

Nghiên cứu mối liên quan giữa chỉ số HbA1c và chỉ số BMI đến biến chứng thần kinh ngoại vi do đái tháo đường type 2 trên người cao tuổi

Studying the relationship between HbA1c index and body mass index to peripheral neurological complications in elderly patients with type 2 diabetes

Nguyễn Văn Hương, Cao Thị Vân

Trường Đại học Y Hà Nội

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá mối liên quan giữa chỉ số HbA1c và chỉ số khối lượng cơ thể (BMI) đến biến chứng thần kinh ngoại vi trên bệnh nhân người cao tuổi đái tháo đường type 2. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang nhằm đánh giá mối liên quan giữa chỉ số HbA1c và chỉ số khối lượng cơ thể đến biến chứng thần kinh ngoại vi trên 179 bệnh nhân đái tháo đường type 2 tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. **Kết quả:** Kiểm soát HbA1c chưa tốt tổn thương thần kinh sợi nhỏ cao gấp 1,9 lần so với nhóm kiểm soát tốt HbA1c với $p < 0,05$. Tổn thương mức độ nặng ở nhóm chưa kiểm soát tốt chỉ số HbA1c cao gấp 8,4 lần so với nhóm kiểm soát HbA1c tốt với $p < 0,05$. Tổn thương mức độ nặng ở nhóm thừa cân béo phì cao gấp 3,2 lần so với nhóm không thừa cân béo phì có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. **Kết luận:** Việc kiểm soát không tốt HbA1c sẽ dễ gây ra tổn thương sợi nhỏ và mức độ tổn thương thần kinh ngoại vi nặng hơn so với nhóm kiểm soát tốt HbA1c. Người thừa cân béo phì tổn thương thần kinh mức độ nặng hay gặp hơn so với nhóm chỉ số khối BMI bình thường.

Từ khóa: Biến chứng thần kinh ngoại vi, chỉ số HbA1c, chỉ số BMI.

Summary

Objective: To assess the relationship between HbA1c index and body mass index (BMI) to peripheral neurological complications in elderly patients with type 2 diabetes. **Subject and method:** Tissue study cross-sectional descriptions to assess the relationship between HbA1c index and body mass index (BMI) to peripheral neurological complications in 179 type 2 diabetic patients at Hanoi Medical University Hospital. **Result:** Small fiber nerve damage of the not good HbA1c control group was 1.9 times higher than that of the control group with good HbA1c with $p < 0.05$. Severe injury peripheral neurological complications in the not good HbA1c control group index were 8.4 times higher than the control group with good HbA1c with $p < 0.05$. Severe injury in the overweight group was 3.2 times higher than the non-overweight group with statistical significance with $p < 0.05$. **Conclusion:** Not good HbA1c control likely to cause small fiber injury and peripheral neuropathic tendency more severe than the good HbA1c control

Ngày nhận bài: 18/3/2019, ngày chấp nhận đăng: 28/3/2019

Người phản hồi: Nguyễn Văn Hương, Email: vanhuong73@hotmail.com - Trường Đại học Y Hà Nội

group. Severe injury peripheral neurological complications at overweight people is higher than the normal BMI group.

Keywords: Peripheral neurological complications, HbA1c index, BMI.

1. Đặt vấn đề

Đái tháo đường (ĐTĐ) là bệnh lý hay gặp của rối loạn chuyển hóa đang có xu hướng tăng lên theo thời gian cũng như theo tuổi tác [1]. Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), tỷ lệ mắc ĐTĐ trên thế giới năm 2000: 157,3 triệu dân, dự đoán đến năm 2025: 300 triệu dân (chiếm 5% dân số), trong vòng 20 năm (2010 - 2030) tỷ lệ mắc ĐTĐ sẽ tăng 54% [4]. Và xu thế ở Việt nam cũng không nằm ngoài quy luật trên [2], [3]. Đây là bệnh lý gây ra nhiều biến chứng nguy hiểm. Có những biến chứng ảnh hưởng trực tiếp đến tính mạng người bệnh như: Bệnh lý mạch vành, bệnh lý tai biến mạch máu não [5]. Có những biến chứng âm thầm rồi nặng dần gây ảnh hưởng rất lớn đến chất lượng cuộc sống người bệnh trong đó có biến chứng thần kinh ngoại vi. Biến chứng thần kinh ngoại vi trên bệnh nhân đái tháo đường týp 2 là một biến chứng hay gặp và thường tiến triển âm thầm. Trong nghiên cứu của tác giả Thomson FJ (1993) cho thấy, tỷ lệ biến chứng thần kinh ngoại vi trên 243 bệnh nhân mắc đái tháo đường týp 2 là trên 60%. Trong đó, tác giả cho rằng biến chứng này cao hay thấp, mức độ nặng hay nhẹ còn phụ thuộc rất nhiều vào các chỉ số kèm theo trong bệnh nhân đái tháo đường như: Chỉ số HbA1c, chỉ số BMI, tăng huyết áp đi kèm, tuổi, thời gian mắc bệnh [5]. Tác giả Boulton AJM (1998) cho rằng khi chỉ số HbA1c càng cao thì biến chứng thần kinh ngoại biên càng xuất hiện sớm và càng nặng và thường tổn thương hỗn hợp. Mặt khác khi chỉ số HbA1c được kiểm soát ở mức bình thường thì biến chứng thần kinh ngoại biên thường xuất hiện muộn và chủ yếu tổn thương sợi nhỏ [6]. Tác giả Martin CL (2006) cho thấy tổn thương thần kinh ngoại vi cao gấp 2,45 lần ở nhóm kiểm HbA1c chưa tốt so với nhóm bệnh nhân HbA1c tốt. Một nghiên cứu khác của tác giả [Zhou L](#) cho thấy, thừa cân, béo phì liên quan tổn thương sợi nhỏ với $OR = 1,93$, $p=0,004$ [11]. Trong khi đó, một số tác giả cho rằng có sự khác nhau về tính chất tổn

thương thần kinh ngoại vi trên bệnh nhân đái tháo đường týp 2 ở người béo phì và người có chỉ số BMI bình thường. Trên cơ sở đó, chúng tôi nghiên cứu đề tài nhằm mục tiêu: *Đánh giá mối liên quan giữa chỉ số HbA1c và chỉ số khối lượng cơ thể BMI đến biến chứng thần kinh ngoại biên trên bệnh nhân đái tháo đường týp 2.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu là 179 bệnh nhân ĐTĐ tuổi từ 60 trở lên khám và điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 02 năm 2017 đến tháng 09 năm 2018.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân thỏa mãn các điều kiện

Chẩn đoán ĐTĐ theo tiêu chuẩn WHO (2006) [4]. Chẩn đoán ĐTĐ khi có một trong các tiêu chuẩn sau: Glucose máu lúc đói (nhịn ăn sau 8 giờ) $\geq 7,0\text{mmol/l}$ (126mg/dl), ít nhất 2 lần. Glucose máu bất kỳ $\geq 11,1\text{mmol/l}$ (200mg/dL) kèm theo các triệu chứng của tăng glucose máu (khát nhiều, tiểu nhiều, ăn nhiều, gầy sút). Hoặc glucose máu 2 giờ sau khi nghiệm pháp tăng đường huyết $\geq 11,1\text{mmol/l}$.

Chẩn đoán bệnh thần kinh ngoại vi do ĐTĐ theo tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh thần kinh ngoại vi do ĐTĐ của Hiệp hội Thần kinh Anh năm 2001 và kết quả điện sinh lý [6].

Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

Suy thận. Bệnh lý cấp tính: Sốt cao, các nguyên nhân cấp tính khác như suy hô hấp, suy tim, suy gan nặng... Dùng thuốc gây tổn thương thần kinh ngoại vi: TNH, vincristin, metronidazol. Các bệnh lý ác tính kèm theo: Ung thư, bệnh máu, nhiễm khuẩn... Những bệnh nhân không đồng ý phối hợp để tham gia vào nghiên cứu.

2.2. Phương pháp*Thiết kế nghiên cứu*

Phương pháp mô tả cắt ngang.

Phương pháp chọn mẫu

Lấy mẫu thuận tiện.

Các bước tiến hành nghiên cứu: Chẩn đoán biến chứng thần kinh ngoại vi ở bệnh nhân cao tuổi ĐTĐ tít 2 dựa vào tiêu chuẩn chẩn đoán biến chứng thần kinh ngoại biên theo Hội đồng Anh có độ tin cậy là 0,64, độ nhạy 79% và độ đặc hiệu 78% [6].

Bảng 1. Tiêu chuẩn chẩn đoán biến chứng thần kinh ngoại vi theo Hội đồng Vương Quốc Anh

Phần 1. Hỏi bệnh triệu chứng cơ năng				
Cảm nhận, cảm giác thế nào	Nóng rát, tê bì, kim châm			☐ 2 điểm
	Đau nhức, mỏi, co rút			☐ 1 điểm
Triệu chứng ở đâu	A. Ở bàn chân			☐ 2 điểm
	B. Bắp chân			☐ 1 điểm
	C. Các nơi khác			☐ 0 điểm
Triệu chứng có đánh thức bệnh nhân về đêm không	A. Có			☐ 1 điểm
	B. Không			☐ 0 điểm
Thời điểm có triệu chứng đau	A. Nặng hơn về đêm			☐ 2 điểm
	B. Cả ngày lẫn đêm			☐ 1 điểm
	C. Chỉ ban ngày			☐ 0 điểm
Triệu chứng giảm khi nào	A. Lúc đi lại			☐ 2 điểm
	B. Lúc đứng			☐ 1 điểm
	C. Lúc ngồi hay lúc nghỉ ngơi			☐ 0 điểm
Tổng điểm: Bình thường (0 - 2) ☐ , nhẹ (3 - 4) ☐ , trung bình (5 - 6) ☐ , nặng (7 - 9) ☐				
Phần 2. Khám lâm sàng				
Tổn thương	Bên phải		Bên trái	
Phản xạ gân Achille	Có ☐ 1 điểm	Mất ☐ 2 điểm	Có ☐ 1 điểm	Mất ☐ 2 điểm
Cảm giác rung	Bình thường ☐ 0 điểm	Mất/giảm ☐ 1 điểm	Bình thường ☐ 0 điểm	Mất/giảm ☐ 1 điểm
Cảm giác về nhiệt	Bình thường ☐ 0 điểm	Mất/giảm ☐ 1 điểm	Bình thường ☐ 0 điểm	Mất/giảm ☐ 1 điểm
Khám bằng Monofilament	Bình thường ☐ 0 điểm	Mất/giảm ☐ 1 điểm	Bình thường ☐ 0 điểm	Mất/giảm ☐ 1 điểm

Tổng điểm: Bình thường (0 - 2) □, nhẹ (3 - 5) □, trung bình (6 - 8) □, nặng (9 - 10) □

Phân loại tổn thương thần kinh ngoại vi dựa trên triệu chứng cơ năng và thực thể [6]

Bảng 2. Phân loại biến chứng thần kinh ngoại vi

Đặc điểm	Hội chứng sợi lớn	Hội chứng sợi nhỏ
Triệu chứng cơ năng	Tê, cứng, ngứa	Đau rát bỏng, kim châm... kiểu găng vớ, đối xứng, nặng về đêm.
Triệu chứng thực thể	Giảm/ mất cảm giác vị trí, ngón. Giảm/ mất cảm giác rung. Giảm/ mất phản xạ gân xương. Teo cơ, liệt vận động ngón/ gốc chi.	Rối loạn cảm giác đau. Giảm/ mất cảm giác nhiệt, phân biệt nhon tù. Cảm giác rung âm thoa bình thường. Phản xạ gân xương bình thường.

Chỉ số khối cơ thể (BMI): Tính theo công thức

$$\text{Chỉ số khối cơ thể} = \frac{\text{Cân nặng (kg)}}{[\text{Chiều cao (m)}]^2}$$

Phân loại mức độ BMI theo khuyến cáo WHO đề nghị cho khu vực châu Á - Thái Bình Dương năm 2000: Gầy < 18,5kg/m², trung bình 18,5 ≤ BMI ≤ 22,9kg/m². Thừa cân và béo phì ≥ 23kg/m² [4].

Kiểm soát đường huyết tốt theo khi đường huyết đói ≤ 7,2mmol/l và HbA1c < 7%.

Kiểm soát đường huyết chưa tốt khi đường huyết đói > 7,2mmol/l và HbA1c ≥ 7% [4].

2.3. Xử lý và phân tích số liệu

Các số liệu thu thập được nhập thông tin vào máy tính, sau đó được phân tích bằng phần mềm SPSS 15.0.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài đã được thông quan Hội đồng Khoa học tại Trường Đại học Y Hà nội. Tất cả các đối tượng nghiên cứu được giải thích cụ thể về mục tiêu nghiên cứu và đồng ý tự nguyện tham gia. Đảm bảo tính bí mật thông tin nghiên cứu nhằm bảo vệ và nâng cao sức khỏe cho người cao tuổi, không nhằm mục đích nào khác.

3. Kết quả

3.1. Mối liên quan chỉ số HbA1c đến biến chứng thần kinh ngoại vi

Bảng 1. Liên quan HbA1c và tổn thương sợi nhỏ

Chỉ số HbA1c	Tổn thương sợi nhỏ					
	Không		Có		OR	p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %		
Tốt (%)	40	51,3	38	48,7	1,9 (1,04 - 3,47)	0,026
Chưa tốt (%)	36	35,6	65	64,4		
Tổng	76	100	103	100		

Nhận xét: Ở nhóm bệnh nhân kiểm soát đường huyết chưa tốt có tỷ lệ tổn thương sợi nhỏ cao gấp 1,9 lần nhóm kiểm soát đường huyết tốt với p<0,05 (95%CI = 1,04 - 3,47).

Bảng 2. Liên quan HbA1c và tổn thương sợi lớn

Chỉ số HbA1c	Tổn thương thần kinh ngoại vi sợi lớn				p
	Không		Có		
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Tốt (%)	8	10,3	70	89,7	0,311
Chưa tốt (%)	14	13,9	87	86,1	
Tổng	22	12,3	157	87,7	

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân kiểm soát đường huyết chưa tốt có tổn thương sợi lớn là 86,1% thấp hơn nhóm kiểm soát đường huyết tốt là 89,7%. Không có mối liên quan giữa việc kiểm soát đường huyết và tổn thương sợi lớn với $p > 0,05$.

Bảng 3. Liên quan HbA1c mức độ tổn thương thần kinh ngoại vi

Nhóm	Nhẹ		Trung bình		Nặng	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
HbA1c kiểm soát tốt	58	85,2	34	33,7	1	10,0
HbA1c kiểm soát chưa tốt	10	14,8	67	66,3	9	90,0
Tổng	68	100	101	100	10	100

Nhận xét: Tổn thương mức độ nặng ở nhóm chưa kiểm soát tốt chỉ số HbA1c cao gấp 8,4 lần so với nhóm kiểm soát đường huyết tốt với $p = 0,0021$ (OR = 8,42, 95% CI: 3,89 - 11,35). Tổn thương mức độ trung bình ở nhóm chưa kiểm soát tốt chỉ số HbA1c cao gấp 3,5 lần so với nhóm kiểm soát tốt HbA1c với $p = 0,028$ (OR = 3,51, 95% CI: 0,97 - 7,64).

3.2. Mối liên quan chỉ số BMI đến tổn thương thần kinh ngoại vi

Bảng 4. Liên quan BMI và tổn thương sợi nhỏ

Phân loại BMI	Tổn thương thần kinh ngoại vi sợi nhỏ				
	Không		Có		p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Không thừa cân	34	66,8	49	43,2	0,894
Thừa cân, béo phì	42	43,2	54	56,8	
Tổng	76	100	103	100	

Nhận xét: Trong số có tổn thương sợi nhỏ nhóm thừa cân béo phì chiếm 56,8%, nhóm có BMI trung bình chiếm 59%, và nhóm BMI gầy chiếm 50%. Vấn đề thừa cân và béo phì không ảnh hưởng đến tổn thương sợi nhỏ với $p > 0,05$.

Bảng 5. Liên quan BMI và tổn thương sợi lớn

Phân loại BMI	Tổn thương thần kinh ngoại vi sợi lớn				p
	Không		Có		
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Không thừa cân, béo phì	10	12,8	74	87,2	0,647
Thừa cân, béo phì	12	12,6	83	87,4	
Tổng	22	12,3	157	87,7	

Nhận xét: Trong nhóm có tổn thương sợi lớn nhóm có BMI gây chiếm tỷ lệ cao nhất 100%, nhóm có BMI thừa cân béo phì chiếm 87,4%, nhóm trung bình chiếm 87,2%. Vấn đề BMI không ảnh hưởng đến tổn thương sợi lớn với $p > 0,05$.

Bảng 6. Liên quan giữa chỉ số BMI đến mức độ tổn thương thần kinh ngoại vi

Phân loại BMI	Nhẹ		Trung bình		Nặng	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
Không thừa cân béo phì	31	45,6	45	44,6	2	20
Thừa cân, béo phì	34	54,4	56	55,4	8	80
Tổng	68	100	101	100	10	100

Nhận xét: Tổn thương mức độ nặng ở nhóm thừa cân béo phì cao gấp 3,2 lần so với nhóm không thừa cân béo phì có ý nghĩa thống kê với $p = 0,018$ (OR = 3,2, 95% CI: 0,92 - 6,53). Tuy nhiên, ở nhóm tổn thương trung bình và nhẹ thì không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

4. Bàn luận

Trong nghiên cứu của chúng tôi, việc kiểm soát đường huyết chưa tốt biểu hiện bằng HbA1c cao dẫn đến tổn thương sợi nhỏ cao gấp 1,9 lần nhóm kiểm soát đường huyết tốt với $p < 0,05$ (95% CI = 1,04 - 3,47). Không thấy mối liên quan có ý nghĩa giữa việc kiểm soát đường huyết đến tổn thương sợi lớn và sợi hỗn hợp. Lương Thanh Điền (2011) [1] cho rằng khi việc kiểm soát HbA1c không tốt ($\text{HbA1c} > 7\%$) thì nguy cơ tổn thương sợi nhỏ cao gấp 3,7 lần so với nhóm kiểm soát được chỉ số HbA1c $< 7\%$. Tác giả cũng cho thấy tổn thương sợi lớn nguy cơ cao gấp 2,4 lần ở nhóm không kiểm soát tốt chỉ số HbA1c. Thomson FJ và cộng sự (1993) [5] nghiên cứu trên nhóm biến chứng thần kinh ngoại vi trên bệnh nhân ĐTĐ týp 2 ở người cao tuổi cho thấy ở nhóm không kiểm soát tốt chỉ số HbA1c thì nguy cơ tổn thương sợi lớn hay sợi nhỏ đều cao gấp 4,9 lần so với nhóm kiểm soát tốt chỉ số HbA1c. Trong nghiên cứu này tác giả còn nhận thấy tổn thương thần kinh ngoại vi mức độ nặng càng tăng cao ở những bệnh nhân có chỉ số HbA1c tăng. Đặc biệt là tổn thương mức độ nặng về thần kinh ngoại vi khi chỉ số HbA1c > 9 trong thời gian dài [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi biến chứng thần kinh ngoại vi ở mức độ nặng là chủ yếu trong nhóm

HbA1c $\geq 9\%$ ($p < 0,05$). Tổn thương mức độ nặng ở nhóm chưa kiểm soát tốt chỉ số HbA1c cao gấp 8,4 lần so với nhóm kiểm soát đường huyết tốt với $p < 0,05$. Tổn thương mức độ trung bình ở nhóm chưa kiểm soát tốt chỉ số HbA1c cao gấp 3,5 lần so với nhóm kiểm soát tốt HbA1c với $p < 0,05$. Kết quả của chúng tôi cũng giống nhận định của nhiều tác giả trong và ngoài nước khác [3], [7], [11]. Nhiều nghiên cứu đã xác định vai trò của kiểm soát đường huyết chặt chẽ tới việc giảm các biến chứng liên quan tới ĐTĐ týp 2, cụ thể là việc kiểm soát đường huyết và chỉ số HbA1c tốt giúp làm giảm 60 ÷ 69% nguy cơ có biến chứng thần kinh trong 6,5 năm [5], [8]. Tuy nhiên, những lợi ích liên quan đến việc giảm biến chứng thần kinh cũng như các biến chứng khác ở nhóm kiểm soát tốt chỉ số này vẫn tiếp tục được hưởng lợi 8 năm sau [7]. Kết quả từ nghiên cứu Simmons Z, Feldman EL (2002) cho thấy, tăng mỗi 1% HbA1c làm chậm tốc độ dẫn truyền thần kinh lên 1,3m/s trong 8 năm [9]. Những nghiên cứu gần đây về ảnh hưởng thay đổi lối sống (bao gồm chế độ ăn và tập thể dục) trên những bệnh nhân rối loạn dung nạp glucose có triệu chứng đau do thần kinh cho thấy kiểm soát đường huyết và chỉ số HbA1c chặt chẽ có thể cải thiện triệu chứng thần kinh [10], [11]. Đánh giá về mối liên quan giữa chỉ số khối cơ thể trong nghiên cứu chúng tôi không thấy mối liên quan BMI đến tổn thương sợi nhỏ, sợi lớn và sợi hỗn hợp. Kết quả này phù hợp nghiên cứu Nguyễn Thanh Hương cho thấy không có sự khác biệt giữa nhóm có biến chứng thần kinh ngoại vi và tình trạng thừa cân. Ở nghiên cứu Zhou L cho thấy thừa cân, béo phì liên quan tổn thương sợi nhỏ với OR = 1,93,

$p=0,004$ [11]. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu cho thấy việc thừa cân béo phì là yếu tố nguy cơ tổn thương thần kinh ngoại vi nặng hơn so với nhóm bệnh nhân không thừa cân béo phì [1], [3], [6]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy nhóm thừa cân béo phì tổn thương thần kinh ngoại vi mức độ nặng cao gấp 3,2 lần so với nhóm không thừa cân.

5. Kết luận

Việc chỉ số HbA1c không được kiểm soát tốt gây tổn thương thần kinh sợi nhỏ gấp 1,9 lần và tổn thương mức độ nặng cao gấp 8,4 lần so với nhóm kiểm soát tốt HbA1c. Người thừa cân béo phì có nguy cơ tổn thương thần kinh mức độ nặng cao gấp 3,2 lần so với nhóm chỉ số BMI bình thường.

Tài liệu tham khảo

1. Lương Thanh Điền (2011) *Đặc điểm lâm sàng bệnh lý thần kinh ngoại biên trên bệnh nhân ĐTĐ týp 2 tại Bệnh viện Đa khoa Cần Thơ*. Tạp chí Y học thực hành (372) - số 3/2007.
2. Nguyễn Thanh Hương (2009) *Bước đầu đánh giá tính giá trị và độ tin cậy của bộ công cụ đo lường chất lượng cuộc sống người cao tuổi ở Việt Nam*. Tạp chí Y học thực hành (675) - số 9/2009.
3. Nguyễn quốc Anh (2012) *Tỷ lệ biến chứng thần kinh ngoại vi ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Bạch Mai*. Tạp chí Y học Việt nam (213) - số 2 /2011.
4. World Health Organization (2006) *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia*. Report of a WHO/IDF consultation:1-4.
5. Thomson FJ, Masson EA, Bouton AJ (1993) *The clinical diagnosis of sensory neuropathy in elderly people*. Diabet- Med 10(9): 843-846.
6. Boulton AJM, Gries FA, Jervell JA (1998) *Guide-lines for the diagnosis and outpatient management diabetic peripheral neuropathy*. Diabet Med 15: 508-514.
7. Martin CL, Albers J, herman WH (2006) *Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion*. Diabetes care 29(2): 34.
8. Solomon Tesfaye (2007) *Clinical management diabetic neuropathy. Chapt 14: Clinical fearture of diabetic polyneuropathy*. Humana press.
9. Simmons Z, Feldman EL (2002) *Update on diabetic neuropathy*. Current opinion in neurology 15: 595-603.
10. Ellenberg M (1983) *Diabetic neuropathy*. Diabetes mellitus: 61-72; 777-800.
11. [Zhou L, Li J, Ontaneda D, Sperling J](#) (2011) *Metabolic syndrome in small fiber sensory neuropathy*. [J Clin Neuromuscul Dis](#) 12(4): 235-243.