

ĐIỀU TRỊ ĐAU TRONG BỆNH THẦN KINH NGOẠI BIÊN ĐỐI XỨNG (BỆNH THẦN KINH XA GỐC ĐỐI XỨNG)

Nguyễn Thị Nhạn¹

TÓM TẮT

Bệnh lý thần kinh đối xứng đường (ĐTĐ) là một nhóm rối loạn nhiều yếu tố ở bệnh nhân ĐTĐ, điều này ảnh hưởng đến chức năng thần kinh của toàn cơ thể và đi kèm với bệnh lý mắt, thận, tỷ lệ phát hiện tăng cao theo thời gian mắc bệnh ĐTĐ và tăng glucose máu, chúng có thể gây ra các stress oxy hóa làm hoạt hóa nhiều con đường khiến hủy hoại đơn hay đa dây thần kinh. Triệu chứng bệnh lý thần kinh ĐTĐ được phát hiện sớm hơn ở tít 2 hơn tít 1.

Đau do bệnh lý thần kinh ĐTĐ là biến chứng trầm trọng, hiện diện ở 1/5 bệnh nhân (20- 30%). Đau do bệnh lý thần kinh ĐTĐ rất phổ biến và đi kèm giảm sút chất lượng cuộc sống bệnh nhân ĐTĐ. Mặc dù rất nổi trội, nhưng chúng vẫn còn chưa được chẩn đoán và điều trị.

Điều trị hiện nay đã cung cấp hàng loạt phương cách, hướng dẫn và thuốc điều trị khác nhau nhằm làm giảm triệu chứng cũng như làm ngưng quá trình diễn tiến bệnh. Một vài loại thuốc đã được xác nhận là hiệu quả, tuy nhiên, cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) chỉ chấp thuận 3 thuốc để điều trị giảm đau do bệnh thần kinh ngoại biên 2 chi dưới hay còn gọi là bệnh thần kinh xa gốc đối xứng. Mặc dù, đã có nhiều hiểu biết về bệnh sinh bệnh ĐTĐ gần đây, chỉ có một vài loại thuốc được FDA chấp thuận cho điều trị bệnh lý thần kinh ĐTĐ, a-lipoic acid được sử dụng ở một số nước, Epalrestat ở Nhật Bản. Các thuốc này vẫn được chấp nhận dù vẫn có tác dụng phụ.

Từ khóa: Đau do bệnh lý thần kinh ĐTĐ, bệnh thần kinh xa gốc đối xứng

ABSTRACT

TREATMENT PAIN IN DIABETIC PERIPHERIC NEUROPATHY OR DISTAL SYMMETRICAL POLYNEUROPATHY

Nguyen Thi Nhan¹

Diabetic neuropathy (DN) is a group of multifactorial disorder in diabetic patients, which affects neuronal function of the whole body and is accompanied by nephropathy and angiopathy, its prevalence increases with duration of diabetes and hyperglycaemia, which can induce oxidative stress resulting in activation of multiple pathways which can damage the the neurons alone or in combination. Symptoms of DN are promonent early in type 2 than in type 1.

Painful diabetic neuropathy (PDN) is a debilitating consequence of diabetes that may be present in as many as one in five patients with diabetes (20-30%)

PDN is common and is associated with significant impairment in the quality of life of patients with

1. Trường ĐH Y Dược Huế

- Ngày nhận bài (Received): 22/1/2018;

- Ngày đăng bài (Accepted): 26/3/2018

- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Thị Nhạn

- Email: bsnhan2003@yahoo.com; ĐT: 0989 635 735

diabetes. Despite its high burden, it remains underdiagnosed and undertreated.

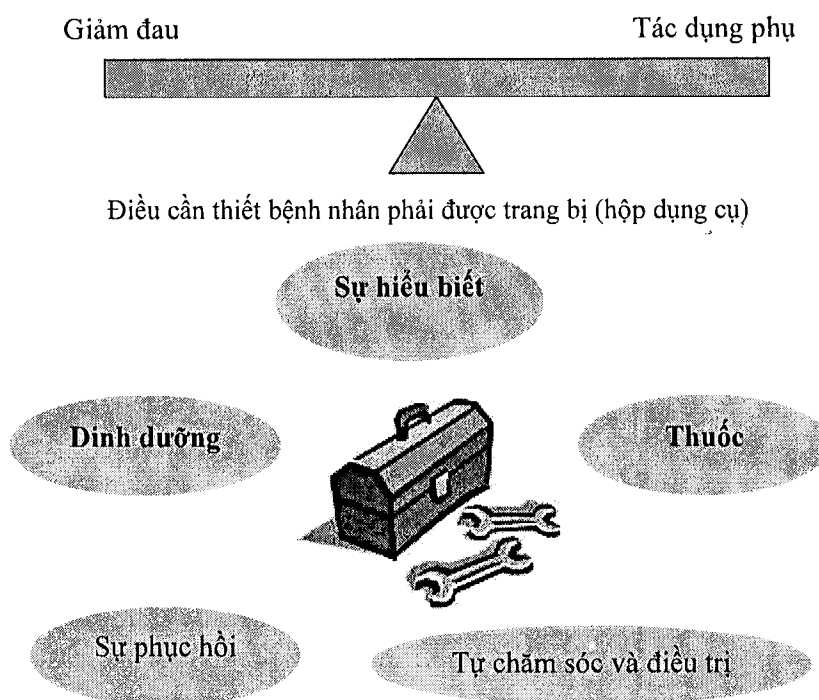
Current therapy provided a number of treatment options, various guidelines and algorithms have been formulated to alleviate the symptoms and thus will be recommended in order to stop the progression of disease, but few have been found to be effective, with only three medications currently FDA approved for pain in diabetic peripheral neuropathy or distal symmetrical polyneuropathy/DSPN. Despite the recent understanding regarding the pathogenesis of disease, there are a few drugs approved by FDA for DN, α -lipoic acid is available in several countries and Epalrestat in Japan, which is also associated with side effects but they are tolerable.

Key words: Painful diabetic neuropathy (PDN), distal symmetrical polyneuropathy/DSPN

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đau ở hai bàn chân và cẳng chân là triệu chứng thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường. Triệu chứng này đa phần do tổn thương thần kinh ngoại biên 2 chi dưới hay còn gọi là bệnh thần kinh xa gốc đối xứng. Chính triệu chứng này làm bệnh nhân mất ngủ làm ảnh hưởng đến chất lượng sống của

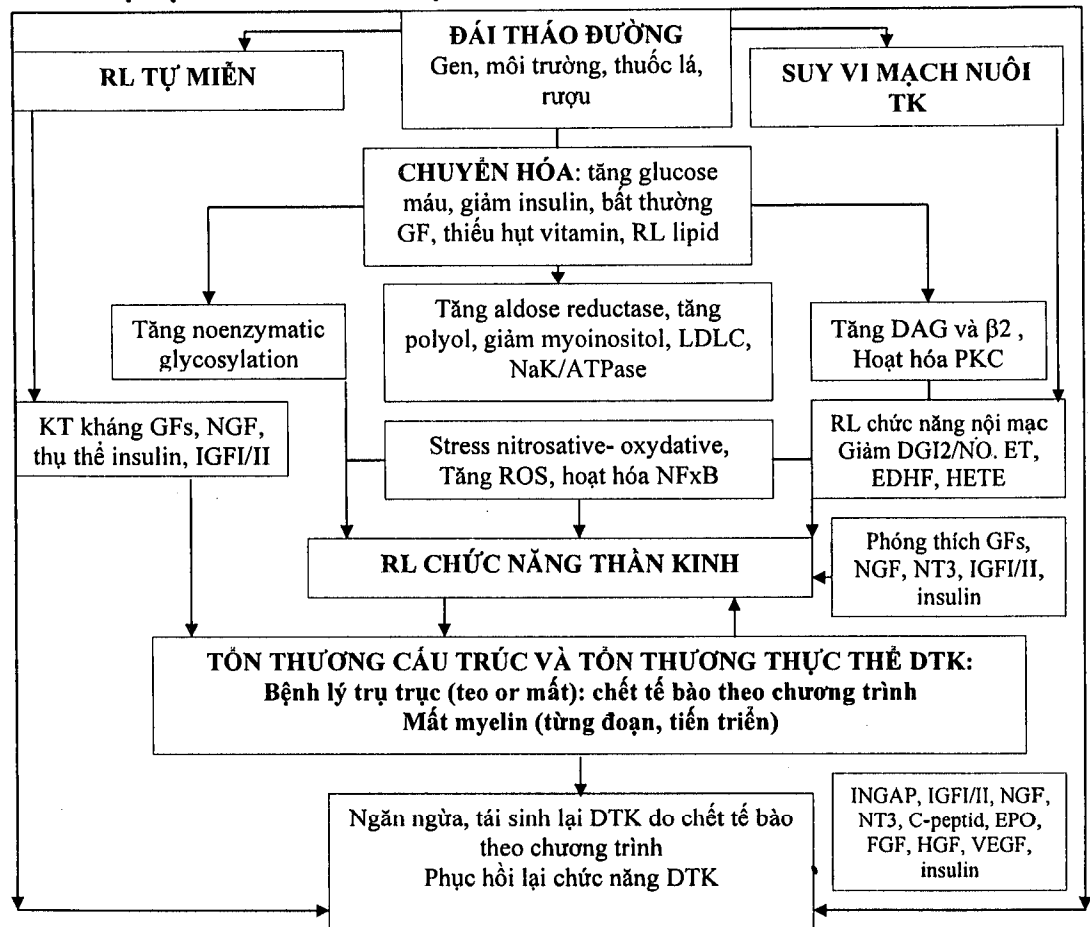
bệnh nhân. Do vậy cần phải điều trị sớm, hoặc khi có triệu chứng rõ cũng phải chọn lựa thuốc để vừa giảm đau lại vừa ít tác dụng phụ. Do vậy, mục tiêu điều trị là phải làm giảm triệu chứng đau > 30%, tăng chức năng dẫn truyền thần kinh; và điều quan trọng là phải cân bằng giữa giảm đau với tác dụng phụ của thuốc.



Mặc dù thuốc có thể giúp bạn, nhưng không phải đau nào cũng dùng được cả. Do vậy điều quan trọng chú ý rằng thuốc chỉ là một dụng cụ trong hộp dụng cụ của bạn. Những dụng cụ khác của bạn có thể bao gồm sự hiểu biết, dinh dưỡng,

phục hồi chức năng và tập luyện thể dục, và điều quan trọng nhất là phải có kỹ năng tự điều trị, trong đó bao gồm tự theo dõi, điều nhịp, thư giãn, tự học hỏi và nắm thông tin.

II. ĐIỀU TRỊ DỰA VÀO CƠ CHẾ BỆNH SINH



Sơ đồ 1. Cơ chế bệnh sinh tổn thương dây TK trong ĐTĐ

Bệnh sinh bệnh thần kinh đái tháo đường theo nhiều con đường khác nhau. Sự phối hợp giữa stress oxyd hóa và nhiều yếu tố khác gây tổn thương thần kinh trong đái tháo đường (DN/neuropathy diabetic). Nhưng sự tăng glucose máu kéo dài là yếu tố chính gây thần kinh ĐTĐ. Do vậy kiểm soát glucose máu tốt là điều trị chính DN.

Những con đường chính gây tổn thương thần kinh ĐTĐ là theo con đường đa đường (polyol), PKC, AGE, PARP và con đường hexosamin. Thuốc

điều trị tác động trên những con đường này sẽ có thể ngăn chặn tiến trình của bệnh. Tăng glucose máu sẽ tăng sự hiện hữu các marker stress oxyd hóa, như superoxide, peroxynitrite ions. Do vậy thuốc chống oxyd hóa ngăn chặn gần một nửa biến chứng thần kinh đái tháo đường. Bổ sung myoinositol và tăng dòng máu đến nuôi thần kinh cũng giảm được tổn thương thần kinh ĐTĐ. Như vậy điều trị sẽ theo từng bước sau:

2.1. Điều chỉnh glucose máu theo mục tiêu: nên theo ADA 2016:

XN	mg/dl	mmol/l
Gmm trước ăn	80-130	4,4 - 7.2
Gmm 2h sau ăn/hoặc lúc đi ngủ	<180	<10
HbA1c	<7%	

2.2. Điều trị chất ức chế Aldo-réductase:

* Sorbinil: điều trị trong 1 năm, cải thiện LS tốt, và có hiệu quả đối với BTK mới khởi phát, nhưng tổn thương lâu, nặng thì kết quả hạn chế.

* Torestat: cũng cho kết quả tốt sau 6 tháng điều trị, không có tác dụng phụ trầm trọng.

Các nhóm thuốc mới sau này: Zenarestat, epalrestat, ranirestat, fidarestat và 5 thành phần hỗn hợp

* Zenarestat ngăn chặn sự biểu hiện neurotrophin receptor bất thường

* Fidarestat ngăn stress oxyd hóa và bệnh TK ở chuột

* Epalrestat dung nạp lâu dài tốt và đã được dùng tại Nhật và cải thiện đau rõ

+ Ranirestat cải thiện chức năng vận động DTK từ nhẹ đến nặng

* Fidarestat điều trị lâu dài có vài bất lợi

2.3. Điều trị bằng Myo-inositol:

tăng thêm sự dẫn truyền thần kinh, nhưng không ngăn chặn được sự ứ Sorbitol.

2.4. Ức chế Sorbitol-dehydrogenase:

giảm oxyd hóa sorbitol thành Fructose. Tên thuốc S.0773, liều 100mg/kg/ngày/3ngày.

2.5. Chống oxyd hóa (Antioxidants):

- α -lipoic acid (Thioctic acid): trong thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm soát ở trung tâm Sydney 2 trên 181 bn ĐTĐ, liều 600mg đến 1800mg/ngày, so với placebo, thấy triệu chứng thần kinh có cải thiện và cả sự khiếm khuyết thần kinh cũng vậy với 3 mức liều khác nhau dùng trong 5 tuần so với placebo

Một sự gia tăng sản xuất gốc tự do có thể do stress oxyd hóa, cũng ảnh hưởng đến tổn thương hệ thống thần kinh trong đái tháo đường [3]. α -Lipoic acid (ALA) is an antioxidant được dùng để điều trị triệu chứng đau trong bệnh thần kinh ngoại biên hay xa gốc đối xứng (Distal symmetrical polyneuropathy/DSPN) tại Đức. α -Lipoic acid (ALA) có dung nạp tốt, tuy nhiên phải dùng đường TM để giảm triệu chứng đau. Thực vậy, trong phân tích sau thử nghiệm điều trị có so nhóm chứng của Ziegler và CS, cho thấy

triệu chứng lâm sàng cải thiện có ý nghĩa thống kê với liều 600mg/ngày of ALA trên 3 tuần [4]. Tuy nhiên, ít có hiệu quả đối với biến chứng thần kinh quá nặng.

Ức chế Protein Kinase C:

Hoạt hóa Protein Kinase C là bước nặng nhất theo con đường đến biến chứng vi mạch đái tháo đường. Nó tác động bằng cả 2 cách theo chuyển hóa tăng glucose máu và rối loạn acid béo, kết quả làm tăng sản xuất chất co mạch.

Acetyl- L- carnitine: phục hồi sự suy kiệt, rất cần cho chức năng ty lạp thể (mitochondrial) ở bệnh nhân ĐTĐ

Pentoxifylline và pentosan polysulphate: Cải thiện tuần hoàn vi mạch, bằng cách ức chế phosphodiesterase; chống oxyd hóa

Ức chế AGE (Advanced Glycation End Product Inhibitor):

Benfortiamine, một chất kích hoạt men transketolase, làm giảm sản phẩm AGE ở mô. Đã có nhiều nghiên cứu chứng minh rằng thuốc này có hiệu quả trong điều trị bệnh thần kinh ngoại biên đái tháo đường. Dùng Benfortiamine loại viên, liều 200mg/ngày, trong 3 tuần, cho thấy cải thiện giảm đau rõ. Benfortiamine phối hợp với các chất chống oxyd hóa khác như - α -lipoic acid có thể sẽ được đưa ra thị trường với cái tên là Nutrinerve.

C-peptide: cải thiện sớm dòng máu đến dây TK và bệnh thần kinh ở chuột thử nghiệm ở ĐTĐ típ 1; Dùng < 3 tháng cải thiện vận tốc dẫn truyền thần kinh (NCV)

Nerve growth factor: là yếu tố dinh dưỡng thần kinh.

Basic fibroblast growth factor: kích thích tân sinh vi mạch và tái tạo những dây thần kinh mới.

Vitamine B12: giúp tái sản xuất myelin, và tế bào thần kinh ở người thiếu vit B12 ngay cả khi không thiếu. Ở bn ĐTĐ dùng metformin kéo dài không bổ sung sẽ gây tổn thương sợi thần kinh. Cung cấp B12 tiêm hoặc uống 1000 mcg/ngày (Methylcobalamin)

III. ĐIỀU TRỊ CHỨNG ĐAU TRONG BỆNH THẦN KINH NGOẠI BIÊN

Bảng 1. Tóm tắt các thuốc được cho phép điều trị đau do thần kinh	
Amitriptyline	Hiện nay không được phép điều trị đau, nhưng được NICE khuyến khích nên dùng
Gabapentin	Được cho phép điều trị đau do thần kinh ngoại biên ĐTĐ, do Zonna
Pregabalin (Lyrica® brand only)	Được cho phép điều trị đau do thần kinh ngoại biên và đau do trung ương
Duloxetine	Được cho phép điều trị đau do thần kinh ngoại biên ĐTĐ
Capsaicin cream 0.075%	Được cho phép điều trị đau do thần kinh ngoại biên ĐTĐ, do Zonna (sau khi vết thương đã lành)
Capsaicin cream 0.025%	Được cho phép điều trị hỗ trợ trong bệnh viêm khớp tay và đầu gối, nhưng không dùng trong đau do thần kinh.
Carbamazepine	Chỉ được cho phép điều trị dây TK tam thoa (V)
Lidocaine 5% dán	Được cho phép dùng trong đau do herpes (Zonna)

IV. CÁC BƯỚC CHỌN THUỐC ĐIỀU TRỊ

4.1. Thuốc chống trầm cảm (Antidepressants)

4.1.1. Nhóm Kháng trầm cảm 3 vòng (Tricyclic):

Amitriptyline (Elavil®), Nortriptyline (Aventyl®), Desipramine (Norpramin®). Thuốc hàng đầu được chọn lựa trong điều trị đau do thần kinh

Thuốc chống đau do 3 cơ chế:

- Ức chế tái bắt giữ serotonin, norepinephrin, làm tăng khả năng chuyển vận thần kinh.

- Amitriptylin (elavil, laroxyl*) có thể tác động như là chất ức chế kênh sodium, do vậy nó có tác động như chất gây tê tại chỗ nên làm giảm đau.

- Ức chế hoạt động thụ thể NMDA (N-methyl D-aspartat).

Trình bày: Amitriptylin (10-25-50-70mg/viên), Nortriptylin (10-20mg/viên nang), Desipramin (10-25-50-70mg/viên)

Liều lượng: Chia liều nhỏ để giảm tác dụng phụ. Đánh giá tim mạch trước khi chỉ định.

Khởi đầu liều 10mg lúc đi ngủ, tăng 10mg mỗi 3-7 ngày theo hiệu quả tác dụng và sự dung nạp thuốc. Thường liều điều trị trong khoảng 25-75mg ban đêm.

Thử nghiệm điều trị kéo dài 6-8 tuần, với ít nhất 2 tuần là đạt liều dung nạp tối đa

Chú ý: không được ngừng thuốc đột ngột, giảm dần liều trên 4 tuần (hay 6 tháng nếu dùng lâu dài)

Tác dụng phụ thuốc: mờ mắt, thay đổi thái độ nhận thức, uể oải, khô môi, bón, hạ HA tư thế, tiết mồ hôi, rối loạn sinh dục, mạch nhanh, bí tiểu, rụng tóc, tăng cân

Chống chỉ định: loạn nhịp, bệnh gan nặng, có NMCT gần đây

Có thể dùng phối hợp với gabapentin hay pregabalin nếu chỉ có đáp ứng một phần.

4.1.2. SNRI (Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor): ức chế tái bắt giữ serotonin trước synapse, nhưng không ức chế norepinephrin; phục hồi lại sự cân bằng một số chất của não (serotonin, norepinephrin).

Chỉ định điều trị rối loạn trầm cảm, lo lắng, đau do bệnh thần kinh ĐTĐ, u xơ thần kinh. CCĐ: bệnh gan-thận, động kinh, rối loạn đông máu chảy máu, glucom, có tiền sử nghiện hay có ý định tự tử; có thai, cho con bú

- **Duloxetine** (Cymbalta®): là thuốc đầu tiên được FDA chấp nhận vào năm 2004, 30-60mg/viên. Liều: 30-60mg/ngày trong đau do TK, liều có thể cao hơn 60-120mg/ngày, cải thiện chỉ số đau rõ; liều thấp hơn 20mg/ngày trong trầm cảm. Tác dụng phụ buồn ngủ 20% và bón 14% ở bn dùng liều 60 mg /ngày

Venlafaxine (Effexor®), thuộc nhóm SNRI, 37.5-75-150mg/viên nang; hoặc 25- 50mg/viên nén; 2-3 viên/ngày lúc ăn, (nhóm kháng trầm cảm

nhóm VI). Tuy nhiên với liều 150 mg/ngày mới có hiệu quả. nếu dưới liều này venlafaxine chỉ có tác dụng chuyển vận serotonergic không có tác dụng như SNRI. Tác dụng phụ: nhức đầu, buồn ngủ, buồn nôn, nôn, tăng HA, đau bụng, rối loạn tiêu hóa, bất lực (hiếm) mạch nhanh, co giật.

N-methyl-D-aspartate receptor antagonist

N-methyl-D-aspartate receptor antagonists thường dùng để điều trị đau sau phẫu thuật.

- Dextromethorphan được dùng để điều trị đau do thần kinh ĐTĐ. Gần đây hơn, dextromethorphan phối hợp với quinidine để điều trị đau do bệnh lý thần kinh đái tháo đường, cải thiện rất tốt.

4.2. Nhóm chống động kinh/Antiepileptics – thuốc hàng thứ 1 (1st Line)

4.2.1. Gabapentin, pregabalin: nhóm chọn lựa hàng đầu trong điều trị đau do bệnh lý thần kinh. Tác dụng ức chế glutamate, có lẽ liên quan đến sự

gắn kết glutamate với tiểu đơn vị 2 alpha delta của cổng điện thế kênh calci của hệ thống trung ương, hiện nay được sử dụng rộng rãi [2]. Một thử nghiệm lâm sàng có so với nhóm chứng trên 165 bệnh nhân thấy giảm đau đến 50%.

Gabapentin (Neurontin*): nhóm chống động kinh, co giật, cấu trúc gần giống GABA/acid gamma aminobutyric là chất chỉ định: giảm đau do TK bao gồm TK đái tháo đường, dây TK số V, đau sau herpes; giảm rối loạn giấc ngủ.

Trình bày dạng nang 100-300-400mg, hoặc 600-800mg/viên. Liều 300mg x 2 lần/ngày, có thể 900-3600mg/ngày, có hiệu quả sau 8 tuần điều trị. Tác dụng phụ hoa mắt, chóng mặt và mờ mắt, tăng cân, không nên dùng: trẻ em, có thai, cho con bú, suy thận, tài xế lái xe. Ở người có suy thận cần điều chỉnh liều theo độ lọc cầu thận, vì gabapentin chỉ thải qua thận.

Liều Gabapentin theo NICE*		
eGFR (ml/phút)	CrCL (ml/phút)	Liều trong ngày(mg/ngày)
	≥60	900 - 3600
50 - 80	50 - 59	600 - 1800
30 - 50	30 - 49	300- 900
15 - 30	15 - 29	150 - 600
<15	<15	Giảm liều hàng ngày theo tỉ lệ CrCl

Pregabalin (Lyrica*) (Pfizer): cũng cải thiện triệu chứng đau trong bệnh thần kinh ngoại biên của ĐTĐ và Herpes Zoster (Zona thần kinh): như nóng bỏng, châm chích, cơn đau nhói; giảm đau sau 1 tuần điều trị. Thuốc đã được FDA chấp nhận cho phép sử dụng, tuổi >18 và người già.

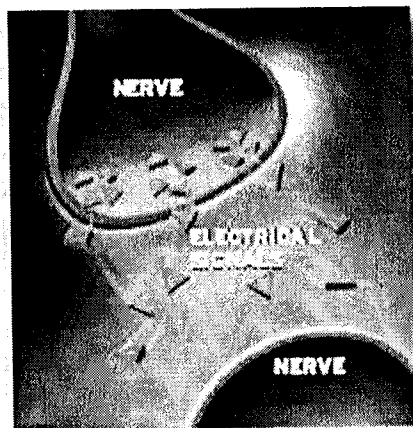
Cơ chế: giảm các nút phóng điện ngoại biên trong tổn thương TK ĐTĐ, nên xóa đau. Tác dụng

phụ: khô môi, hoa mắt, nhìn mờ, buồn ngủ, tăng cân, phù.

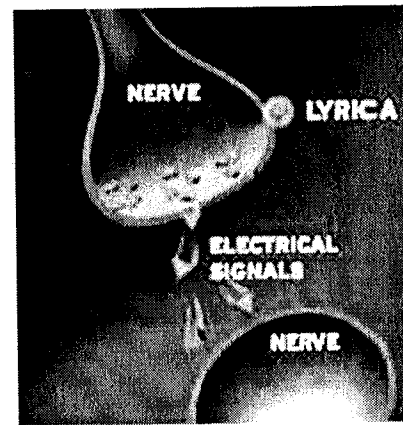
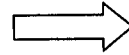
Cần thận khi dùng chung với IEC vì làm tăng phù và phát ban. Không ngưng thuốc đột ngột, sẽ gây nhức đầu, buồn nôn, nôn, đi chảy, RL giấc ngủ.

Liều: viên 150mg/ngày, cùng một thời gian như nhau mỗi ngày, có thể tăng liều uống 2 lần trong ngày, tùy chỉ định của BS.

Liều Pregabalin được khuyến cáo trong tổn thương thận			
eGFR (ml/phút)	CrCL (ml/phút)	Liều khởi đầu mg/ngày	Liều tối đa mg/ngày
≥60	≥60	150 chia 2 lần	600 chia 2 lần
≥30 - <60	≥30 - <60	75 chia 2 lần	300 chia 2 lần
≥15 - <30	≥15 - <30	25 - 50 chia 2 lần	150 chia 2 lần
<15	<15	25 một lần	75, một lần



Tổn thương TK ở não làm tăng phóng điện và gây đau

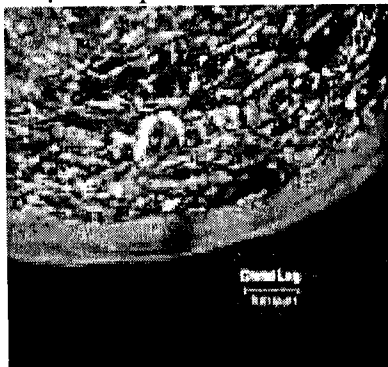


Pregabalin (LYRICA) ● làm giảm số lượng điểm phóng điện trong DTK nên giảm đau

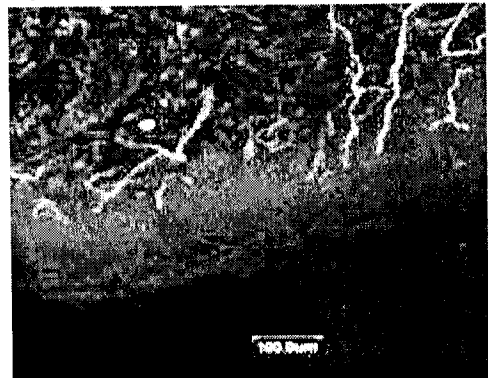
4.2.2. Thuốc chống động kinh- thuốc hàng thứ 2 (2nd Line):

Topiramate (Topamax): hiệu quả không mạnh bằng gabapentin hay pregabalin. Cơ chế tác dụng giảm đau giống tương tự các thuốc chống động kinh

khác, hoạt động theo con đường trung ương, ức chế GABA. Liều 400 mg/ngày, có thể cao, trong vòng 6 tháng, nên điều chỉnh liều có hiệu quả, tác dụng phụ kích động, lo lắng, các sợi nhỏ phát triển lớn hơn và có tính mềm dẻo hơn nhờ thuốc kích thích.



Trước Topiramate



Sau Topiramate [1]

4.3. Thuốc giảm đau khác

4.3.1. *Opioid/morphin* (morphin majeur): tác dụng phụ chung: buồn ngủ, chóng mặt, buồn nôn, bón, ngứa. Nặng: nhịp thở chậm. Biến chứng lâu dài: ngưng thở khi ngủ, giảm hormon sinh dục, tăng cảm giác đau do opioid, dùng kéo dài có thể gây nghiện, ức chế trục tuyến yên, làm thay đổi chức năng miễn dịch, do đó phải đánh giá tỉ nguy cơ/lợi.

4.3.2. *Tramadol* (Topalgic*), thuốc có tác dụng trung ương giống như opioid được sử dụng trong điều trị giảm đau do thần kinh. Mặc dù là chất chủ vận chính trên thụ thể μ -opioid, tramadol ức chế theo đường đi xuống, điều biến cảm nhận đau. Viên

50mg, liều 50-100mg/6 giờ; loại tiêm 100mg/ống, liều 50-100mg/6 giờ, TM chậm 2-3 phút. (Thuộc nhóm morphin mineur). Nhiều nghiên cứu cho thấy rằng với liều 200mg/ngày, thấy giảm đau rõ. Tuy nhiên với liều cao hơn sẽ gây nôn (23%), bón (21%) và nhức đầu (17%).

Tramadol Long-Acting: cũng gia tăng serotonin và norepinephrine, tên thị trường: Ralivia®: 100-200-300mg/viên, Tridural®: 100-200-300mg/viên. Khoảng 25% thuốc được phóng thích tức thì. Zytram XL®; Durela®; Khoảng 17 to 25% thuốc được phóng thích tức thì. Nếu dùng phối hợp với amitriptyline hay duloxetine, sẽ có nguy cơ hội

chứng serotonin bao gồm; lẫn lộn, mê sảng, run, và mồ hôi, thay đổi HA và rung giật cơ.

Năm 2012, tapentadol ER (extended release) được FDA chứng thực để điều trị giảm đau. Tapentadol ER đã được dùng để điều trị trên 588 bệnh nhân trong 3 tuần và 12 tuần thấy có hiệu quả rõ. Cơ chế hoạt động là theo đường đồng vận opioid tại cột sống và trên cột sống, giống như chất chủ vận thụ thể μ -opioid và ức chế tái bắt giữ norepinephrine.

4.3.3. Chăm cứu: trong 10 tuần chăm cứu thấy giảm 77%, sau 1 năm điều trị đa phần bệnh nhân giảm đau.

V. KẾT LUẬN

Đau trong bệnh thần kinh thường gặp và ảnh hưởng đến chất lượng sống bệnh nhân đái tháo đường. Mặc dù biến chứng này có tính chất nặng nề, nhưng vẫn còn nhiều trường hợp chưa được chẩn đoán và điều trị. Trong khi có nhiều mục tiêu điều trị, nhiều guidelines khác nhau được đưa ra để điều trị triệu chứng đau do thần kinh, nhưng chưa có phương cách nào là an toàn, tác dụng phụ nhiều, tuy có một số có hiệu quả đối với 3 nhóm thuốc chính mà FDA đã đưa ra. Do đó điều quan trọng là giảm hoặc ngăn ngừa biến chứng đái tháo đường bằng cách phát hiện bệnh sớm, cân bằng glucose máu tốt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Amanda L Boyd, Patricia M Barlow, Gary L Pittenger, Kathryn F Simmons, and Aaron I Vinik (2010), Topiramate improves neurovascular function, epidermal nerve fiber morphology, and metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus, *Diabetes Metab Syndr Obes*, 3, pp. 431- 437
2. Spallone V. (2012), Management of painful diabetic neuropathy: guideline guidance or jungle?, *Curr Diab Rep*, 12, pp. 403–413.
3. Vincent A., Callaghan B., Smith A., Feldman E. (2011), Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets, *Nat Rev Neurol*, 7, pp. 573–583
4. Ziegler and al. (2011), “Efficacy of alpha lipoic acid in the NATHAN 4 years trials”, *Diabetes Care*, 34, pp. 2054-2060.