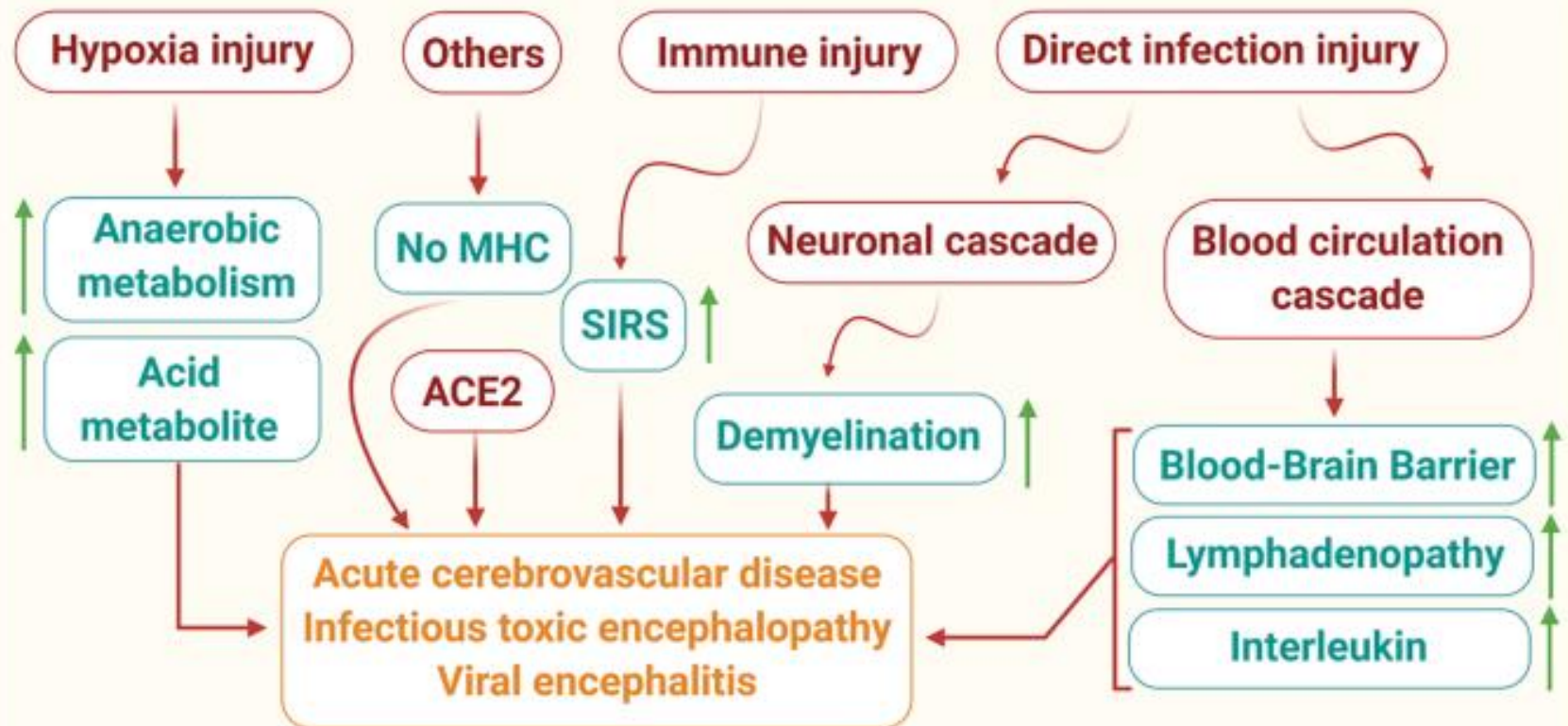
Pathogenesis: Diabetes Mellitus, DFUs and COVID-19

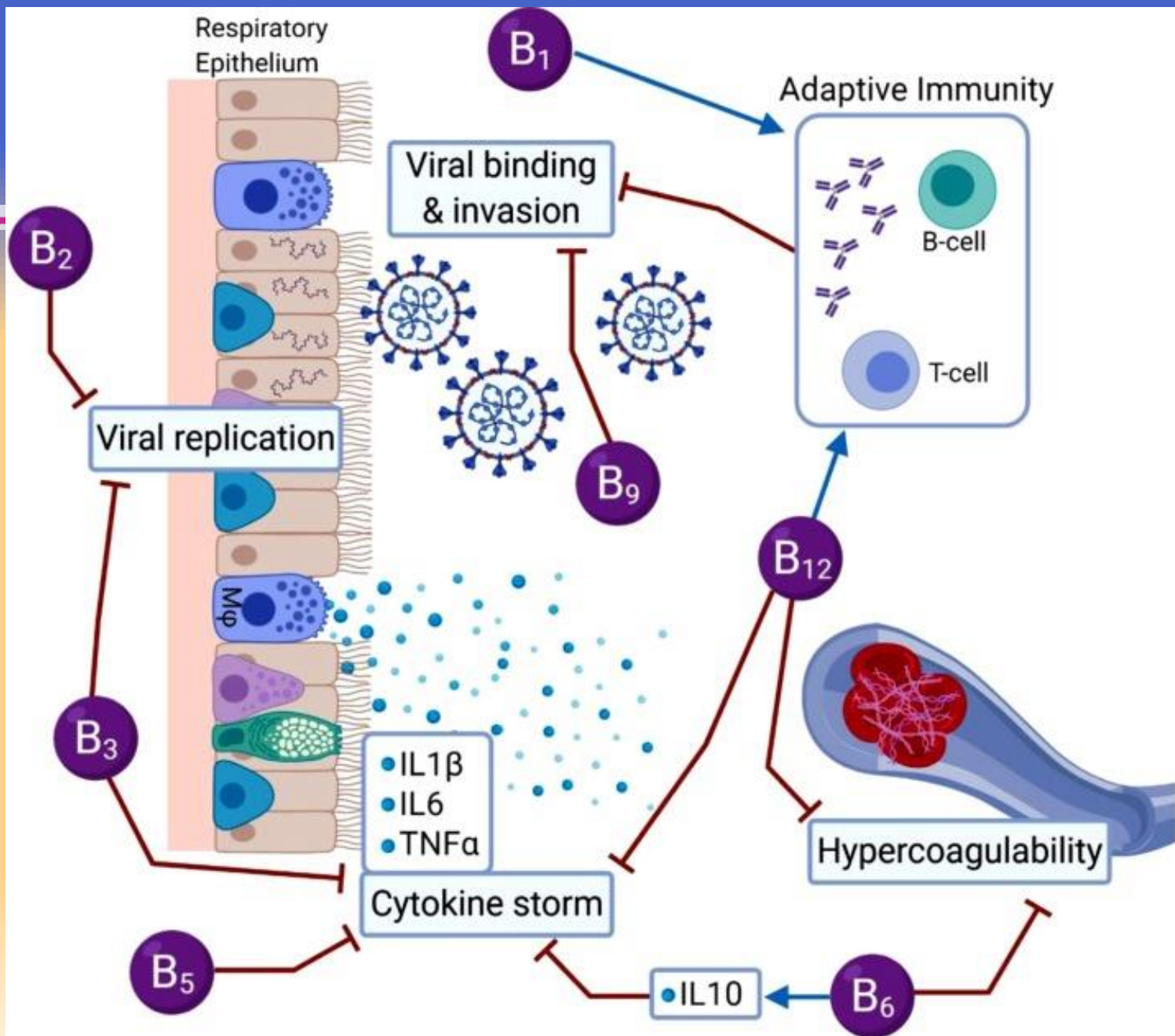


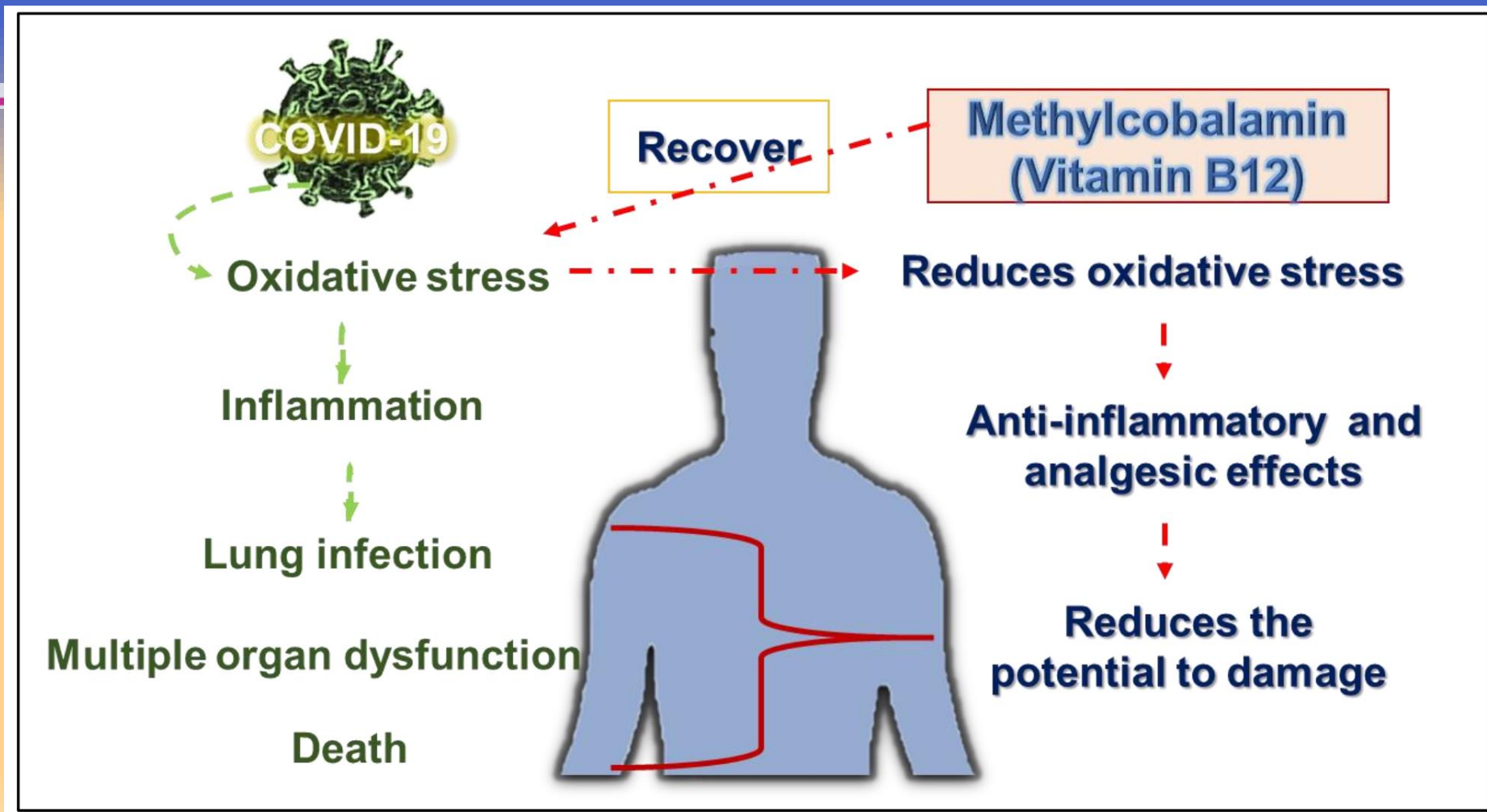
Avica Atri1-Chaithanya Murthy Kocherlakota -Riddhi Dasgupta. Managing diabetic foot in times of COVID-19: time to put the best 'foot' forward Int J Diabetes Dev Ctries (July–September 2020) 40(3):321–328



Coronavirus (CoV) Neuroinvasion







Summary of vitamin B12 (methylcobalamin) role in reducing Covid's damage.

Kết luận

- Bệnh lý thần kinh ngoại biên ĐTĐ liên quan chủ yếu đến rối loạn đường huyết & nhiều yếu tố nguy cơ
- Cơ chế bệnh sinh phức tạp với nhiều yếu tố liên quan
- Trong đó Vitamin B12, Homocystein và Metformin là những yếu tố chưa được quan tâm
- Điều trị theo cơ chế bệnh sinh nhưng cũng cần quan tâm yếu tố nguy cơ
- Sử dụng Methycobal ngoài liên quan bệnh nguyên còn có tác dụng giảm đau, tái tạo, phục hồi tổn thương và dẫn truyền thần kinh ở bệnh nhân ĐTĐ. Ngoài ra Methycobal còn hỗ trợ và cải thiện bệnh lý thần kinh trong đại dịch COVID .

Chân thành cảm ơn sự theo dõi của
Quý Đồng Nghiệp

