



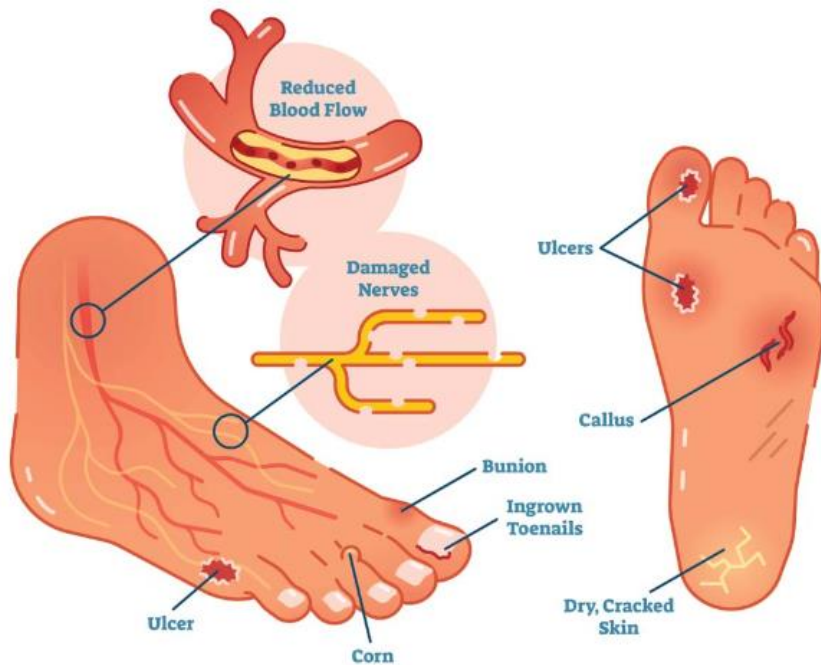
**Điều trị theo cơ chế bệnh sinh:
Nền tảng thiết yếu để quản lý
bệnh đa dây thần kinh ĐTĐ**

TS.BS. Phan Hữu Hên

Trưởng khoa Nội tiết – Bệnh viện Chợ Rẫy

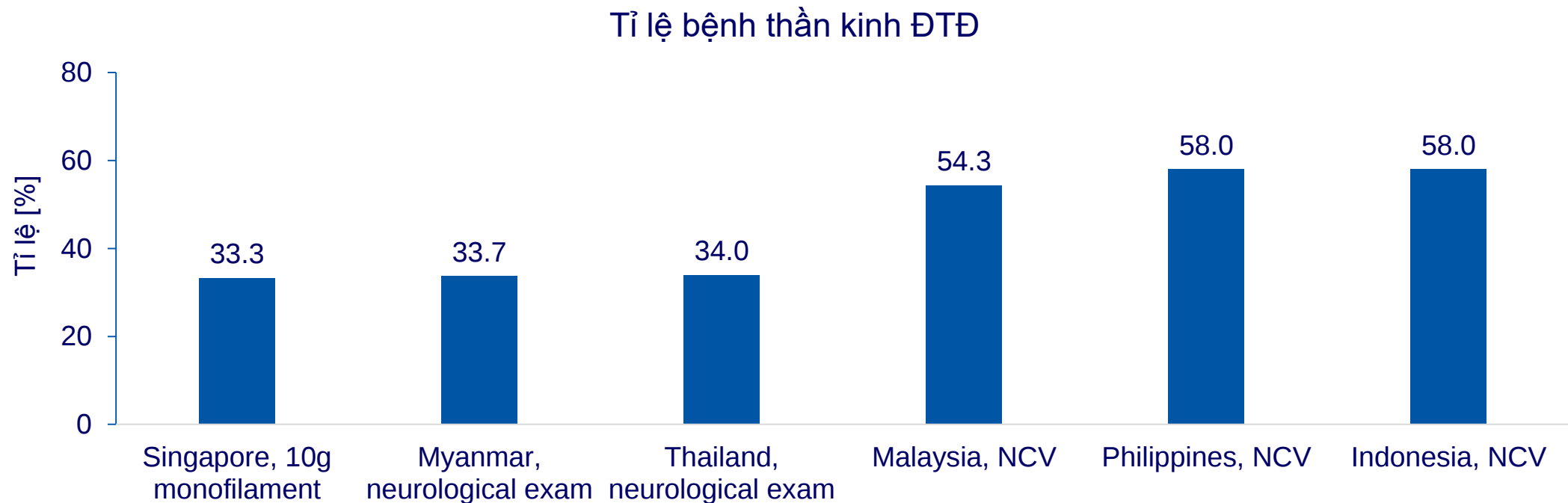
Bệnh đa dây thần kinh ĐTĐ

DIABETIC FOOT



“là một biến chứng mạn tính thường gặp trên bệnh nhân đái tháo đường, có thể dẫn đến đau, nóng ran, tê, yếu, loét, biến dạng Charcot, và thậm chí đoạn chi”

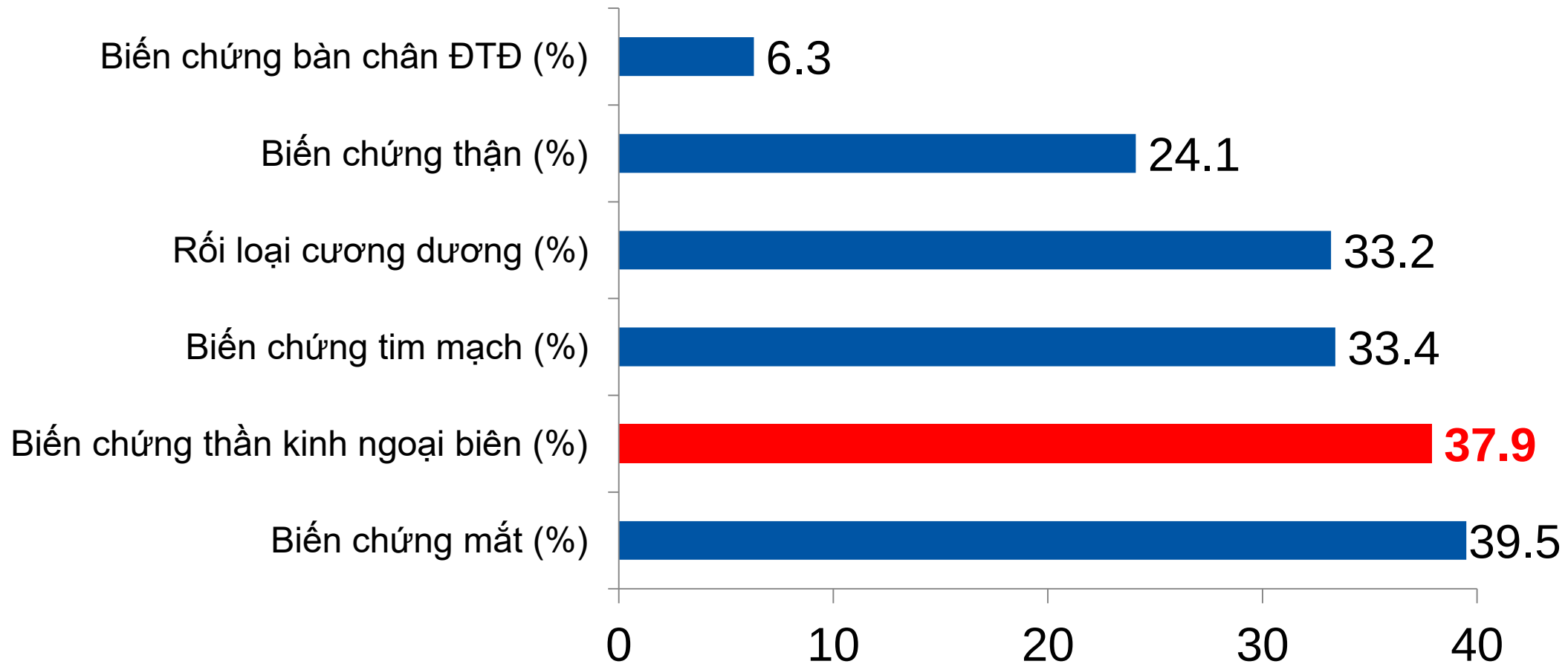
Tỷ lệ biến chứng thần kinh ĐTĐ ở các nước Đông Nam Á CAO ở mức **30-50%**



Tỷ lệ mắc bệnh thần kinh tiểu đường ở các nước Đông Nam Á khác nhau, được xác nhận bằng các xét nghiệm cụ thể. Dữ liệu hiển thị cho Singapore (Nather 2010), Myanmar (Win 2019), Thái Lan (Nitiyanant 2007), Malaysia (Abougambou 2012), Philippines (Dagang 2016) và Indonesia (Fitri 2019). Không có dữ liệu cho Việt Nam, Campuchia, Brunei và Lào. NCV, tốc độ dẫn truyền thần kinh.

Dịch tể học Việt Nam

Biến chứng thần kinh ngoại biên – Bệnh đa dây thần kinh ĐTĐ



Triệu chứng Bệnh đa dây thần kinh ĐTĐ

↑ Tăng triệu chứng

- !! Ngứa ran (dị cảm)
- !! Đau rát bỏng
- !! Tê bì
- !! Đau nhói

Thường xuất hiện vào ban đêm, lúc nghỉ ngơi
Đi lại thấy bứt đau

Giảm chất lượng cuộc sống và giấc ngủ



↓ Giảm “triệu chứng” (tổn thương/dấu hiệu)

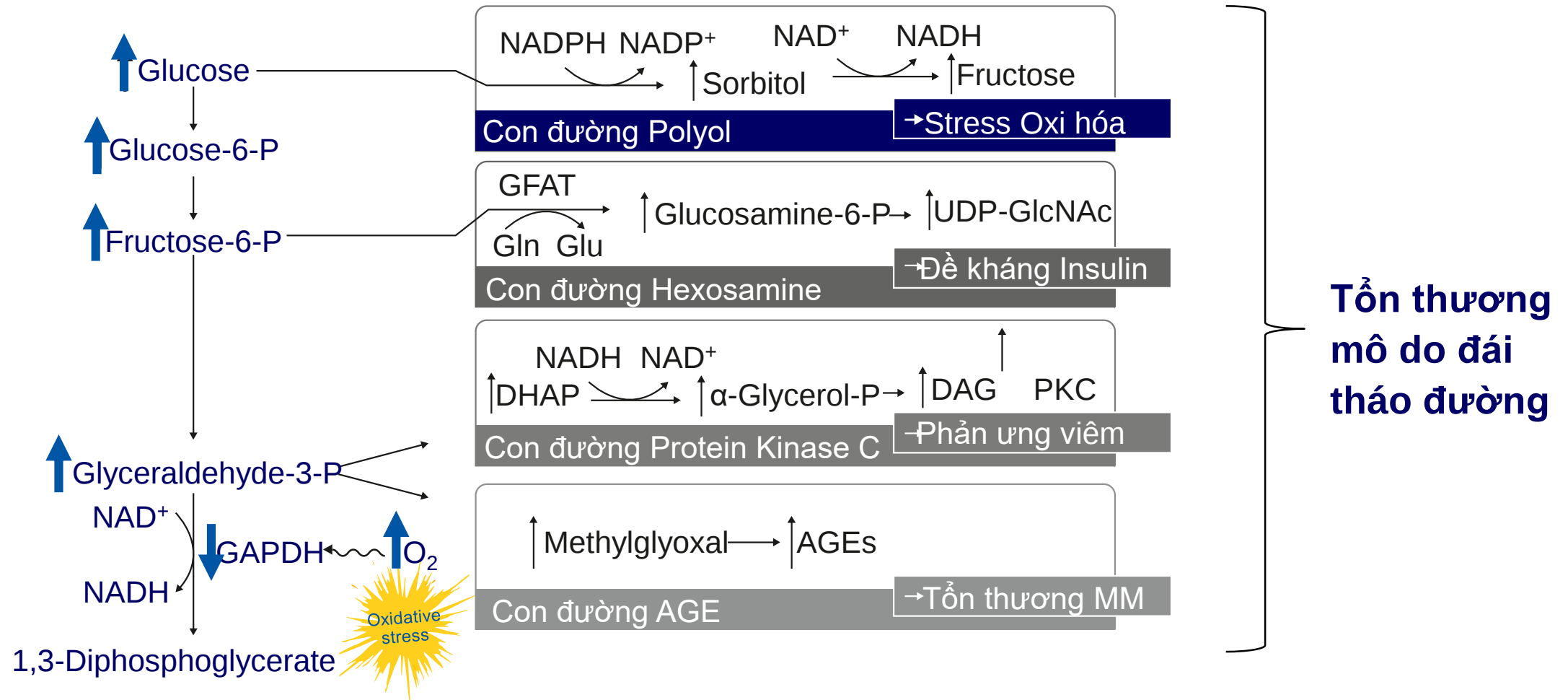
- ▼ Cảm giác nhiệt
- ▼ Cảm giác đau
- ▼ Cảm giác áp lực
- ▼ Giảm phản xạ

Suy giảm chức năng tự vệ
Chấn thương không nhận ra



**Nguy cơ: bàn chân ĐTĐ/
đoạn chi**

STRESS OXI HÓA là nguyên nhân gây ra biến chứng thần kinh ngoại biên hay Bệnh đa dây thần kinh ĐTĐ



AGE = sản phẩm cuối của quá trình glycation cao cấp; DHAP = dihydroxyacetone phosphate; DAG = diacylglycerol; GFAT = glutamine:fructose-6-phosphate aminotransferase; GAPDH = Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase; NAD⁺/NADH: nicotinamide adenine dinucleotide; NADP⁺/NADPH = Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; PKC = protein kinase C; UDP = Uridine diphosphate

Các thể của Bệnh đa dây thần kinh ĐTĐ



Bệnh đa dây thần kinh ĐTĐ

– nguy cơ cao **TIẾN TRIỂN LOÉT CHÂN ĐTĐ**

Nguy cơ loét bàn chân ĐTĐ **TĂNG 7 LẦN**
ở BN bệnh đa dây thần kinh ĐTĐ¹



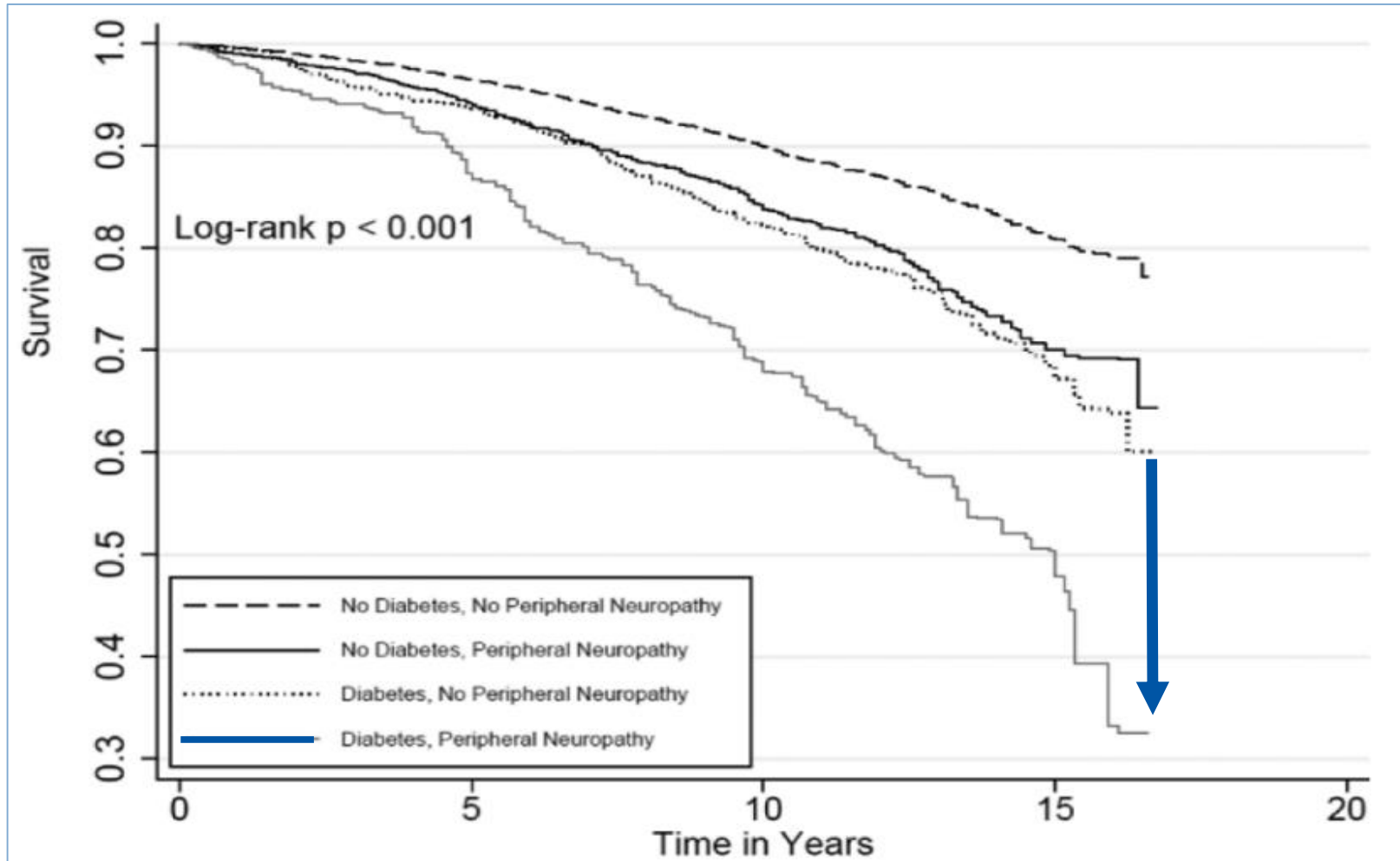
20%

Bệnh nhân ĐTĐ điều trị nội trú
BỊ LOÉT BÀN CHÂN²

Loét bàn chân ĐTĐ có
14-24% tiến triển đến **ĐOẠN CHI**³

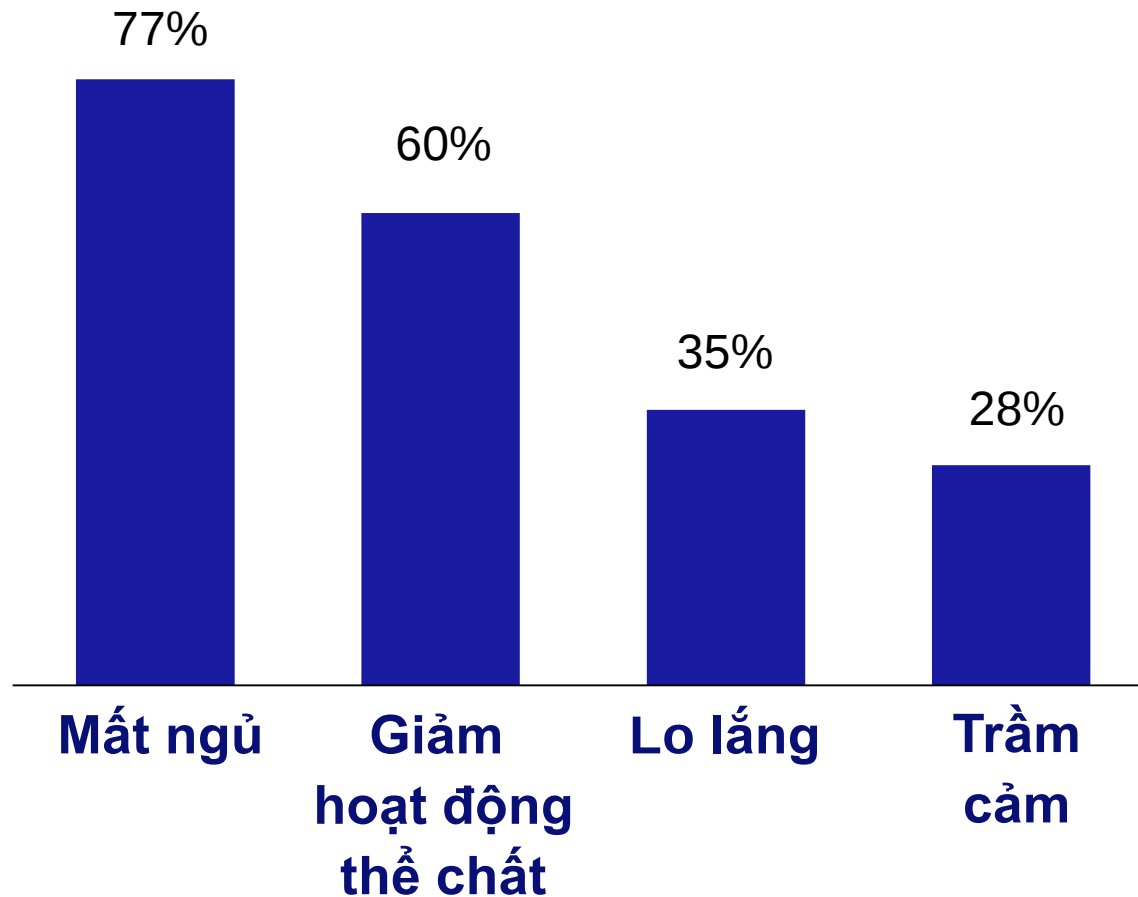


Bệnh đa dây thần kinh ĐTD **TĂNG 72 %TỈ LỆ TỬ VONG** ở bệnh nhân ĐTD



**Tăng tỉ lệ tử vong
do mọi nguyên nhân
(HR 1.72, 95% CI 1.28-2.30)**

Bệnh đa dây thần kinh ĐTĐ ảnh hưởng nghiêm trọng đến **CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG** của bệnh nhân



Trầm cảm phổ biến ở 1/3 số người bệnh bị loét bàn chân do ĐTĐ lần đầu và **tăng gấp 2 lần nguy cơ tử vong** trong 5 năm³

Bệnh đa dây thần kinh ĐTĐ - "BIẾN CHỨNG BỊ QUÊN LÃNG"

69%

... bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có Bệnh đa dây thần kinh ĐTĐ nhẹ/trung bình & 34 % bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có Bệnh đa dây thần kinh ĐTĐ nặng không được bác sĩ xác định bằng monofilament

Herman et al. Diabetes Care. 2005;28(6):1480-1

52%

... những người mắc bệnh ĐTĐ T1/T2 không biết tại sao việc chăm sóc của họ lại được chuyển lên một phòng khám đa ngành về chân.

Walton et al. J Wound Care. 2021;30(8):598-603

44%

... bệnh nhân ĐTĐ T1/T2 có Bệnh đa dây thần kinh ĐTĐ mà không được chẩn đoán**.

Cevik et al. Pain Manag Nurs. 2021:S1524-9042(21)00126-0

79%

... những người mắc bệnh ĐTĐ T2 báo cáo các triệu chứng của Bệnh đa dây thần kinh ĐTĐ chưa được chẩn đoán mắc Bệnh đa dây thần kinh ĐTĐ##.

Wang et al. Diabetes Educ. 2011;37(4):536-48

61%

... những người mắc bệnh ĐTĐ T2 đã không báo cáo bác sĩ của họ kiểm tra bàn chân thường xuyên

Ziegler et al. J Diabetes Investig. 2020;11(5):1272-1277.

77%

... bệnh nhân ĐTĐ T2 không biết mình mắc Bệnh đa dây thần kinh ĐTĐ*. Trong số những người mắc bệnh đái tháo đường T2 mới được chẩn đoán, tỷ lệ các trường hợp không được chẩn đoán là 100%

Bongaerts et al. Diabetes Care. 2013;36(5):1141-6

70%

... bệnh nhân ĐTĐ T1 không biết mình mắc Bệnh đa dây thần kinh ĐTĐ #. Trong số những người mắc bệnh đái tháo đường T1, tỷ lệ các trường hợp không được chẩn đoán là 53%

Ziegler et al. Diabetes Res Clin Pract. 2018;139:147-154

80%

... bệnh nhân mắc ĐTĐ týp 2 trong chăm sóc sức khỏe ban đầu và chăm sóc sức khỏe thứ cấp trước đó chưa được chẩn đoán mắc Bệnh đa dây thần kinh ĐTĐ**.

Ponirakis et al. Diabetes Metab Res Rev. 2020;36(4):e3286 & J Diabetes Investig. 2021;12(4):592-600

50%

... bệnh nhân mắc bệnh ĐTĐ T2 đã báo cáo rằng họ không được chuyên gia chăm sóc sức khỏe kiểm tra bàn chân trong 12 tháng qua.

Baba et al. Diabet Med. 2014;31(11):1439-45

68%

... bệnh nhân mắc ĐTĐ T2 coi bàn chân của họ là bình thường, có Bệnh đa dây thần kinh ĐTĐ***.

Baba et al. Diabet Med. 2014;31(11):1439-45

* suy giảm nhận thức rung động của bàn chân ở cả hai bên và/hoặc suy giảm cảm giác áp lực ở bàn chân ở cả hai bên.

** Bệnh đa dây thần kinh ĐTĐ có đau được xác định bằng điểm DN4 ≥ 4

*** điểm >2/8 trong bài kiểm tra MNSI

Bệnh đa dây thần kinh ĐTĐ được xác định là có thể (nhẹ), có thể xảy ra (trung bình) và xác định (nghiêm trọng) nếu lần lượt 1 trong 3, 2 trong 3 và 3 trong 3 thử nghiệm (áp suất, nhiệt độ, cảm nhận độ rung) là bất thường

Chẩn đoán Bệnh đa dây thần kinh ĐTĐ dựa trên hồ sơ bệnh án và tình trạng bệnh lý tự báo cáo hoặc từ các câu trả lời khảo sát.

ADA 2024 khuyến cáo:

TẦM SOÁT Bệnh đa dây thần kinh ĐTĐ **HÀNG NĂM**

**1 lần/
năm**

Tất cả bệnh nhân đái tháo đường nên được tầm soát Bệnh đa dây thần kinh ĐTĐ hàng năm

- 5 năm sau chẩn đoán ĐTĐ típ 1
- Tại thời điểm chẩn đoán ĐTĐ típ 2

Khuyến cáo của BHYT về tầm soát bệnh thần kinh đái tháo đường

Tất cả BN cần được đánh giá về bệnh thần kinh ngoại biên tại thời điểm bắt đầu được chẩn đoán đái tháo đường (ĐTĐ) típ 2 và 5 năm sau khi chẩn đoán bệnh tiểu đường típ 1, sau đó ít nhất mỗi năm một lần.

KHUYẾN CÁO VỀ BIẾN CHỨNG THẦN KINH DO ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

1. Người bệnh ĐTĐ típ 1 sau chẩn đoán 5 năm và người bệnh ĐTĐ típ 2 ngay thời điểm chẩn đoán cần được tầm soát biến chứng thần kinh tối thiểu một năm một lần.
2. Hỏi bệnh sử, khám lâm sàng và các test đơn giản dùng để đánh giá biến chứng thần kinh do ĐTĐ. Khám cảm giác đau và cảm giác nhiệt được dùng để chẩn đoán biến chứng thần kinh sợi trục nhỏ. Monofilament 10g và rung âm thoa 128 Hz được dùng để chẩn đoán biến chứng thần kinh sợi trục lớn và cảm giác bảo vệ. Cần khám các biến chứng thần kinh tự chủ do ĐTĐ.
3. Kiểm soát đường huyết chặt chẽ được xem là nền tảng của việc phòng ngừa và làm chậm diễn tiến của biến chứng thần kinh do ĐTĐ.

Đồng thuận IDF 2022 – Ba nền tảng của điều trị Bệnh đa dây thần kinh ĐTĐ



Liệu pháp điều trị

Tối ưu hóa kiểm soát đường huyết & Quản lý các yếu tố nguy cơ

(thay đổi lối sống, hút thuốc, uống rượu, tăng huyết áp, chăm sóc bàn chân...)

Chặn các con đường chuyển hóa glucose gây bệnh

(Alpha-lipoic acid, Benfotiamine)

Điều trị triệu chứng đau thần kinh

(thuốc chống động kinh, chống trầm cảm, opioids)

Bệnh đa dây thần kinh ĐTĐ

Đồng thuận IDF 2022: Lựa chọn điều trị Bệnh đa dây thần kinh ĐTĐ

Các biện pháp cơ bản

Chẩn đoán lâm sàng Bệnh đa dây thần kinh ĐTĐ +/- triệu chứng bệnh lý thần kinh

Điều chỉnh lối sống, kiểm soát đường huyết, kiểm soát bệnh tim mạch/các yếu tố nguy cơ khác, chú ý chăm sóc bàn chân phù hợp

Xem xét các phát hiện xét nghiệm bất thường có liên quan
(ví dụ: vitamin B12, điện di protein huyết thanh, eGFR, TSH, công thức máu, men gan, vitamin D, magiê)

Đánh giá các bệnh đồng mắc, khả năng tương tác thuốc

Lựa chọn điều trị cụ thể



Bệnh đa dây thần kinh ĐTĐ không triệu chứng, nhẹ đến trung bình (khoảng 50% trường hợp*)

Điều trị theo cơ chế bệnh sinh⁺
➤ Alpha-lipoic acid



Bệnh đa dây thần kinh ĐTĐ có triệu chứng, không đau (dị cảm, tê, rối loạn cảm giác)

Điều trị theo cơ chế bệnh sinh⁺
➤ Alpha-lipoic acid
➤ Benfotiamine



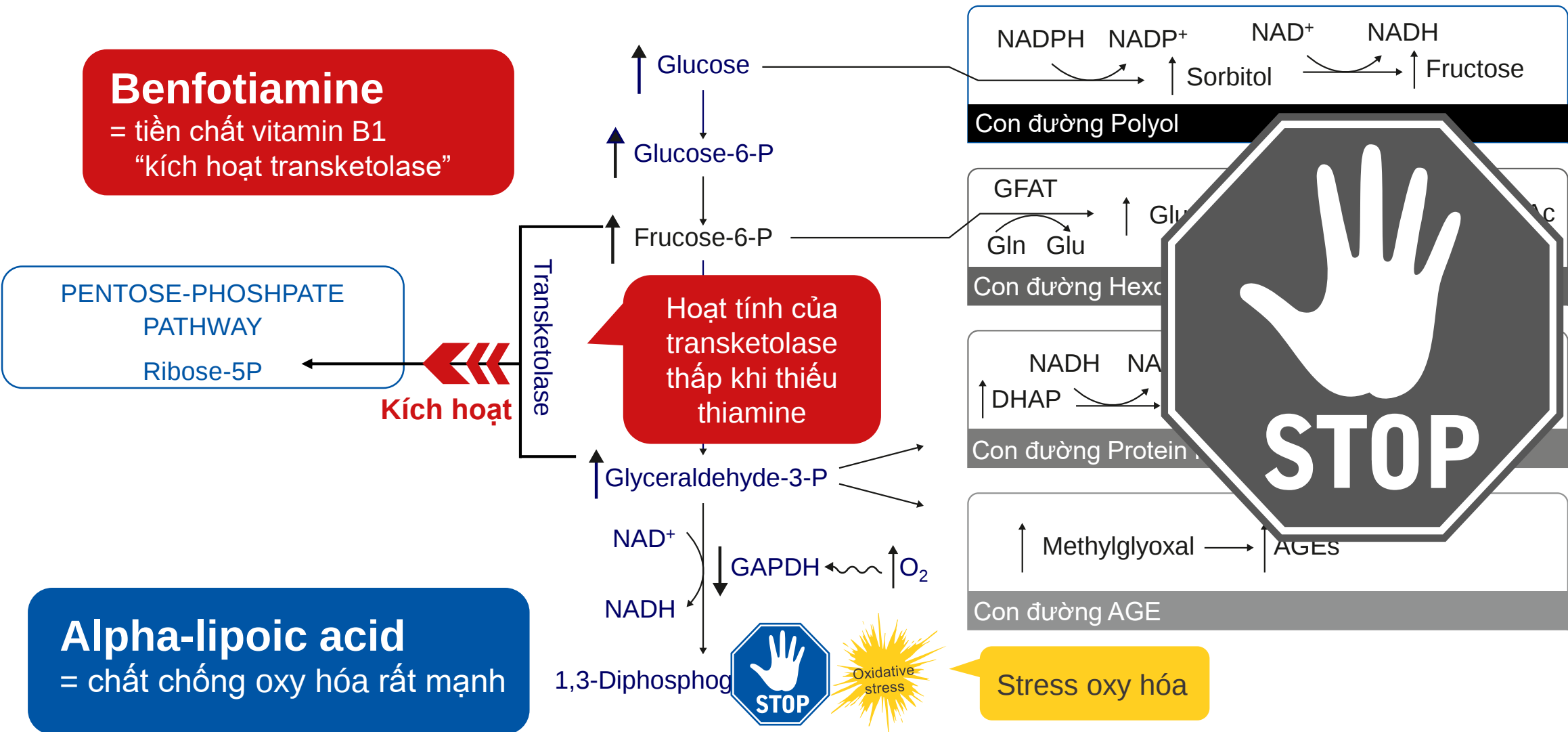
Bệnh đa dây thần kinh ĐTĐ có đau

Điều trị triệu chứng đau^{**}
➤ Thuốc giảm đau
➤ Các can thiệp không dùng thuốc

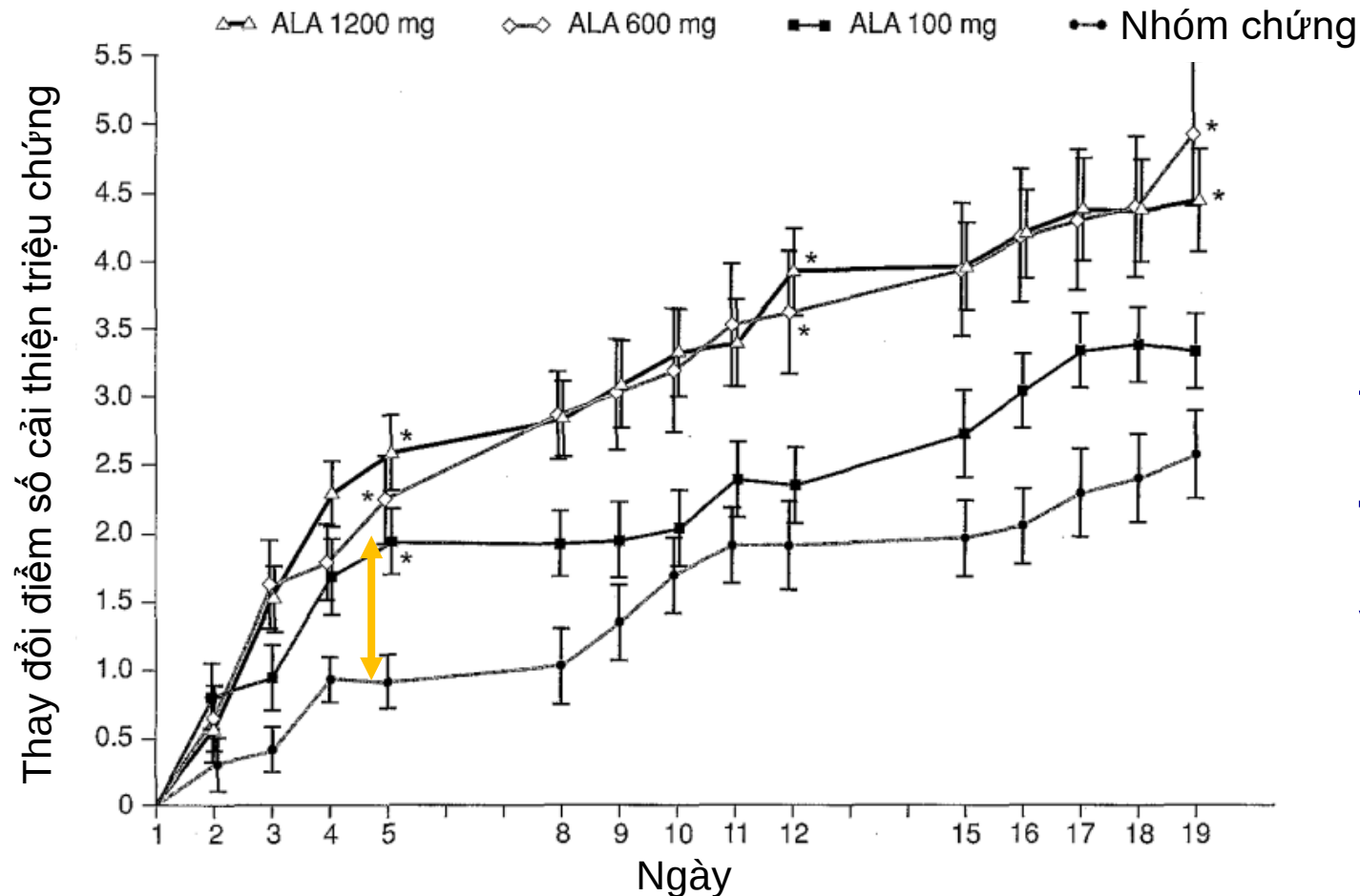
↔
+/-

⁺ If available. Also improves deficits/impairment/signs; *Pop-Busui et al. Diabetes Care 2017;40(1):136-154 ^{**} for more details see algorithm on analgesic combinations; CVD: cardiovascular disease; Bệnh đa dây thần kinh ĐTĐ: diabetic sensorimotor polyneuropathy; eGFR: estimated glomerular filtration rate; TSH: thyroid-stimulating hormone; QoL: quality of life.

Điều trị theo **CƠ CHẾ BỆNH SINH** của Bệnh đa dây thần kinh ĐTĐ



ALADIN 1: Cải thiện triệu chứng **TỪ NGÀY THỨ 5** sử dụng

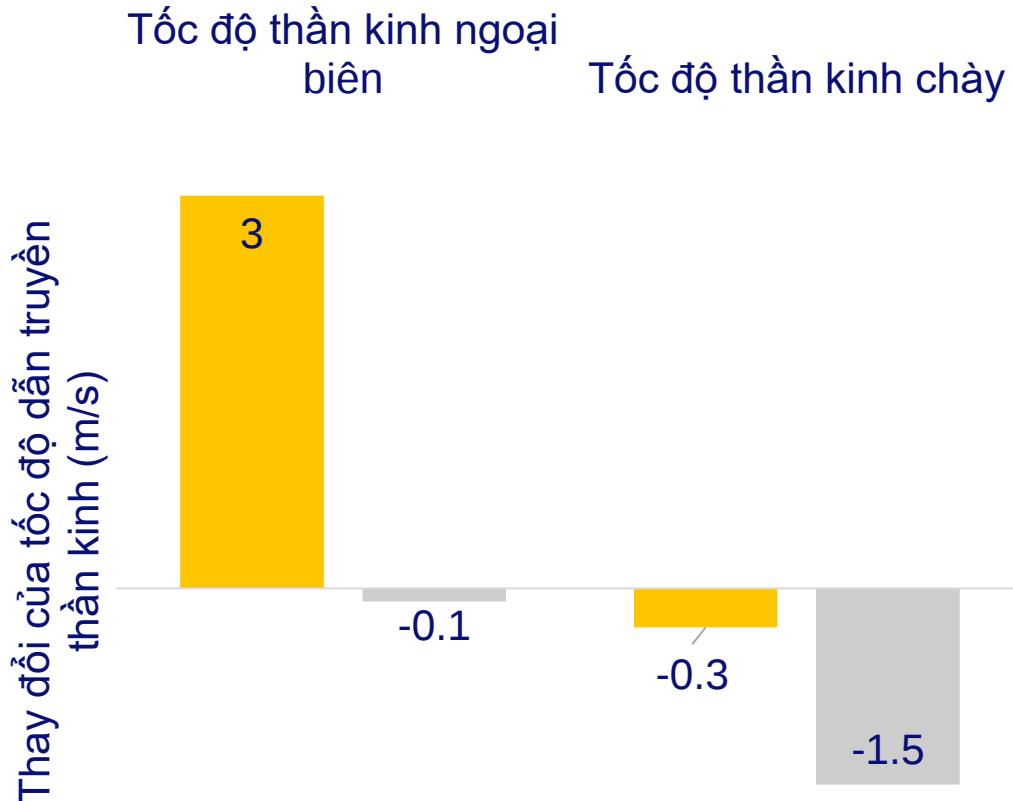


Bệnh nhân sử dụng ALA truyền tĩnh mạch cải thiện tổng điểm triệu chứng (TSS) ĐÁNG KỂ so với nhóm chứng từ ngày thứ 5.

Thiết kế nghiên cứu: mù đôi, ngẫu nhiên, đối chứng, đa trung tâm trong 3 tuần trên 328 BN ĐTĐ không dùng insulin mắc DPN có triệu chứng

TSS (Total Symptom Score): tổng điểm triệu chứng thần kinh gồm đau, rát, dị cảm và tê.

ALADIN 2: Khởi trị ALA tiêm, tiếp tục đường uống sau 2 năm vẫn giúp **cải thiện dẫn truyền thần kinh**



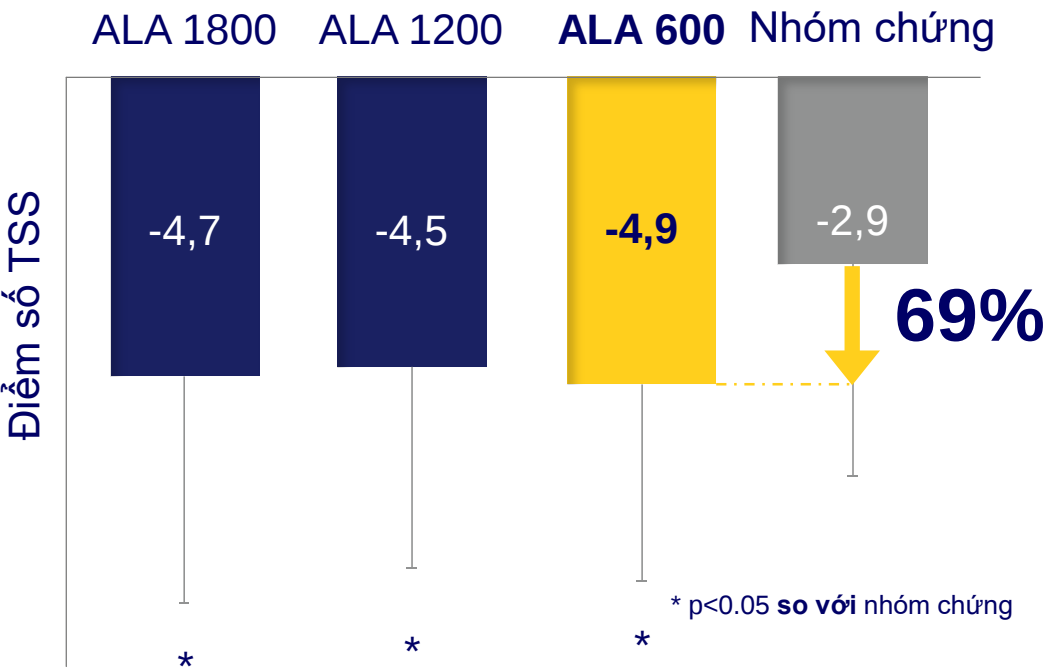
Khởi trị 5 ngày với ALA 600mg/ngày truyền tĩnh mạch và tiếp tục sử dụng ALA 600mg/ngày dạng uống.

Sau 2 năm, tốc độ thần kinh ngoại biên của bệnh nhân **được cải thiện và duy trì được tốc độ thần kinh chày**

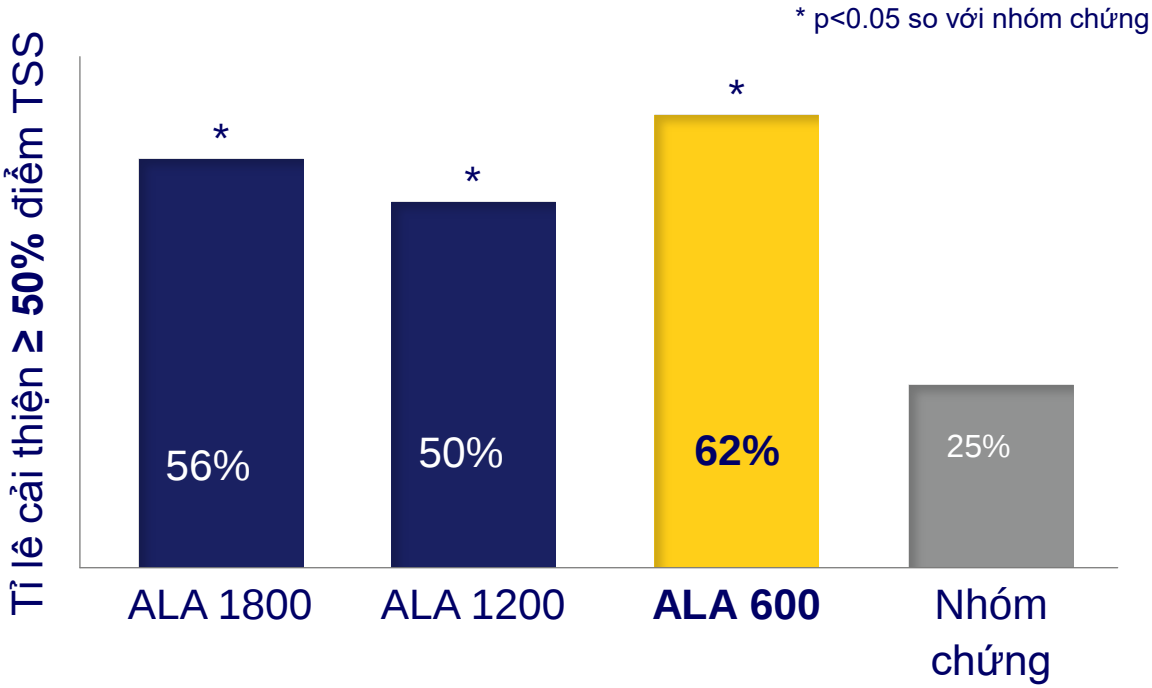
Thiết kế nghiên cứu: ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng, đa trung tâm với 65 BN Bệnh đa dây thần kinh ĐTĐ có triệu chứng vừa,

SYDNEY 2: ALA đường uống giảm 69% triệu chứng Bệnh đa dây thần kinh ĐTĐ sau 5 tuần

Tổng điểm triệu chứng (TSS) **GIẢM 69%** sau 5 tuần uống ALA 600 mg/ngày

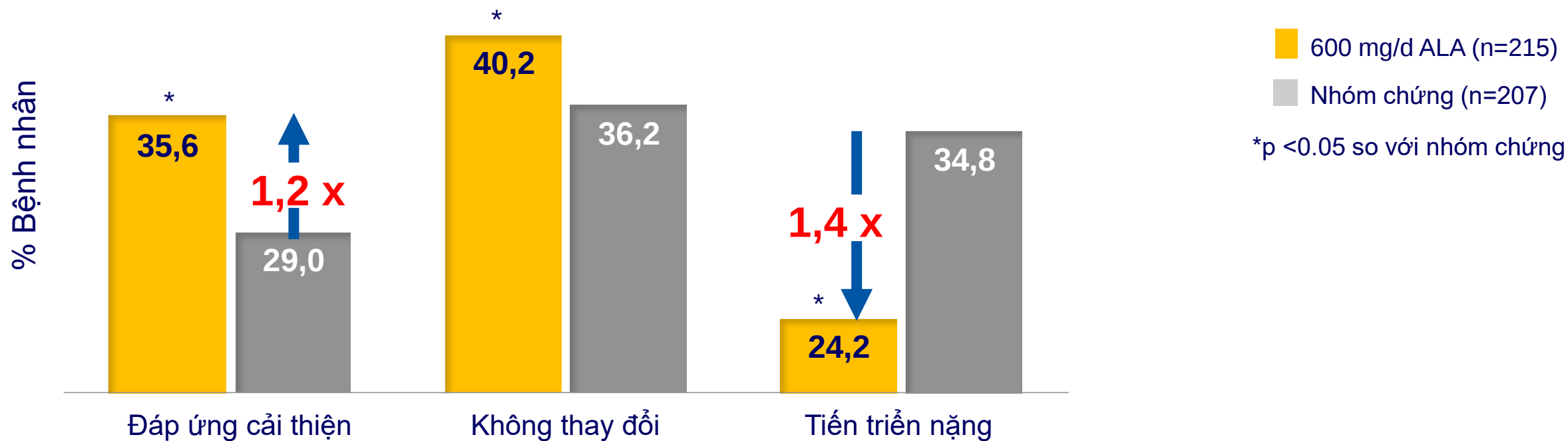


62% BN CẢI THIẾN triệu chứng $\geq 50\%$ điểm TSS sau 5 tuần uống ALA 600 mg/ngày



Thiết kế nghiên cứu: mù đôi, ngẫu nhiên, đối chứng, đa trung tâm, trên 181 BN ĐTĐ có triệu chứng của DSPN trong 5 tuần sau khi sử dụng giả dược 1 tuần
TSS (Total Symtomp Score): tổng điểm triệu chứng thần kinh gồm đau như dao đâm, đau rát, dị cảm và tê chân khi ngủ.

NATHAN 1: ALA uống giúp tăng tỉ lệ cải thiện 1,2 lần giảm tỉ lệ tiến triển nặng 1,4 lần sau 4 năm

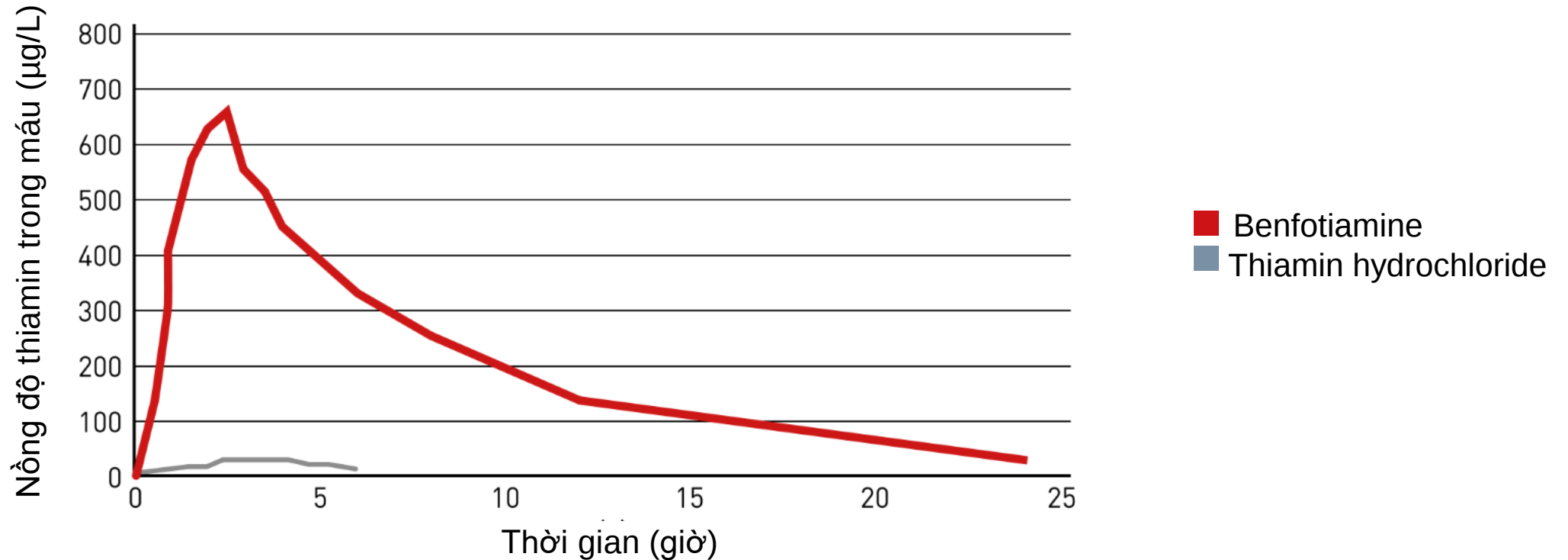


Thiết kế nghiên cứu: Ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng, đa trung tâm trên 460 BN ĐTĐ DSPN mức độ nhẹ - trung bình trong 4 năm

Sinh khả dụng của Benfotiamine cao hơn **50 lần** thiamin

Giúp chuyển con đường chuyển hóa từ đường 6 sang đường 5.

Từ đó giảm stress oxi hóa và tăng ATP cho tế bào thần kinh sử dụng hiệu quả.



Thiết kế nghiên cứu: 20 người khỏe mạnh Trung Quốc uống cùng phân tử lượng thiamin (300 mg benfotiamine vs. 220 mg thiamin hydrochloride)

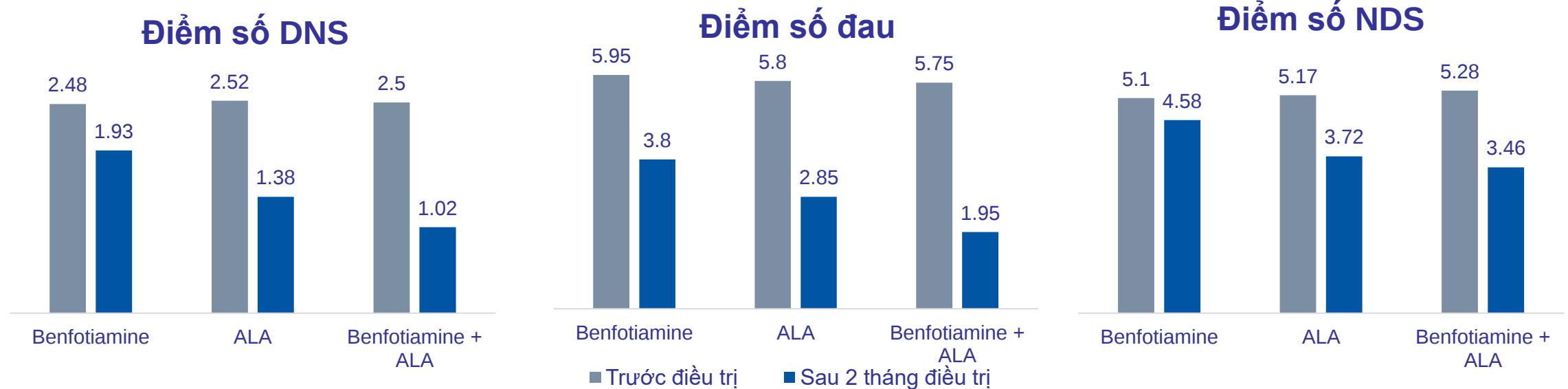
ALA & Benfotiamine có hiệu quả **HIỆP ĐỒNG** cải thiện triệu chứng

Hiệu quả tốt nhất ở nhóm sử dụng **ALA + Benfotiamine** giúp giảm:

- **59%** điểm số triệu chứng (DNS).
- **66%** điểm số đau
- **34%** điểm số tổn thương thần kinh NDS

Thiết kế nghiên cứu: 120 BN ĐTD típ 1/ típ 2
Phân nhóm ngẫu nhiên điều trị trong 2 tháng

- Nhóm 1: Benfotiamine 300mg
- Nhóm 2: ALA 600mg
- Nhóm 3: Benfotiamine 300mg + ALA 600mg



DNS (Diabetic Neuropathy Symptom: điểm số triệu chứng thần kinh ĐTD; NDS (Neuropathy Disability Score): điểm số tổn thương thần kinh

ALA và benfotiamine có thể sử dụng cho BN suy gan, suy thận

	Duloxetine	Pregabalin/ gabapentin	Chống trầm cảm 3 vòng	Opioids	Capsaicin 8%	ALA/ benfotiamine
Trầm cảm	+**	±**	+	±	±	±
Rối loạn lo âu	+	+	+	+	±	±
Rối loạn giấc ngủ	+	+	+	+	+	±
Bệnh thần kinh tự chủ	(↓)	+	↓&	↓§	±	+¶
Béo phì	±	↓	↓	±	±	±
Bệnh tim mạch	±	±	↓	±	±	±
Đường huyết đói	(↓)	±	(↓)	±	±	(+) [¶]
Suy gan	↓	±	Chỉnh liều*	Chỉnh liều*	±	±
Suy thận	↓	Chỉnh liều	Chỉnh liều*	Chỉnh liều*	±	±
Tương tác thuốc	↓	±	↓	±	±	±
Điều trị theo cơ chế bệnh sinh	Không	Không	Không	Không	Không	Có

+ tác động có lợi, ↓ tác động bất lợi *phụ thuộc vào từng tác nhân, **± không có tác động liên quan**; **tác dụng giảm lo âu trong GAD, &lưu ý: tác dụng phụ kháng cholinergic có thể làm nặng thêm tình trạng suy giảm khả năng bài tiết bàng quang hoặc bệnh lý thần kinh tự chủ tim mạch, § lưu ý: việc di chuyển qua đường tiêu hóa chậm có thể làm nặng thêm bệnh lý thần kinh đường tiêu hóa, ¶ chỉ áp dụng với α-lipoic acid

Kết luận

- Theo đồng thuận IDF 2022, ALA và Benfotiamine là thuốc **điều trị theo cơ chế bệnh sinh** giúp cải thiện triệu chứng thần kinh và bảo tồn tốc độ dẫn truyền thần kinh cho BN ĐTĐ.
- **Alpha-lipoic acid (ALA)** dạng **tiêm truyền trong 5 ngày** cho thấy hiệu quả nhanh. Sau đó chuyển sang dạng uống để đạt **hiệu quả lâu dài** giúp cải thiện triệu chứng và tổn thương thần kinh cũng như làm chậm tiến triển bệnh lý.
- Benfotiamine có sinh khả dụng cao hơn **50 lần vitamin B1**, **có thể phối hợp với ALA** để tối ưu hiệu quả điều trị theo cơ chế bệnh sinh.