

**ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

CHÂU MỸ CHI

**NGHIÊN CỨU SỰ LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ
ENZYME MYELOPEROXIDASE HUYẾT TƯƠNG VỚI BỀ DÀY
LỚP NỘI TRUNG MẠC ĐỘNG MẠCH CẢNH VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ
NGUY CƠ TIM MẠCH Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÝP 2**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2016

176TR, 15BIA

CHÂU MỸ CHI

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2016

**ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

CHÂU MỸ CHI

**NGHIÊN CỨU SỰ LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ
ENZYME MYELOPEROXIDASE HUYẾT TƯƠNG VỚI BỀ DÀY
LỚP NỘI TRUNG MẠC ĐỘNG MẠCH CẢNH VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ
NGUY CƠ TIM MẠCH Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2**

Chuyên ngành: NỘI TIẾT

Mã số : 62 72 01 45

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. GS.TS. NGUYỄN HẢI THỦY**
- 2. PGS.TS. ĐÀO THỊ DỪA**

HUẾ - 2016

Lời Cảm Ơn

Để có được thành quả ngày hôm nay, tôi đã nhận được nhiều sự quan tâm giúp đỡ của cơ quan, quý Thầy Cô, gia đình và bạn bè.

Lời đầu tiên, tôi xin trân trọng gửi lời cảm ơn chân thành đến Ban giám đốc Đại học Huế, Ban giám hiệu Trường Đại học Y Dược Huế, Ban giám đốc Bệnh viện Trung ương Huế, Ban giám đốc Bệnh viện Đa khoa Trung tâm Tiền Giang, Ban Chủ nhiệm cùng các Thầy, Cô, Anh, Chị đồng nghiệp trong Bộ môn Nội- Trường Đại học Y Dược Huế đã tạo mọi điều kiện thuận lợi và hỗ trợ tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Đặc biệt tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc đến GS.TS Nguyễn Hải Thủy, PGS.TS Đào Thị Dừa là những người Thầy đã tận tình giảng dạy, dìu dắt, giúp đỡ, khích lệ tôi trong quá trình học tập, làm việc và nghiên cứu. Các Thầy đã dành nhiều thời gian, trí tuệ trực tiếp hướng dẫn tôi thực hiện và hoàn thành luận án này.

Tôi cũng xin chân thành cảm ơn ThS Lê Thị Phương Anh, ThS Lê Thị Diệu Phương và nhân viên khoa Hóa Sinh đã tận tình giúp đỡ và thực hiện xét nghiệm nghiên cứu.

Tôi cảm ơn chân thành đến những bệnh nhân, những người đã đồng ý tham gia công trình nghiên cứu này.

Cuối cùng, bằng những tình cảm thân thương nhất xin dành cho Ba, Mẹ, Ông, các Con và những người thân trong gia đình đã cho tôi điểm tựa và nguồn động viên tinh thần quý giá nhất.

Một lần nữa xin trân trọng và tri ân đến tất cả mọi người.

Huế, 2015
Châu Mỹ Chi

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan rằng: Đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu, kết quả trong luận án này là trung thực và chưa từng có ai công bố trong bất kỳ một công trình nghiên cứu nào khác trước đây.

Ký tên

Châu Mỹ Chi

MỤC LỤC

Trang

Trang phụ bìa	
Lời cam đoan	
Mục lục	
Chữ viết tắt	
Danh mục các bảng	
Danh mục các biểu đồ, sơ đồ, đồ thị	
Danh mục các hình	
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	4
1.1. Bệnh mạch máu lớn ở đái tháo đường týp 2.....	4
1.2. Yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2.....	9
1.3. Enzyme myeloperoxidase	19
1.4. Các phương tiện thăm dò tổn thương xơ vữa động mạch cảnh	32
1.5. Các nghiên cứu về myeloperoxidase liên quan đến đề tài	38
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	42
2.1. Đối tượng nghiên cứu	42
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	43
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	59
3.1. Một số yếu tố nguy cơ truyền thống của đối tượng nghiên cứu	59
3.2. Một số yếu tố nguy cơ không truyền thống của đối tượng nghiên cứu.....	63
3.3. Điện tim và siêu âm tim	68
3.4. Nồng độ myeloperoxidase (MPO) huyết tương của đối tượng nghiên cứu..	70
3.5. Sự liên quan giữa mpo với các yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường	73
3.6. Mối tương quan giữa mpo với một số yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân đái tháo đường	78

Chương 4. BÀN LUẬN	89
4.1. Các yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống của đối tượng nghiên cứu.....	89
4.2. Các yếu tố nguy cơ tim mạch không truyền thống của đối tượng nghiên cứu	98
4.3. Điện tim và siêu âm tim	105
4.4. Nồng độ enzyme mpo ở đối tượng nghiên cứu.....	108
4.5. Sự liên quan giữa nồng độ mpo huyết tương với các yếu tố nguy cơ tim mạch	112
4.6. Sự tương quan giữa MPO và các yếu tố nguy cơ	121
KẾT LUẬN	126
KIẾN NGHỊ	128
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

CHỮ VIẾT TẮT

- AGEs : Advanced glycation end products
(Các sản phẩm cuối của đường hóa bậc cao)
- BMI : Body Mass Index
(Chỉ số khối cơ thể).
- CTA : Computed Tomographic Angiography
(Chụp mạch cắt lớp vi tính)
- DSA : Digital subtraction angiography
(Chụp mạch máu số hóa xóa nền)
- ĐMV : Động mạch vành
- ĐTB : Đại thực bào
- ĐTD : Đái tháo đường.
- EF : Ejection fraction
(Phân suất tổng máu)
- eNOS : Endothelial nitric oxide synthase
(Enzyme tổng hợp nitric oxide nội mạc)
- HDL-C : High density lipoprotein cholesterol
(Cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao)
- hs-CRP : High-sensitivity C-reactive protein
(Protein phản ứng C độ nhạy cao)
- LDL-C : Low density lipoprotein cholesterol
(Cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp)
- LDLoxh : LDL oxy hóa
- IMT : Intima-media thickness
(Bề dày lớp nội trung mạc).

- LVMI : Left Ventricular Mass Index
(Chỉ số khối cơ thất trái)
- MACE : Major adverse cardiovascular event
(Biến cố tim mạch bất lợi chính)
- MPO : Myeloperoxidase
- MRA : Magnetic Resonance Angiography
(Chụp mạch cộng hưởng từ)
- NMCT : Nhồi máu cơ tim
- NO : Nitric oxide
- NOS : Nitric oxide synthase
(Enzyme tổng hợp nitric oxide)
- PAI-1 : Plasminogen activator inhibitor-1
(Chất ức chế hoạt hóa plasminogen 1)
- RLCNNM : Rối loạn chức năng nội mạc
- RLDN : Rối loạn dung nạp
- RLLP : Rối loạn lipid
- ROS : Reactive oxygen species
(Các mẫu oxy phản ứng)
- TC : Total cholesterol
(Cholesterol toàn phần)
- TG : Triglycerid
- THA : Tăng huyết áp
- TMCT : Thiếu máu cơ tim
- VB : Vòng bụng
- WHO : World Health Organization
(Tổ chức Y tế Thế giới)
- XVĐM : Xơ vữa động mạch.
- YTNC : Yếu tố nguy cơ

DANH MỤC CÁC BẢNG

Trang

Bảng 2.1. Phân độ béo phì áp dụng cho người Châu Á- Thái Bình Dương	48
Bảng 3.1. Phân bố tỷ lệ tuổi và giới của đối tượng nghiên cứu.....	59
Bảng 3.2. Phân bố tình trạng THA ở nhóm bệnh	60
Bảng 3.3. Đặc điểm chung về lipid máu ở nhóm bệnh.....	61
Bảng 3.4. Tỷ lệ rối loạn lipid máu ở nhóm bệnh	61
Bảng 3.5. Tỷ lệ kiểm soát lipid máu theo mục tiêu ở nhóm bệnh	62
Bảng 3.6. Các chỉ số sinh xơ vữa ở nhóm bệnh.....	62
Bảng 3.7. Các chỉ số sinh xơ vữa nguy cơ ở nhóm bệnh.....	63
Bảng 3.8. Đặc điểm BMI nhóm bệnh	63
Bảng 3.9. Tỷ lệ béo phì dạng nam ở nhóm bệnh	64
Bảng 3.10. Đặc điểm glucose đói và HbA1C ở nhóm bệnh.....	64
Bảng 3.11. Đặc điểm về CRP ở nhóm bệnh	65
Bảng 3.12. Đặc điểm về Fibrinogen huyết tương ở nhóm bệnh	65
Bảng 3.13. Đặc điểm về bạch cầu nhóm bệnh.....	66
Bảng 3.14. Đặc điểm về bề dày động mạch cảnh (IMT) nhóm bệnh.....	66
Bảng 3.15. Tỷ lệ xơ vữa động mạch cảnh ở nhóm bệnh	67
Bảng 3.16. Đặc điểm về QTc ở điện tim ở nhóm bệnh	68
Bảng 3.17. Đặc điểm về chỉ số Sokolow-Lyon ở điện tim nhóm bệnh.....	68
Bảng 3.18. Đặc điểm về thiếu máu cơ tim trên điện tim ở nhóm bệnh	69
Bảng 3.19. Đặc điểm về chỉ số khối cơ thất trái (LVMI) ở nhóm bệnh.....	69
Bảng 3.20. Đặc điểm về EF ở nhóm bệnh	70
Bảng 3.21. Nồng độ MPO của nhóm chứng.....	70
Bảng 3.22. Nồng độ MPO của nhóm bệnh	71
Bảng 3.23. Tỷ lệ tăng $MPO \geq \bar{X} \pm 2SD$ của nhóm bệnh và nhóm chứng	72

Bảng 3.24. Liên quan giữa MPO với tuổi, thời gian phát hiện bệnh và THA ở nhóm bệnh.....	73
Bảng 3.25. Liên quan MPO với lipid máu và các chỉ số lipid ở nhóm bệnh..	74
Bảng 3.26. Liên quan giữa MPO với vòng bụng và chỉ số khối cơ thể.....	75
Bảng 3.27. Liên quan MPO với đường huyết.....	75
Bảng 3.28. Liên quan MPO với các yếu tố viêm.....	76
Bảng 3.29. Liên quan giữa MPO với $IMT < 0,9$ và $IMT \geq 0,9mm$	76
Bảng 3.30. Liên quan giữa MPO với mảng xơ vữa.....	77
Bảng 3.31. Liên quan MPO với bất thường trên điện tim	77
Bảng 3.32. Liên quan giữa MPO với EF và LVMI trên siêu âm tim	78
Bảng 3.33. Tương quan giữa MPO với một số yếu tố nguy cơ truyền thống....	78
Bảng 3.34. Tương quan giữa MPO với một số yếu tố nguy cơ không truyền thống.....	79
Bảng 3.35. Tương quan giữa MPO với biến chứng tim	81
Bảng 3.36. Tương quan hồi quy tuyến tính đa biến giữa MPO với các YTNC ..	82
Bảng 3.37. Diện tích dưới đường cong ROC giữa MPO với vòng bụng tương ứng với $MPO \geq 330pmol/l$	83
Bảng 3.38. Diện tích dưới đường cong ROC giữa MPO với BMI tương ứng với $MPO \geq 330pmol/l$	84
Bảng 3.39. Diện tích dưới đường cong ROC giữa MPO với IMT tương ứng với $MPO \geq 330pmol/l$	85
Bảng 3.40. Diện tích dưới đường cong ROC giữa MPO với QTc tương ứng với $MPO \geq 330pmol/l$	86
Bảng 3.41. Chỉ số nguy cơ giữa MPO với IMT	87
Bảng 3.42. Chỉ số nguy cơ giữa MPO với một số yếu tố	88

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ, SƠ ĐỒ

Trang

Biểu đồ

Biểu đồ 3.1. Thời gian phát hiện bệnh đái tháo đường theo các nhóm.	60
Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh ở nhóm bệnh	67
Biểu đồ 3.3. So sánh nồng độ MPO của nhóm bệnh và nhóm chứng	71
Biểu đồ 3.4. Tương quan giữa MPO và vòng bụng	79
Biểu đồ 3.5. Tương quan giữa MPO và BMI.....	80
Biểu đồ 3.6. Tương quan giữa MPO và IMT	80
Biểu đồ 3.7. Tương quan giữa MPO và mảng xơ vữa	81
Biểu đồ 3.8. Tương quan giữa MPO và QTc	82
Biểu đồ 3.9. Đường cong ROC giữa MPO với vòng bụng.....	83
Biểu đồ 3.10. Đường cong ROC giữa MPO với BMI	84
Biểu đồ 3.11. Đường cong ROC giữa MPO với IMT	85
Biểu đồ 3.12. Đường cong ROC giữa MPO với QTc.....	86
Biểu đồ 3.13. Đường cong ROC giữa MPO với IMT, VB, BMI và QTc	87

Sơ đồ

Sơ đồ 1.1. Cơ chế gây xơ vữa động mạch của LDL nhỏ, đậm đặc	11
Sơ đồ 1.2. Tác động của tăng đường huyết và kháng insulin lên tạo NO	14
Sơ đồ 1.3. Tác động giữa viêm, kháng insulin và xơ vữa động mạch.....	16
Sơ đồ 2.1. Các bước tiến hành nghiên cứu	57

DANH MỤC CÁC HÌNH

	<i>Trang</i>
Hình 1.1. Cấu trúc enzyme myeloperoxidase	20
Hình 1.2. Phản ứng tạo ra hypochlorite	20
Hình 1.3. Tiến trình xơ vữa động mạch liên quan MPO	23
Hình 1.4. Tác động của HOCl lên tháo cặp NOS để tạo gốc tự do superoxide	27
Hình 1.5. Tác dụng bất lợi của myeloperoxidase	28
Hình 1.6. Cơ chế của MPO trong xơ vữa động mạch.....	29
Hình 1.7. Cơ chế MPO tương tác với gốc tự do chọn lọc ảnh hưởng bất lợi trong lớp nội mạc	31
Hình 1.8. Bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh chung bên trái dày 2,8mm	32
Hình 1.9. Hình ảnh mảng xơ vữa đồng nhất.....	33
Hình 1.10. Các lớp của thành động mạch trong qua IVUS	34
Hình 1.11. Chụp MRA của động mạch cảnh trong	35
Hình 1.12. Hình chụp CTA động mạch cảnh	36
Hình 1.13. Chụp DSA động mạch cảnh trong	37
Hình 2.1. Vị trí đặt đầu dò đo IMT động mạch cảnh.....	49
Hình 2.2. Cách đo bề dày lớp nội trung mạc (IMT).....	51

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU

Đái tháo đường là một bệnh lý nội tiết chuyển hóa phổ biến, ngày càng có xu hướng gia tăng trên khắp thế giới cũng như ở nước ta và đang trở thành một thách thức chính trong Thế kỷ XXI [4], [42], [171]. Đây là một nhóm bệnh chuyển hóa với đặc trưng là tăng glucose máu do thiếu hụt tương đối hay tuyệt đối về tiết và hay là tác dụng của insulin trên tế bào đích.

Khi nói đến bệnh đái tháo đường nhất là đái tháo đường týp 2 người ta thường liên tưởng đến biến chứng tim mạch trong đó là tổn thương mạch máu lớn thường gặp như bệnh lý mạch máu não, động mạch vành và động mạch hai chi dưới. Biến chứng mạch máu lớn trong đái tháo đường thực chất là một thể xơ vữa động mạch vì đái tháo đường liên quan tới rối loạn chuyển hóa bao gồm tăng glucose máu, tăng huyết áp, rối loạn lipid và đề kháng insulin [86]. Xơ vữa động mạch ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 xảy ra sớm hơn, nặng hơn, lan rộng hơn so với người không bị bệnh đái tháo đường và ảnh hưởng không những đến các động mạch gần mà còn ở vị trí xa gốc. Các biến chứng mạch máu lớn làm tăng nguy cơ tai biến mạch máu não cao gấp 2 – 4 lần ở người đái tháo đường so với người không bị đái tháo đường [45]. Biến cố mạch vành là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong trên bệnh nhân đái tháo đường (hơn 65%) và tổn thương động mạch hai chi dưới đã và đang trở thành nguyên nhân chính gây cắt cụt chi ở bệnh nhân đái tháo đường [36].

Bên cạnh các yếu tố nguy cơ truyền thống gây xơ vữa động mạch như béo phì, tăng huyết áp, tăng glucose máu mạn tính, rối loạn lipid máu... đã gây những bất thường ở thành mạch, rối loạn chức năng nội mạc mạch máu, tăng ngưng tập tiểu cầu và tăng đông máu dẫn đến nguy cơ tổn thương mạch máu lớn. Gần đây vai trò của các yếu tố nguy cơ không truyền thống đã được

đề cập như chất ức chế hoạt hóa plasminogen-1, protein phản ứng C, microalbumin niệu...[86] và nhất là myeloperoxidase được nghiên cứu ghi nhận có liên quan đến xơ vữa động mạch ở những đối tượng có nguy cơ cao trong đó có bệnh đái tháo đường [106].

Viêm và stress oxy hóa đóng vai trò quan trọng trong tiến trình xơ vữa động mạch [88]. Myeloperoxidase là enzyme được tiết ra từ bạch cầu, hoạt động như yếu tố viêm và stress oxy hóa. Myeloperoxidase có vai trò quan trọng trong tiến triển xơ vữa động mạch. Cơ chế gây xơ vữa động mạch của myeloperoxidase thể hiện bằng nhiều con đường bao gồm myeloperoxidase hoạt động như chất xúc tác làm tăng LDL oxy hóa, kết quả làm tăng thu nhận LDL vào lớp nội mạc, góp phần hình thành và phát triển tế bào bọt, hình thành mảng bám; làm rối loạn chức năng bảo vệ nội mạc của HDL đưa đến rối loạn chức năng nội mạc; Myeloperoxidase trực tiếp quét dọn nitric oxide, hạn chế sinh khả dụng của NO dẫn đến co mạch và thúc đẩy tổn thương nội mạc mạch. Rối loạn chức năng nội mạc phát triển sớm trong giai đoạn sớm của đái tháo đường trước khi biểu hiện lâm sàng bằng xơ vữa động mạch. Giảm nitric oxide và tăng stress oxy hóa là những yếu tố quan trọng trong sinh bệnh học của biến chứng đái tháo đường. Các mẫu oxy hóa phản ứng đóng vai trò quan trọng trong rối loạn chức năng nội mạc qua trung gian tăng đường huyết và biến chứng mạch máu. Myeloperoxidase là dấu chỉ điểm cho rối loạn chức năng nội mạc và là chất tạo ra các mẫu oxy hóa phản ứng tăng trong đái tháo đường. Nồng độ myeloperoxidase tăng ở bệnh nhân đái tháo đường tít 2 đã được ghi nhận.

Biến chứng tim mạch là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở người bị đái tháo đường. Vì vậy việc nghiên cứu các yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường luôn thu hút được sự quan tâm của các nhà chuyên môn. Do đó làm thế nào để phát hiện sớm và điều chỉnh kịp thời các yếu tố nguy cơ

tim mạch là điều rất quan trọng vì nó giúp người bệnh nâng cao chất lượng cuộc sống và kéo dài tuổi thọ.

Song song với việc phát hiện yếu tố nguy cơ, nhiều phương pháp để đánh giá xơ vữa động mạch giai đoạn sớm như đo độ dày lớp trung nội mạc ở động mạch cảnh qua siêu âm là phương pháp không xâm nhập, có độ nhạy cao cũng được ứng dụng trên lâm sàng. Chương trình giáo dục cholesterol quốc gia và Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ đã chấp thuận đo bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh để đánh giá nguy cơ tim mạch [45].

Liên quan giữa nồng độ myeloperoxidase huyết tương và bất thường cấu trúc nội mạc mạch máu ngoại biên ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 tại Việt Nam chưa thấy đề cập. Xuất phát lý do trên chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này.

2. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

2.1. Xác định một số yếu tố nguy cơ tim mạch, bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh và nồng độ myeloperoxidase huyết tương trên bệnh nhân đái tháo đường týp 2.

2.2. Đánh giá mối liên quan và tương quan giữa nồng độ myeloperoxidase huyết tương với bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh và một số yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống (tuổi, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu) và không truyền thống (HbA1C, CRP, fibrinogen huyết tương, bạch cầu..) trên những bệnh nhân đái tháo đường týp 2 này.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. BỆNH MẠCH MÁU LỚN Ở ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2

1.1.1. Dịch tễ học đái tháo đường typ 2 và biến chứng tim mạch

Đái tháo đường (ĐTĐ) typ 2 là một bệnh rối loạn chuyển hóa với đặc trưng bởi tăng glucose máu mãn tính, đề kháng insulin và thiếu insulin ở nhiều mức độ khác nhau. ĐTĐ typ 2 thường không được chẩn đoán nhiều năm trước đó do biểu hiện lâm sàng kín đáo. Tuy nhiên ngay trong giai đoạn thâm lạng này bệnh đã có nguy cơ biến chứng mạch máu.

ĐTĐ typ 2 chiếm trên 90% các trường hợp ĐTĐ [42], đang ngày càng gia tăng trên toàn thế giới trong đó có Việt Nam và đang trở thành một thách thức của y học. Theo Tổ chức Y tế Thế giới năm 2000 có khoảng 157,3 triệu người mắc bệnh ĐTĐ và dự báo đến năm 2025 con số này sẽ là 300 triệu người [4]. Theo Liên đoàn ĐTĐ Quốc tế năm 2011 có khoảng 366 triệu người mắc bệnh ĐTĐ và ước đoán đến năm 2030 số người mắc bệnh ĐTĐ là 552 triệu, riêng ở Việt Nam năm 2011 có 1,7 triệu người mắc bệnh ĐTĐ thì đến năm 2030 sẽ lên đến 3,1 triệu người lớn tuổi từ 20-79 mắc bệnh ĐTĐ [171]. ĐTĐ châu Á chiếm hơn 60% và Việt Nam là một trong 10 quốc gia có số người mắc bệnh ĐTĐ cao nhất ở Châu Á [65].

Khi nói đến ĐTĐ typ 2 người ta thường liên tưởng đến biến chứng tim mạch [49]. Biến chứng tim mạch là nguyên nhân chính gây tử vong, tàn phế và tốn kém nhất trong chi phí trực tiếp và gián tiếp ở bệnh nhân ĐTĐ. Nguyên nhân tử vong ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 do chứng mạch máu lớn chiếm 75% [138]. Theo Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ “ĐTĐ được xem tương đương như một bệnh mạch vành” [104]. Trong nghiên cứu East-West Study ở Phần Lan kéo dài 7 năm cho thấy tỉ lệ nhồi máu cơ tim gấp 6 lần ở

bệnh nhân ĐTĐ so với không ĐTĐ. Một nghiên cứu đoàn hệ theo dõi 18 năm ghi nhận bệnh nhân ĐTĐ không có thiếu máu cơ tim trước đó có nguy cơ tử vong do bệnh lý tim mạch cao hoặc nguy cơ cao hơn ở bệnh nhân không có ĐTĐ mà có nguy cơ thiếu máu cơ tim trước đó [42].

1.1.2. Cơ chế bệnh mạch máu lớn ở bệnh nhân đái tháo đường

Biến chứng mạch máu lớn trong ĐTĐ thực chất là một thể xơ vữa động mạch (XVĐM) vì ĐTĐ có liên quan tới rối loạn chuyển hóa bao gồm tăng glucose máu, tăng huyết áp, rối loạn lipid và đề kháng insulin. Biến chứng mạch máu lớn như nhồi máu cơ tim, đột quỵ thường xảy ra đột ngột nhưng XVĐM đã hiện diện trong thời gian dài và không có triệu chứng.

Sự tiến triển của XVĐM ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có một số đặc điểm như bất thường về chức năng nội mạc mạch máu xuất hiện sớm, tăng hoạt động của tiểu cầu, thúc đẩy tăng sinh tế bào cơ trơn và cơ chất sau khi động mạch bị tổn thương, khuynh hướng tái tạo mạch máu bất lợi, tổn thương sự thoái biến fibrin với khuynh hướng tạo huyết khối và phản ứng viêm.

1.1.2.1. Rối loạn chức năng nội mạc mạch máu

Rối loạn chức năng nội mạc (RLCNNM) là dấu hiệu sớm của tổn thương XVĐM và xảy ra rất sớm ngay từ giai đoạn tiền ĐTĐ ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có lẽ liên quan đến tăng glucose máu, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu và đề kháng insulin. Vì thế RLCNNM là dấu chỉ điểm sớm của biến chứng vi mạch và mạch máu lớn của ĐTĐ týp 2 [36].

Tế bào nội mạc sản xuất nhiều chất trung gian hóa học trong đó có nitric oxide (NO) là chất giãn mạch phụ thuộc nội mạc có vai trò điều hòa trương lực mạch máu. Về phương diện sinh học, RLCNNM ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 rất đa dạng liên quan đến NO như giảm sản xuất NO, NO bị bất hoạt bởi các mẫu oxy phản ứng (reactive oxygen species- ROS), rối loạn sự sao chép NO. Tăng glucose máu làm hoạt hóa protein kinase C thông qua tăng stress oxy

hóa, sản xuất chất diacylglycerol hoặc các sản phẩm cuối của sự đường hóa bậc cao (AGEs- advanced glycation end products) [66], [163]. Con đường chuyển hóa protein kinase C được đặc trưng và liên quan với một vài bất thường chức năng tế bào, bao gồm gia tăng co mạch và RLCNNM qua trung gian endothelin 1, angiotensin II, enzyme NO synthase nội mạc (endothelial nitric oxide synthase-eNOS) [36].

RLCNNM còn liên quan đến các cytokin viêm. Một số nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa nồng độ các cytokin như chất interleukine-6 (IL-6) và CRP với sự phát triển ĐTD týp 2 và béo phì dạng nam [36], [88].

1.1.2.2. Tăng hoạt tính tiểu cầu

Chức năng tiểu cầu ở bệnh nhân ĐTD bất thường như tăng dính, quá nhạy cảm với các chất tiền kết dính, tăng prostaglandin và thromboxan A₂, đời sống tiểu cầu giảm [11]. Tiểu cầu thường có kích thước lớn hơn, có số lượng thụ thể glycoprotein (GP)IIb/IIIa nhiều hơn và trên thực nghiệm ghi nhận sự ngưng tập sẵn sàng hơn so với người không ĐTD [36]. Các yếu tố này góp phần làm tăng hoạt tính tiểu cầu ở bệnh nhân ĐTD týp 2 [86].

Knobler và cộng sự ghi nhận kết dính và ngưng tập tiểu cầu tăng ở bệnh nhân ĐTD hơn không ĐTD. Sheachter và cộng sự chứng minh mức glucose huyết tương là yếu tố chủ yếu tiên đoán huyết khối phụ thuộc tiểu cầu. Nồng độ glucose, apolipoprotein B và magnesium nội bào tương quan với huyết khối phụ thuộc tiểu cầu ở bệnh nhân có bệnh lý mạch vành ổn định [21].

Prostacyclin (PGI₂) và NO là 2 phân tử đặc trưng với thuộc tính chống ngưng tập tiểu cầu, được phóng thích từ nội mạc mạch máu và ức chế các tác dụng của một số tác nhân tiền ngưng tập. Sự suy giảm hoạt động chống ngưng tập của PGI₂ và NO đóng vai trò then chốt trong bệnh sinh của chức năng tiểu cầu ở ĐTD týp 2. Hơn nữa các chất tiền ngưng tập có dẫn chất từ tiểu cầu bị điều hòa ngược ở bệnh nhân ĐTD týp 2 và kháng insulin làm

bệnh nhân ĐTD týp 2 có khuynh hướng có huyết khối qua trung gian tiểu cầu [36]. Gorudko và cộng sự cho thấy MPO tác động gián tiếp làm tăng hoạt động của tiểu cầu [91].

Do bất thường chức năng tiểu cầu nói trên, đã có nhiều nghiên cứu cho thấy việc sử dụng thuốc chống ngưng tập, các dẫn chất thienopyridin và ức chế thụ thể GPIIb/IIIa có lợi là cải thiện biến cố tim mạch. Điều chỉnh trực GPIIb/IIIa ở bệnh nhân ĐTD týp 2 có hội chứng mạch vành cấp và/ hoặc là can thiệp mạch vành qua da đã làm cải thiện dự hậu cho bệnh nhân ĐTD [36].

1.1.2.3. Tăng sinh tế bào và lắng đọng cơ chất nội mạc mạch máu

Bệnh nhân ĐTD týp 2 có tỉ lệ tái hẹp cao hơn bệnh nhân không ĐTD sau khi can thiệp động mạch vành qua da đã được ghi nhận qua các nghiên cứu. Sự tái hẹp mạch máu sau khi nong bằng bóng là do sự tắc nghẽn mạch máu đột ngột, tái tạo động mạch bất lợi và tăng sinh tân tạo nội mạc động mạch.

Sự ra đời của giá đỡ (stent) đã cải thiện tỉ lệ thông mạch máu do làm giảm tần suất tái hẹp ở bệnh nhân ĐTD hoặc không ĐTD bằng cách loại trừ sự tắc nghẽn mạch máu đột ngột, tái tạo động mạch bất lợi sau khi can thiệp động mạch vành qua da [36]. Trong thử nghiệm Stent-PAMI, bệnh nhân ĐTD bị nhồi máu cơ tim cấp có đặt stent giảm đáng kể tỉ lệ phải tái tạo mạch máu và tỉ lệ các biến chứng tim mạch chính. Tuy nhiên, tỉ lệ tái hẹp nhóm ĐTD cao hơn nhóm không bị ĐTD [39].

Tái hẹp sau đặt stent còn liên quan tăng sinh tân tạo nội mạc mạch. Cả insulin lẫn glucose đều liên quan đến tăng sinh tân tạo nội mạc mạch ở ĐTD týp 2. Tăng glucose máu tác động đến các yếu tố tăng trưởng như yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi và yếu tố tăng trưởng chuyên dạng alpha. Tăng glucose máu làm tăng sự tổng hợp các thành phần chất nền, giảm sản xuất chất heparin sulfate dẫn đến giảm ức chế tăng sinh tế bào. Tăng glucose tạo nhiều chất AGEs, chất gây tăng sinh tế bào và tuyển mộ tế bào viêm. Biến đổi

chất AGEs và thụ thể của chúng làm giảm đáng kể tăng sinh tân tạo nội mạc mạch trong nghiên cứu tái hẹp mạch ở chuột Zucker đề kháng insulin.

Mặc dù vai trò sinh học của insulin chưa rõ, kháng insulin thường phối hợp với tái hẹp mạch máu. Một nghiên cứu gần đây ghi nhận đề kháng insulin gia tăng nguy cơ tái hẹp sau nong mạch vành qua da [36].

1.1.2.4. Tái tạo động mạch bất lợi

Bệnh nhân ĐTD thường biểu hiện sự tiến triển XVDM bao gồm khuynh hướng tái tạo mạch bất lợi trong những giai đoạn đầu của XVDM, thiếu sự hình thành tuần hoàn phụ và tăng nguy cơ tắc nghẽn mạch muộn sau khi nong vành bằng bóng.

Glagov và cộng sự ghi nhận hiện tượng giãn động mạch còn bù sớm hiện diện ở lớp nội mạc của giai đoạn đầu XVDM ở động mạch vành thân chính trái (left main trunk) của xác chết. Sự giãn mạch còn bù này lên đến 40%. Nhưng ở bệnh nhân ĐTD thay vì có sự đáp ứng giãn động mạch thích nghi thì lại có biểu hiện co thắt mạch làm cho lòng mạch có mảng vữa hẹp đáng kể. Vì vậy, động mạch vành của bệnh nhân ĐTD thường nhỏ hơn, chiều dài tổn thương dài hơn và bệnh lý có tính chất lan tỏa. Đây là nét đặc trưng về hình thái làm tăng tỉ lệ biến chứng sau can thiệp động mạch vành qua da [36].

Bệnh nhân ĐTD với bệnh lý động mạch điển hình này làm tỉ lệ tắc nghẽn động mạch muộn còn cao dù đã được nong vành bằng bóng. Van Belle ghi nhận nghẽn mạch máu muộn chiếm tỉ lệ 15% sau nong vành bằng bóng. Tái hẹp tắc nghẽn có nguy cơ tử vong tim mạch trong vòng 10 năm cao. Marso và cộng sự nghiên cứu 673 bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp đã được can thiệp tái thông động mạch vành qua da, trong có 119 bệnh nhân ĐTD, theo dõi trung bình là 3,4 năm thì bệnh nhân ĐTD có tái nhập viện, tái thông mạch máu nhiều hơn, tổn thương mảng xơ vữa lớn hơn, dài hơn và lòng mạch cũng hẹp hơn so với không có ĐTD [122].

1.2. YẾU TỐ NGUY CƠ TIM MẠCH Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÝP 2

Bệnh lý tim mạch là nguyên nhân chính gây tử vong ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2. Ngoài các yếu tố nguy cơ (YTNC) truyền thống thì bệnh nhân ĐTĐ týp 2 còn có các YTNC không truyền thống [131].

1.2.1. Các yếu tố nguy cơ truyền thống

1.2.1.1. Tăng huyết áp

ĐTĐ và tăng huyết áp (THA) là 2 bệnh lý bên ngoài có vẻ khác biệt nhưng thực tế thường xảy ra trên cùng bệnh nhân ĐTĐ, đặc biệt bệnh nhân ĐTĐ týp 2. THA trong ĐTĐ týp 2 thường là một trong những biểu hiện của hội chứng chuyển hóa, kháng insulin. Phối hợp THA và ĐTĐ làm gia tăng nguy cơ biến chứng và tử vong tim mạch ở bệnh nhân ĐTĐ [48]. Có ít nhất 88% bệnh nhân ĐTĐ có THA có điều trị hoặc không kiểm soát. THA không những có tần suất cao ở người ĐTĐ mà còn tiên đoán tiên triễn của ĐTĐ. Một khi THA được chẩn đoán, nguy cơ ĐTĐ trong 5 năm tiếp theo gấp 2,5 lần [42].

Nghiên cứu Whitehall ở Anh theo dõi trong 10 năm, nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch ở bệnh nhân ĐTĐ có THA nhiều hơn, tần suất THA ở ĐTĐ týp 2 tăng 2,5 lần so với người không ĐTĐ. THA nguyên phát phát triển thành ĐTĐ là do rối loạn thành phần tổ chức cơ vân (nhiều mỡ và giảm các sợi cơ cơ nhạy cảm chậm với insulin), giảm lưu lượng máu đến tổ chức cơ làm mạch máu phì đại, thưa thớt, co mạch và rối loạn đáp ứng điều hòa hậu thụ thể đối với insulin [36].

1.2.1.2. Rối loạn lipid máu

Rối loạn lipid (RLLP) máu là yếu tố quan trọng gây XVĐM ở bệnh nhân ĐTĐ nhất là ĐTĐ týp 2, liên quan đến thiếu insulin và hay là đề kháng insulin [35]. Tỷ lệ RLLP ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 cao gấp 2-3 lần so với người

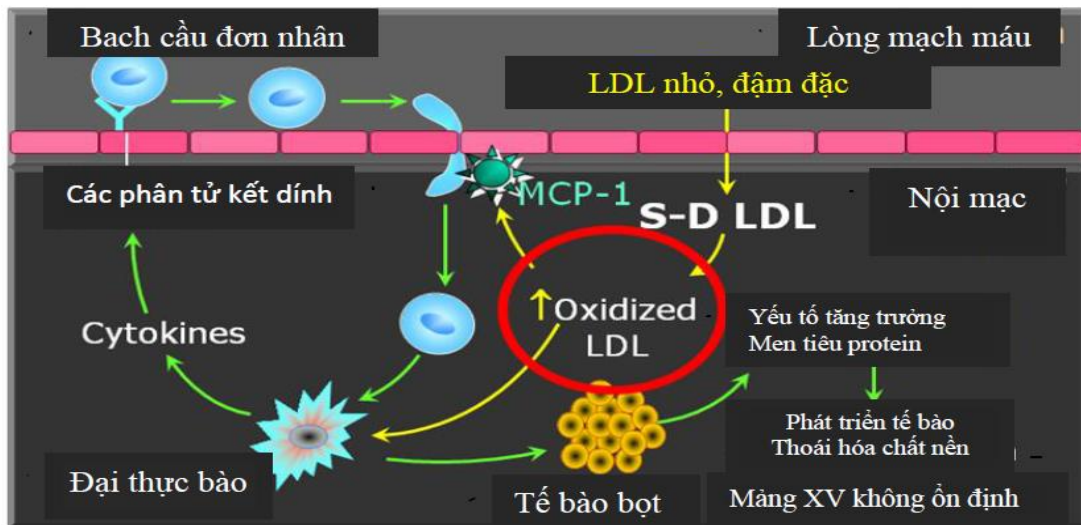
không bệnh ĐTĐ [5],[140]. RLLP hiện diện ngay cả khi có bất thường dung nạp glucose. Điều này nguy hiểm cho những đối tượng này là ở chỗ họ không biết mình bị mắc bệnh để đề phòng vì mức độ nguy cơ với tai biến tim mạch của họ không khác gì so với người mắc bệnh ĐTĐ tít 2 [5].

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh tỉ lệ nhồi máu cơ tim, cơn đau thắt ngực ở bệnh nhân ĐTĐ cao hơn bệnh nhân không ĐTĐ. Tỉ lệ này tăng song hành với tăng nồng độ lipid máu. Nghiên cứu UKDPS cho thấy ĐTĐ có tăng cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (low density lipoprotein cholesterol ; LDL-C), tăng triglycerid, giảm cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao (high density lipoprotein cholesterol ; HDL-C) trong máu. Những rối loạn này luôn kết hợp với tăng nguy cơ mắc bệnh mạch vành. Tiên lượng bệnh lý mạch vành được cải thiện đáng kể, thậm chí giảm cả tử vong do mạch vành nhờ điều chỉnh được các RLLP [5].

RLLP máu là YTNC ở bệnh nhân ĐTĐ thường có bất thường về chất lượng lipoprotein liên quan tới đề kháng insulin. RLLP ở bệnh nhân ĐTĐ có đặc trưng là tăng triglycerid và nồng độ HDL-C huyết tương thấp. Nồng độ LDL-C ở người kháng insulin không khác biệt với người còn nhạy insulin. Tuy nhiên có sự thay đổi chất lượng trong hạt LDL là hạt LDL nhỏ hơn dễ bị oxy hóa làm cho quá trình XVĐM sẽ mạnh hơn. LDL kích thước nhỏ, đậm đặc ngấm vào thành động mạch nhanh hơn và kết lại tới protein glycat hóa hơn so với các hạt LDL lớn hơn [96].

Đề kháng ở mô mỡ do tăng hoạt động hormon nhạy lipase và làm tăng tan vỡ triglycerid dự trữ. Các acid béo tự do giải phóng từ tế bào mỡ được vận chuyển tới gan để tổng hợp triglycerid và cholesterol lipoprotein tỷ trọng rất thấp (very low density lipoprotein cholesterol –VLDL). Sự gia tăng VLDL thay đổi từ HDL-C làm HDL-C trong huyết tương thấp. Nói cách khác acid béo tự do tăng có vai trò trong đề kháng insulin [57].

Hiện nay triglycerid ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 được quan tâm, bệnh tim thiếu máu liên quan triglycerid. Tăng triglycerid lúc đói liên quan đến tai biến mạch vành ở ĐTĐ tít 2 và nhóm có rối loạn dung nạp glucose [36].



Sơ đồ 1.1. Cơ chế gây xơ vữa động mạch của LDL nhỏ, đậm đặc [36]

1.2.1.3. Hút thuốc lá

Hút thuốc lá là yếu tố nguy cơ gây XVĐM có thể thay đổi được. Hút thuốc lá liên quan các yếu tố viêm, các dấu chỉ điểm làm giảm chức năng nội mạc, tăng stress oxy hóa. Hút thuốc lá còn làm tăng kết dính tiểu cầu, tăng độ nhớt và làm tăng đông. Người hút thuốc lá có đề kháng insulin cao hơn người không hút thuốc lá, nồng độ HbA1C cao và cung cấp oxy cho các mô thấp [165]. Bệnh nhân ĐTĐ có hút thuốc lá làm nguy cơ bệnh tim mạch, tử vong sớm tăng và tăng tỉ lệ biến chứng vi mạch trên ĐTĐ. Các phân tích gộp cho thấy hút thuốc lá làm tăng phát triển ĐTĐ tít 2, nguy cơ bị ĐTĐ lên đến 44%. Hút thuốc lá làm đề kháng insulin và đáp ứng tiết insulin không đầy đủ. Một nghiên cứu ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 mới chẩn đoán có hút thuốc lá khi ngưng hút thuốc lá trong 1 năm sẽ cải thiện các thông số chuyển hóa, giảm huyết áp và giảm albumin niệu [65].

1.2.2. Các yếu tố nguy cơ không truyền thống

1.2.2.1. Đề kháng insulin

Các nghiên cứu tiền cứu cho thấy tăng insulin máu là YTNC quan trọng trong bệnh thiếu máu cơ tim. Nghiên cứu Quebec Heart ở 1898 nam từ 45-76 tuổi, không có thiếu máu cơ tim, trong 5 năm theo dõi có 114 nam bị

thiếu máu cơ tim, nồng độ insulin tăng 18% so với chứng. Nghiên cứu Helsinki Policemen Study trên 970 cảnh sát nam theo dõi tử vong trong 22 năm cũng ghi nhận tăng insulin máu liên quan với tất cả nguyên nhân tăng tử vong tim mạch độc lập với các YTNC khác. Một phân tích gộp của Marja Pyorala và cộng sự các YTNC có trong thành phần trọng tâm của hội chứng kháng insulin ở 164 bệnh nhân nam có biến cố tim mạch và 70 nam bị đột quy. Kết quả cho thấy chỉ có yếu tố đề kháng insulin dự đoán nguy cơ đột quy và bệnh tim mạch độc lập với các YTNC khác. Nhìn chung, các nghiên cứu cho rằng thành phần của hội chứng có mặt trong nhiều năm trước khi khởi phát bệnh ĐTD týp 2 và "đồng hồ cho bệnh tim mạch bắt đầu hẹn giờ trước khi khởi phát ĐTD lâm sàng".

Cơ chế đề kháng insulin liên quan với các YTNC tim mạch khác biểu hiện trong hội chứng chuyển hóa như béo phì, THA, RLLP máu, bất thường tín hiệu insulin và tăng insulin máu. Đề kháng insulin là bất thường chủ yếu nối kết ĐTD týp 2 và bệnh tim mạch, nó liên kết gần với YTNC tim mạch truyền thống và cũng liên quan đáng kể với các YTNC không truyền thống.

Béo phì

Theo WHO (1998): “Béo phì hiện đang là một đại dịch tại các quốc gia đã phát triển và đang gia tăng nhanh chóng ở nhiều nước đang phát triển, đặc biệt là vùng Châu Á- Thái Bình Dương” [29]. Trong số những người trẻ ĐTD có khoảng 10,4% thừa cân và 79,4% béo phì [48].

Béo phì liên quan tới một loạt các YTNC của XVĐM và bệnh tim mạch gồm THA, đề kháng insulin, rối loạn dung nạp đường, cholesterol cao, tăng triglycerid, giảm HDL-C, tăng fibrinogen huyết tương, RLCNNM và viêm. Kết quả từ những nghiên cứu Framingham, Nurses’ Health Study và một số nghiên cứu khác cho thấy tương quan thuận giữa béo phì và bệnh mạch vành.

Tế bào mỡ có khả năng tổng hợp và tiết ra các chất như adiponectin, resistin, leptin, PAI-1, yếu tố hoại tử u alpha (Tumor necrosis factor- α , TNF- α) và interleukin-6 (IL-6) [32].

Adiponectin tham gia vào điều hòa tính nhạy cảm của insulin và quá trình oxy hóa lipid. Adiponectin liên có tác dụng chống XVĐM, chống viêm. Người béo phì thì adiponectin giảm, ngược lại khi giảm cân thì nồng độ adiponectin tăng [32]. Resistin là một protein có liên quan đến kháng insulin. Resistin tăng gây đề kháng insulin và ngược lại. Béo phì nội tạng liên quan với tăng PAI-1. Chất hoạt hóa plasminogen thấp so với PAI-1 là một yếu tố tiên đoán cho bệnh tim mạch. Tăng insulin sẽ kích thích sản xuất PAI-1 và mức yếu tố xơ vữa này cao trong ĐTĐ típ 2 kháng insulin.

Mô mỡ được xem là cơ quan nội tiết tiết nhiều loại hormone và cytokin. Nhiều nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa béo phì và CRP, TNF α và IL6 và các cytokine này tiên đoán cho bệnh tim mạch. CRP huyết tương tăng ở người béo phì có đặc trưng khác của hội chứng chuyển hóa. Ở người béo phì tăng TNF α trong mô mỡ. TNF α thúc đẩy bạch cầu đơn nhân tăng kết dính vào nội mạc và ức chế enzyme tổng hợp NO (NOS). IL-6 có lẽ cũng thúc đẩy các cytokin nội mạc làm RLCNNM [86].

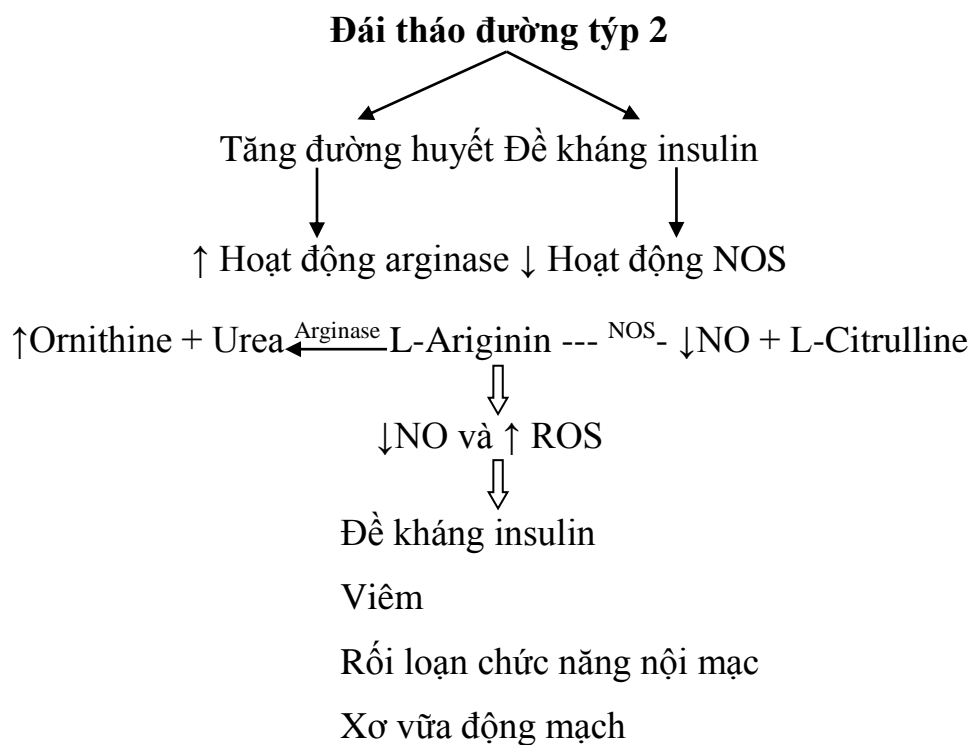
1.2.2.2. Rối loạn chức năng nội mạc mạch máu

RLCNNM là bất thường sớm trong diễn tiến tự nhiên của bệnh tim mạch và có thể là yếu tố tiên đoán sớm biến cố tim mạch [150]. Tầm quan trọng của nó trong ĐTĐ đã được công nhận.

Caballero và cộng sự nghiên cứu phản ứng mạch máu cũng như các dấu hiệu sinh hóa của chức năng nội mạc ở 143 người, tuổi từ 25-70, chia thành 4 nhóm. Nhóm 1 gồm 30 người khỏe mạnh có glucose bình thường, tiền sử gia đình không bệnh ĐTĐ; nhóm 2 gồm 39 người khỏe mạnh có glucose bình thường, tiền sử cha hoặc mẹ bị ĐTĐ; nhóm 3 gồm 32 người rối loạn dung nạp (RLDN) glucose và nhóm 4 gồm 42 bệnh nhân ĐTĐ típ 2 không biến chứng

mạch máu. Giãn mạch đáp ứng với acetylcholine chloride giảm ở nhóm RLDN glucose và ĐTĐ so sánh với nhóm chứng; endothelin-1 ở nhóm chứng cao hơn các nhóm; vWF chỉ cao ở nhóm ĐTĐ; phân tử bám dính nội bào (intracellular adhesion molecule-ICAM) cao trong nhóm RLDN glucose và ĐTĐ; ngược lại phân tử kết dính tế bào mạch máu (vascular cell adhesion molecule-VCAM) cao trong nhóm tiền sử gia đình có ĐTĐ và nhóm có ĐTĐ. Điều này phản ánh bất thường phản ứng mạch máu và dấu hiệu sinh hóa của hoạt hóa tế bào nội mạc hiện diện sớm ở người nguy cơ phát triển ĐTĐ týp 2, ngay cả giai đoạn dung nạp glucose bình thường [63].

Kháng insulin ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 gây tình trạng RLCNNM đã được chứng minh. Insulin tác động qua 2 cơ chế: trực tiếp vì insulin là chất truyền tin thứ 2 trong quá trình tổng hợp NO cơ sở và gián tiếp qua hoạt hoá tổng hợp NO theo con đường từ L- arginin. Trong tình trạng kháng insulin, sự sản xuất NO bị giảm xuống đồng thời có sự tăng sản xuất các acid béo tự do nên càng làm suy giảm chức năng tế bào nội mạc [105].



Sơ đồ 1.2. Tác động của tăng đường huyết và kháng insulin lên tạo NO [105]

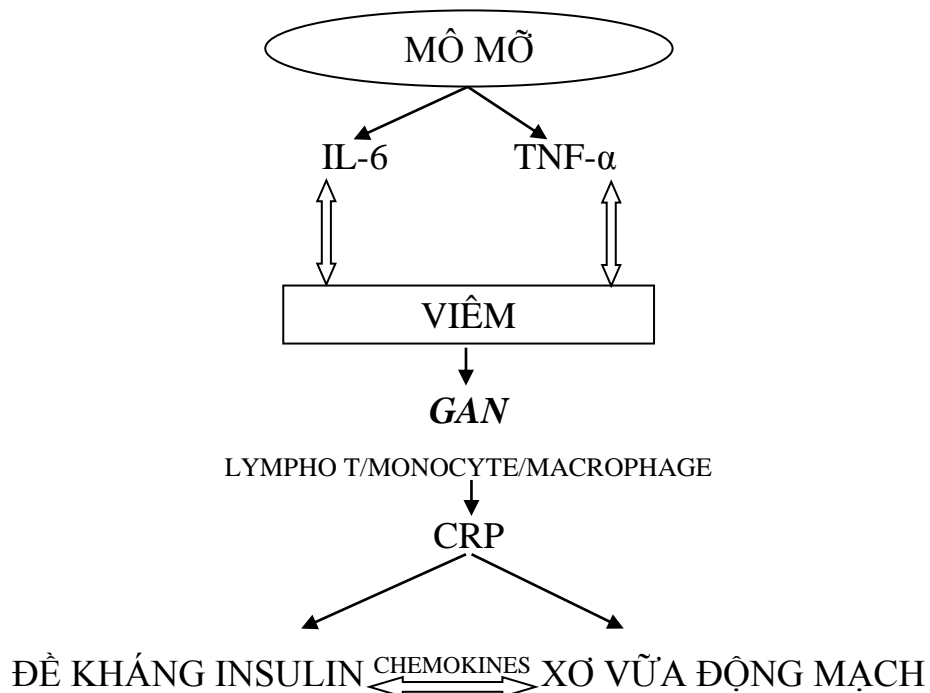
1.2.2.3. Rối loạn tiêu sợi huyết

Hệ thống tiêu sợi huyết nội sinh có sự cân bằng giữa hoạt hóa plasminogen mô (tPA) và PAI-1. Ức chế quá mức tiêu sợi huyết sẽ làm đông máu và huyết khối gây biến cố tim mạch. Hoạt động và nồng độ PAI-1 huyết tương tăng ở người có kháng insulin. Tăng insulin máu liên quan với giảm tiêu sợi huyết ở người dung nạp glucose bất thường. Người béo phì, mỡ vùng bụng tăng sản xuất PAI-1 kết hợp với kháng insulin. Ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 viêm mãn làm tăng fibrinogen... Phân tích hóa mô miễn dịch những tổn thương từ bệnh nhân động mạch vành cho thấy có sự mất cân bằng hệ thống tiêu sợi huyết tại chỗ với tăng PAI-1 trong mô bệnh nhân ĐTĐ [86].

Cơ chế là do mất cân bằng chức năng giữa tPA và PAI-1. Insulin, proinsulin, VLDL, các cytokine khác điều hòa tổng hợp và phóng thích PAI-1. PAI-1 tăng đáng kể khi kết hợp với tăng insulin, glucose máu và tăng acid béo tự do ở người béo phì đề kháng insulin và tiêu sợi huyết giảm liên quan gần với hội chứng chuyển hóa [86].

1.2.2.4. Viêm

Khi viêm, gan sản xuất CRP trong đáp ứng sản xuất cytokin (IL-6, IL-1, TNF α). Viêm liên quan với biến cố tim mạch đã được nghiên cứu [69]. CRP có độ nhạy cao (hs-CRP) được sử dụng đánh giá viêm trên lâm sàng [138]. Các dữ liệu gần đây cho thấy hs-CRP cao có nguy cơ ĐTĐ trong tương lai như nghiên cứu CHS (the Cardiovascular Health Study) và IRAS (the Insulin Resistance Atherosclerosis Study). Trong nghiên cứu WSCPS (the West of Scotland Coronary Prevention Study), mẫu CRP huyết tương 5.245 nam, trong đó 127 chuyển từ kiểm soát đường huyết bình thường sang ĐTĐ trong suốt nghiên cứu. CRP là tiên đoán quan trọng của sự phát triển ĐTĐ trong phân tích đơn biến. Trong phân tích đa biến, CRP là yếu tố dự báo phát triển ĐTĐ độc lập với dự báo lâm sàng khác [77].



Sơ đồ 1.3. Tác động giữa viêm, kháng insulin và xơ vữa động mạch [86]

1.2.2.5. Microalbumin niệu

Microalbumin niệu được xem như là biến chứng của ĐTD do tăng đường huyết làm biến đổi thứ phát ở thận. Microalbumin niệu dự báo tiến triển bệnh thận ĐTD. Một số nghiên cứu cho thấy microalbumin niệu xuất hiện trước và dự báo phát triển ĐTD type 2 và microalbumin niệu liên quan với dự đoán xấu cho nguy cơ tim mạch.

Microalbumin niệu là một trong những YTNC tim mạch và là một trong những thành tố được dùng để xác định hội chứng chuyển hóa vì microalbumin niệu liên quan với mức insulin, độ nhạy của muối, béo phì trung tâm, rối loạn lipid máu, phì đại tâm thất trái và mất khoảng trống huyết áp về đêm. THA tâm thu là dấu hiệu của microalbumin niệu và tiến triển đạ niệu ở bệnh nhân ĐTD type 2. Ở bệnh nhân kháng insulin, microalbumin niệu có thể là dấu hiệu của RLCNNM cho thấy tăng tính thấm nội mô và liên quan tới bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh. Microalbumin niệu phản ánh albumin qua hàng rào nội mạc tăng và đo lường dễ dàng trên lâm sàng [86].

1.2.2.6. Tăng homocystein máu (tHcy)

Nhiều nghiên cứu dịch tễ cho thấy tăng tHcy liên quan với bệnh XVDM, là YTNC tim mạch độc lập ở cả bệnh nhân ĐTĐ và không ĐTĐ.

Trong một nghiên cứu trên 300 bệnh nhân ĐTĐ tít 2, ghi nhận nồng độ tHcy liên quan mạnh mẽ và độc lập với hiện diện bệnh tim mạch. Mỗi $\mu\text{mol/l}$ tăng lên của nồng độ tHcy liên quan bệnh tim mạch với tỉ lệ chênh là 1,45. Trong nghiên cứu khác tỉ lệ chênh mỗi 5 $\mu\text{mol/l}$ tăng tHcy trong huyết tương cho bất kỳ bệnh tim mạch là 1,38 ở người có dung nạp glucose bình thường; 1,55 ở người có RLDN glucose và 2,33 ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 [86]. Nghiên cứu của tác giả Munshi và cộng sự cũng cho thấy tHcy tăng ở bệnh nhân ĐTĐ hơn so với nhóm chứng và hay gặp ở bệnh nhân có bệnh mạch máu lớn.

Bằng chứng tăng tHcy máu liên quan tới RLCNNM là phản ứng mạch máu, giãn mạch độc lập và lệ thuộc nội mạc giảm có ý nghĩa ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 lớn tuổi có tăng tHcy. Tăng tHcy máu liên quan với albumin niệu và suy thận. Bệnh nhân ĐTĐ đã có microalbumin niệu thì có tHcy cao hơn bệnh nhân có bài tiết albumin niệu bình thường. Insulin điều hòa chuyển hóa tHcy bằng chứng cơ chế liên kết giữa tHcy và ĐTĐ [86].

1.2.2.7. Bất thường thành mạch - Dày lớp nội trung mạc mạch máu và cứng thành mạch

Chỉ số huyết áp cổ chân / cánh tay là phương pháp thăm dò không xâm nhập, hữu ích để phát hiện bệnh động mạch ngoại biên dưới lâm sàng và có thể cung cấp thêm thông tin ngoài đo lường các YTNC tim mạch.

Đo bề dày lớp nội trung mạc (IMT) động mạch cảnh phát hiện sự thay đổi về cấu trúc và chức năng xảy ra trong thành mạch. IMT tăng trong ĐTĐ tít 2. Một nghiên cứu gộp IMT động mạch cảnh ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 và rối loạn dung nạp glucose của G. Brohall và cộng sự từ 23 nghiên cứu ở

24.111 đối tượng; 4.019 ĐTĐ và 1.110 rối loạn dung nạp glucose. Trong 20 của 21 nghiên cứu, bệnh nhân ĐTĐ có IMT lớn hơn nhóm chứng. Sự khác nhau trung bình ước tính trong IMT là 0,13 mm (95% độ tin cậy:0,12-0,14). Trong 3 của 9 nghiên cứu, bệnh nhân rối loạn dung nạp glucose có IMT động mạch cảnh cao hơn nhóm chứng là 0,04mm [60].

Cứng thành mạch là dấu hiệu khác của XVĐM ở ĐTĐ tít 2. Cứng thành mạch được đánh giá bằng đo áp lực mạch hoặc đo vận tốc sóng mạch động mạch chủ. Đo độ cứng động mạch trong một số nghiên cứu về dự báo biến cố tim mạch trong ĐTĐ tít 2 cho thấy cứng thành động mạch liên quan với kháng insulin, tương quan với IMT động mạch cảnh và RLCNNM [86].

Cơ chế là có sự liên kết giữa tăng IMT động mạch cảnh, kháng insulin và tăng đường huyết (Nghiên cứu IRAS -The Insulin Resistance Atherosclerosis Study). Tăng cứng thành mạch ở người ĐTĐ có lẽ liên quan glycat hóa collagen động mạch và elastin và tích lũy AGEs [86].

1.2.2.8. Tăng đường huyết sau ăn

Tăng đường huyết sau ăn là YTNC tim mạch. Ở bệnh nhân ĐTĐ, tăng đường huyết sau ăn liên quan biến chứng ĐTĐ giai đoạn muộn.

Các nghiên cứu dịch tể cho thấy nồng độ glucose 2 giờ sau nạp glucose là YTNC tim mạch độc lập và trực tiếp. Tăng đường sau dung nạp glucose đường uống sẽ tăng nguy cơ tim mạch. Hơn nữa, nồng độ glucose ở bệnh nhân ĐTĐ sau dung nạp cũng như sau ăn liên quan trực tiếp với bệnh tim mạch, độc lập với đường huyết đói và các YTNC khác.

Nghiên cứu DECODE đánh giá nguy cơ tử vong kết hợp tiêu chí glucose lúc đói của Hiệp hội ĐTĐ Hoa Kỳ với tiêu chí glucose 2 giờ sau nạp của WHO. Cơ sở dữ liệu được phân tích từ 13 nghiên cứu đoàn hệ của Châu Âu, gồm 18.048 nam và 7.316 nữ từ 30 tuổi trở lên. Thời gian theo

đôi trung bình 7,3 năm. Bệnh nhân ĐTĐ mới chẩn đoán bởi tiêu chí lúc đói của ADA có tỉ lệ rủi ro chết cao hơn có ý nghĩa so với người có đường huyết đói bình thường. Đối với người có glucose đói rối loạn, tỉ số rủi ro tăng ở nam nhưng không tăng ở nữ. Đối với tiêu chí WHO tỉ lệ gia tăng đáng kể ở cả nam và nữ ở bệnh nhân ĐTĐ mới chẩn đoán cũng như ở người RLDN glucose. Tử vong tăng ở bệnh nhân có đường huyết 2 giờ sau ăn tăng. Nồng độ đường huyết đói một mình không xác định tăng nguy cơ tử vong liên quan tăng đường huyết. Test dung nạp glucose bằng đường uống cung cấp thêm thông tin tiên đoán và cho phép phát hiện các đối tượng bất thường dung nạp glucose có nguy cơ cao nhất cho tử vong. Dữ liệu này ủng hộ mạnh mẽ quan điểm tăng đường huyết sau ăn là một YTNC của bệnh tim mạch [86].

1.3. ENZYME MYELOPEROXIDASE

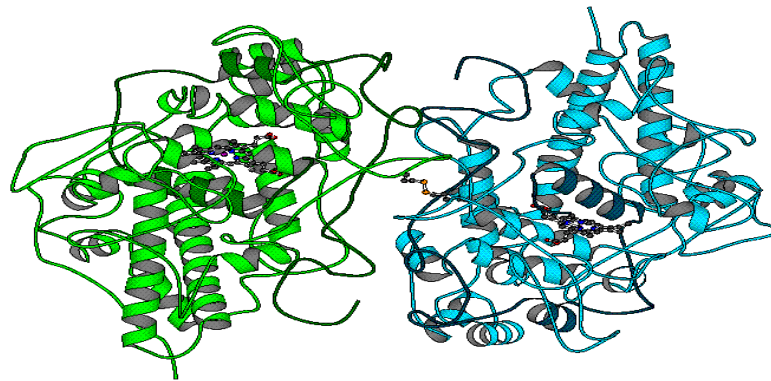
1.3.1. Nguồn gốc, cấu tạo và hoạt động sinh lý của myeloperoxidase

1.3.1.1. Nguồn gốc của myeloperoxidase

Myeloperoxidase (MPO) được tổng hợp ngay từ tủy xương, enzyme này được chứa trong các hạt ban đầu của bạch cầu đơn nhân và đa nhân trung tính. MPO không được phóng thích ra ngoài tới khi hoạt hóa bạch cầu và quá trình mất hạt của bạch cầu [177]. MPO có vai trò trong các cơ chế phòng thủ và đáp ứng miễn dịch [88].

1.3.1.2. Cấu tạo của myeloperoxidase

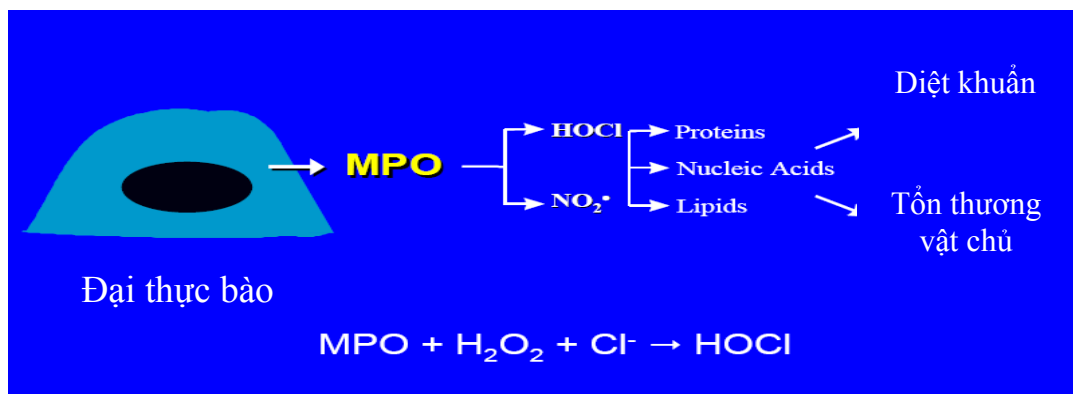
MPO có trọng lượng phân tử khoảng 150 kDa, gồm một cặp chuỗi nặng và một cặp chuỗi nhẹ. Tiểu đơn vị nặng của chúng nối với nhau bằng liên kết disulfur. Hoạt tính peroxidase của MPO phụ thuộc vào nhóm hem tương tác với cấu trúc protein có 3 liên kết đồng hóa trị và 8 liên kết hydrogen [110].



Hình 1.1. Cấu trúc enzyme myeloperoxidase [73]

1.3.1.3. Hoạt động sinh lý của myeloperoxidase

MPO tạo ra chất oxy hóa có vai trò trong phản ứng oxy hóa thành mạch [74]. MPO xúc tác biến đổi gốc tyrosyl, chlorination sinh ra tyrosine peroxide và oxy hóa lipoprotein huyết tương [75]. MPO tạo ra hypochlorous acid (HOCl) từ phản ứng hydrogen peroxide (H_2O_2) và ion clo (Cl^-) [76]. HOCl là chất oxy hóa mạnh có tác dụng chống khuẩn. Tuy nhiên, việc sản xuất HOCl kéo dài và thường xuyên gây tổn thương mô và khởi đầu và tiến triển bệnh mạch máu [75], [134]. MPO là một enzyme mang điện tích dương mạnh nên dễ dàng gắn vào màng sinh học mang điện tích âm, đặc biệt ở chỗ viêm như glycosaminoglycan của chất nền ngoại bào, lipoprotein LDL [176].



Hình 1.2. Phản ứng tạo ra hypochlorite

Sự clo hóa bởi HOCl: MPO là enzyme duy nhất ở người sinh ra HOCl [120]. HOCl là tác nhân oxy hóa mạnh có khả năng oxy hóa phân tử sinh học

như carbohydrate, acid nucleic, liên kết peptide, amino acid. HOCl oxy hóa nhóm sulfhydryl và thioether của protein, clo hóa nhóm amino thành chloramine, chuyển L-tyrosine thành 3- chlorotyrosine, chuyển cholesterol thành phức hợp clo hóa [120], [144].

Gốc tyrosine: MPO cũng hoạt động như peroxidase kinh điển và khoảng 5% của hydrogen peroxide tiêu thụ bởi enzyme tạo ra gốc tyrosyl. Chuyển l-tyrosine thành gốc tyrosine có sự tham gia của các chất oxy hóa như peroxide hóa lipid LDL. Gốc tyrosine có thể thúc đẩy oxy hóa lipid và protein. Cả 3-nitro và 3- chlorotyrosine tăng trong mảng XVĐM [103].

Mẫu phản ứng nitrogen: MPO được xem như một oxy hóa NO quan trọng trong mạch máu, có thể oxy hóa nitrite (NO_2) thành dạng phản ứng. MPO dùng NO_2^- phân ly, thành chất trung gian clo hóa và nitrate hóa [120].

1.3.1.4. Các bệnh lý làm tăng myeloperoxidase

Hoạt động của MPO liên quan đến quá trình viêm. Mức MPO tăng ở bệnh nhân bệnh động mạch vành. Quá trình oxy hóa giải phóng MPO còn gặp ở bệnh rối loạn thoái hóa thần kinh, ung thư, bệnh lý đường hô hấp, viêm khớp dạng thấp, tổn thương thận và xơ vữa động mạch.

Dữ liệu gần đây cho thấy sự liên kết giữa tăng nồng độ MPO và phát triển bệnh đái tháo đường liên quan đến enzyme vai trò là chất xúc tác cho phản ứng oxy hóa ở thành mạch máu. MPO tham gia điều chỉnh nitric oxide là phân tử có vai trò quan trọng trong sinh lý bệnh [88].

1.3.2. Vai trò của myeloperoxidase trong xơ vữa động mạch

Thuật ngữ stress oxy hóa được dùng để mô tả tình trạng tổn thương oxy hóa ở tế bào, tổ chức hoặc cơ quan gây ra bởi các sản phẩm oxy hóa phản ứng [95], [105], [120]. Nếu stress oxy hóa ở mức độ nhẹ thì các phân tử sinh học bị tổn thương có thể sửa chữa hoặc thay thế bằng cách gia tăng khả năng chống oxy hóa nhưng nếu mức độ trầm trọng và kéo dài có thể gây ra tổn

thương hoặc chết tế bào, bao gồm hoại tử và chết theo chương trình. Các cytokine gia tăng sau tổn thương nội mạc, stress biến dạng và phá vỡ cơ học điều hòa tạo ROS. Bệnh học của XVĐM là tăng ROS [120].

Superoxide (O_2^-), hydrogen peroxide (H_2O_2), hydroxyl ($\cdot OH$), oxidize nitric (NO_2^-), peroxy nitrite ($OONO^-$), hypochlorous acid (HOCl) là những gốc tự do tham gia quá trình XVĐM [100].

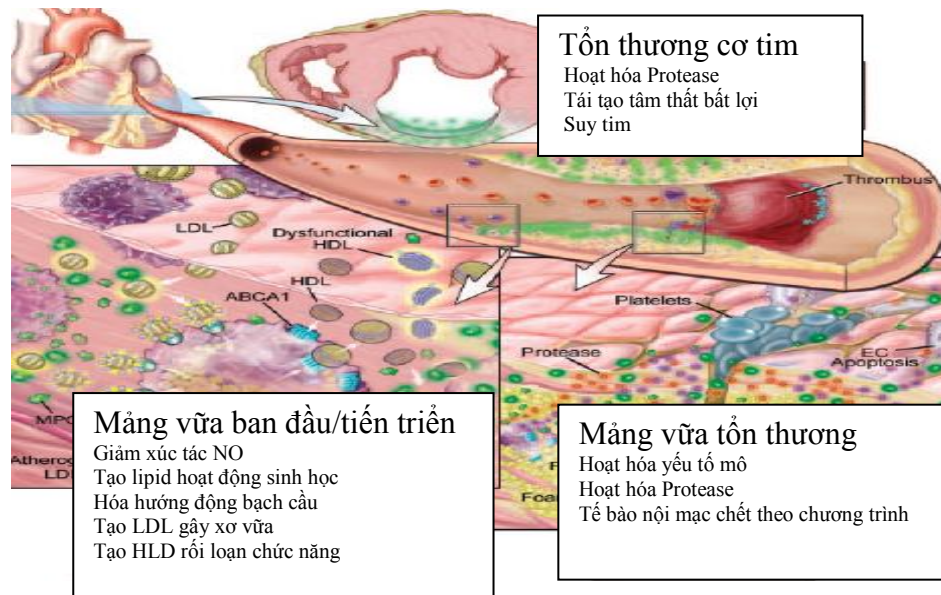
MPO có khả năng tạo ROS như HOCl, chloramin, gốc và NO_2 . Các chất này oxy hóa protein, lipid và các thành phần chống oxy hóa của LDL [148]. HOCl biến đổi protein được tìm thấy trong tổn thương xơ vữa và vì thế MPO liên quan với sự oxy hóa LDL qua trung gian đại thực bào [133], [144].

1.3.2.1. Liên kết myeloperoxidase và bệnh lý tim mạch

Ngày nay viêm và stress oxy hóa tạo các gốc tự do góp phần vào phát triển và tiến triển của quá trình XVĐM. MPO là một phân tử tiền viêm có liên quan trong việc thúc đẩy và lan rộng của XVĐM. MPO được tiết ra từ bạch cầu tại các vị trí viêm sẽ chuyển LDL vào mẫu xơ vữa, tạo ra nhiều ROS và làm giảm NO sẵn có, qua đó góp phần làm RLCNNM. Sự tích lũy MPO trong các mảng xơ vữa gây nên sự không ổn định của các mảng xơ vữa này dẫn đến bong mảng xơ vữa về sau cũng như hình thành các cục nghẽn mạch [68].

Nhiều bằng chứng cho thấy MPO đóng một vai trò trong XVĐM như nghiên cứu đoàn hệ của Clair L.Heslop và cộng sự trên 885 bệnh nhân theo dõi 13 năm tử vong do mạch vành cho thấy mức MPO cao thì nguy cơ gấp đôi gây tử vong tim mạch. Đo lường cả MPO và CRP cung cấp thêm lợi ích cho dự báo nguy cơ hơn là chỉ CRP một mình [99]. Những người có MPO tăng có thể có bệnh mạch vành trong tương lai đã được chứng minh. MPO tích tụ trong thành động mạch và tăng ở vị trí tổn thương những bệnh nhân đột tử do tim. MPO cao dự đoán sớm nguy cơ tim mạch tương lai và độc lập ở những bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp trước 24 tháng. Trái lại

những người thiếu MPO hoàn toàn hoặc gần hoàn toàn do khiếm khuyết bẩm sinh (tần xuất khoảng 1/2000-1/5000 ở Hoa Kỳ và Châu Âu, 1/55000 ở Nhật) thì ít có khả năng mắc bệnh mạch vành [133], [144].



Hình 1.3. Tiến trình xơ vữa động mạch liên quan MPO [133]

Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy đo nồng độ MPO có giá trị trong đánh giá tình trạng bệnh lý của những bệnh nhân đau ngực, các trường hợp nghi ngờ có hội chứng mạch vành cấp và suy tim. MPO là yếu tố độc lập giúp đánh giá nguy cơ không phụ thuộc vào chất chỉ điểm sinh học khác như men tim CK-MB (Creatine kinase-myocardial band) hay CRP. Đo nồng độ MPO kết hợp với peptid lợi niệu loại B (BNP-B-type natriuretic peptide) có giá trị tiên lượng trên những bệnh nhân suy tim. Nghiên cứu cho thấy những trường hợp có tăng cả MPO và BNP thì tỷ lệ sống còn thấp nhất. Đo MPO cung cấp thêm thông tin tiên lượng trên những bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp.

Brennan và cộng sự nghiên cứu các bệnh nhân đột tử vì nguyên nhân tim mạch, nồng độ MPO bạch cầu tăng ở những mảng xơ vữa là thủ phạm làm mảng xơ vữa bị vỡ hoặc nứt. Nghiên cứu cho thấy mối liên kết cơ chế giữa MPO với cả viêm lẫn bệnh tim mạch. Các tác giả đã đánh giá vai trò của nồng độ MPO huyết tương trong việc dự đoán các biến cố tim mạch và

đánh giá tương quan giữa nồng độ MPO và các biến cố tim mạch chính như nhồi máu cơ tim (NMCT), nhu cầu tái thông mạch vành hay tử vong trước mắt (30 ngày) và lâu dài (6 tháng) ở 604 bệnh nhân đến phòng cấp cứu vì đau ngực. Nghiên cứu cho thấy nồng độ MPO huyết tương dự đoán NMCT ngay cả ở những người lúc đầu có troponin T âm tính. Nồng độ MPO cũng dự đoán tỉ lệ bị các biến cố tim mạch trước mắt và lâu dài ($p < 0,001$). Thêm vào đó trong số các bệnh nhân không có bằng chứng hoại tử cơ tim (troponin T âm tính), nồng độ MPO ban đầu dự đoán độc lập nguy cơ biến cố mạch vành chính vào thời điểm 30 ngày và lúc sáu tháng. Nồng độ MPO huyết tương ban đầu dự đoán độc lập nguy cơ NMCT sớm và nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch bất lợi chính trong vòng 30 ngày và 6 tháng sau nhập khoa cấp cứu vì đau ngực. Hơn nữa ngược với Troponin T, CK-MB thì MPO xác định những bệnh nhân có nguy cơ bị biến cố tim mạch khi không có hoại tử cơ tim [59], [144].

1.3.2.2. Cơ chế thể hiện vai trò myeloperoxidase trong bệnh lý tim mạch

Vai trò của MPO trong tiến trình XVĐM đã được đồng thuận của nhiều nghiên cứu. Cơ chế là do MPO gắn kết với các lipoprotein gây XVĐM, làm tiêu thụ NO gây RLCNNM, tham gia vào giai đoạn khởi đầu và phát triển của mảng xơ vữa và biến chứng theo sau là bong mảng xơ vữa tạo nghẽn mạch và tái cấu trúc tâm thất [133].

Myeloperoxidase biến đổi LDL thành dạng tiền xơ vữa

Các nghiên cứu quần thể cho thấy tần số mắc bệnh tim mạch liên quan trực tiếp tới nồng độ LDL trong máu. Khi can thiệp điều trị làm giảm mức LDL đã chứng minh có lợi ích trong chống xơ vữa [133].

Các dạng LDL- oxy hóa (LDLoxh) là bằng chứng sớm trong tiến trình XVĐM và LDLoxh thể hiện bệnh sinh xơ vữa bằng thúc đẩy cholesterol lắng đọng và chuyên đại thực bào thành tế bào bọt [98], [148]. LDL được giữ lại

dưới lớp nội mạc tạo LDL là mục tiêu chính cho sự oxy hóa bởi tiền chất oxy hóa được sản xuất bởi tế bào thành động mạch. MPO là một protein mang điện tích dương mạnh và có thể nối kết tế bào nội mạc, bạch cầu và LDL. Sự kết hợp MPO với LDL làm tăng oxy hóa của lipoprotein này. MPO sinh ra ROS, chúng oxy hóa protein, lipid và hợp chất chống oxy hóa của LDL. Nhiều sản phẩm oxy hóa ban đầu không ổn định và hoạt động như là chất trung gian thúc đẩy hơn nữa tạo LDLoxh và có lẽ dẫn đến liên kết ngang và khối kết tập. Tyrosine sau khi biến đổi còn lại 3-nitrotyrosine và 3-chlorotyrosine là những chất đặc trưng nhất của chất oxy hóa ổn định này. MPO cũng liên quan tới chuyển đổi tyrosin thành 3-nitrotyrosin từ các dạng phản ứng nitrogen bên cạnh những cơ chế khác cũng tạo 3-nitrotyrosin như peroxy-nitrite (sản phẩm phản ứng của nitric oxide và superoxide). Trái với 3-nitrotyrosine, 3-chlorotyrosine được tạo ra duy nhất bởi MPO và có lẽ là chất chỉ điểm phân tử duy nhất cho sự oxy hóa chất xúc tác MPO [148].

Hazen, Heinecke và các cộng sự đã báo cáo rằng 3-chlorotyrosine cao gấp 6 lần ở bệnh nhân có tổn thương XVĐM so với mô động mạch chủ bình thường. Hơn nữa, nồng độ 3-chlorotyrosine trong LDL liên quan từ nội mạc xơ vữa cao gấp 30 lần LDL trong huyết tương. Những dữ liệu này đưa ra giả thuyết mạnh mẽ rằng MPO liên quan trong việc biến đổi LDLoxh ở nội mạc mạch máu, kết quả làm chuyển LDL vào lớp xơ vữa [144], [148].

Myeloperoxidase làm suy giảm chức năng của HDL

Bên cạnh vai trò chính là đưa cholesterol và vận chuyển ngược cholesterol, HDL còn có vai trò chống viêm và chống oxy hóa. Mặc dù cơ chế chính xác không được hiểu đầy đủ, một vài apolipoprotein và enzyme liên quan tới hạt nhỏ HDL có khả năng chứa đựng các chất chống oxy hóa. Sau khi hấp thu bởi HDL, các sản phẩm oxy hóa này được các enzyme liên quan HDL như chất kết dính tiểu cầu acetylhydrolase và paraoxonase thủy phân hoặc vẫn còn liên kết với

HDL và cuối cùng bị loại ra khỏi tuần hoàn sau khi gan hấp thu HDL. Hoạt động kháng viêm của HDL gắn liền hoạt động chống oxy hóa của nó, bởi vì các lipid bị oxy hóa thành chất tiền viêm mạnh và gây viêm động mạch. HDL làm giảm gắn kết bạch cầu lên tế bào nội mạc và ức chế bám dính của bạch cầu tới các tế bào này và đưa các tế bào viêm vào trong nội mạc.

Trong các bệnh chuyển hóa liên quan tốc độ XVĐM, các hạt HDL có thể trở nên khiếm khuyết chức năng. Các hạt HDL rối loạn chức năng mất đi đặc tính chống xơ vữa và thúc đẩy tác dụng tiền viêm. MPO có liên quan tới rối loạn chức năng tạo hình của HDL. Apolipoprotein A-I (apoA-I) là một mục tiêu ưu tiên cho quá trình oxy hóa xúc tác MPO, được chứng minh bằng cách cho gấp 100 cả 3-nitrotyrosine và 3-chlorotyrosine vào apoA-I thu lại từ HDL tuần hoàn so sánh protein khác trong tuần hoàn. Hơn nữa sự thêm vào của các biến đổi oxy hóa trong apoA-I liên quan từ mảng XVĐM người thậm chí còn cao hơn. Hàm lượng 3-nitrotyrosine và 3-chlorotyrosine của HDL cao liên quan vận chuyển ngược cholesterol của HDL bị giảm. Sự liên quan mạnh mẽ giữa sự biến thể apoA-I và tỉ lệ của bệnh tim mạch đã được quan sát, hàm lượng apoA-I 3-chlorotyrosine trong tam phân vị cao nhất nhiều khả năng bị bệnh tim mạch gấp 16 lần khi so sánh với người có hàm lượng apoA-I 3-chlorotyrosine trong tam phân vị thấp nhất [134]. Mục tiêu MPO lựa chọn apoA-I được giải thích là do apoA-I có vị trí gắn kết đặc hiệu với MPO [148].

HDL bị biến đổi do MPO càng làm tăng ái lực liên kết HDL với MPO hơn nữa, dẫn đến vòng lẩn quẩn của sự biến đổi HDL phụ thuộc MPO ở nơi viêm mãn. Nitrotyrosine và chlorotyrosine là dấu chỉ điểm phân tử của MPO liên quan trong việc biến đổi oxy hóa của HDL làm HDL rối loạn chức năng [144], [148].

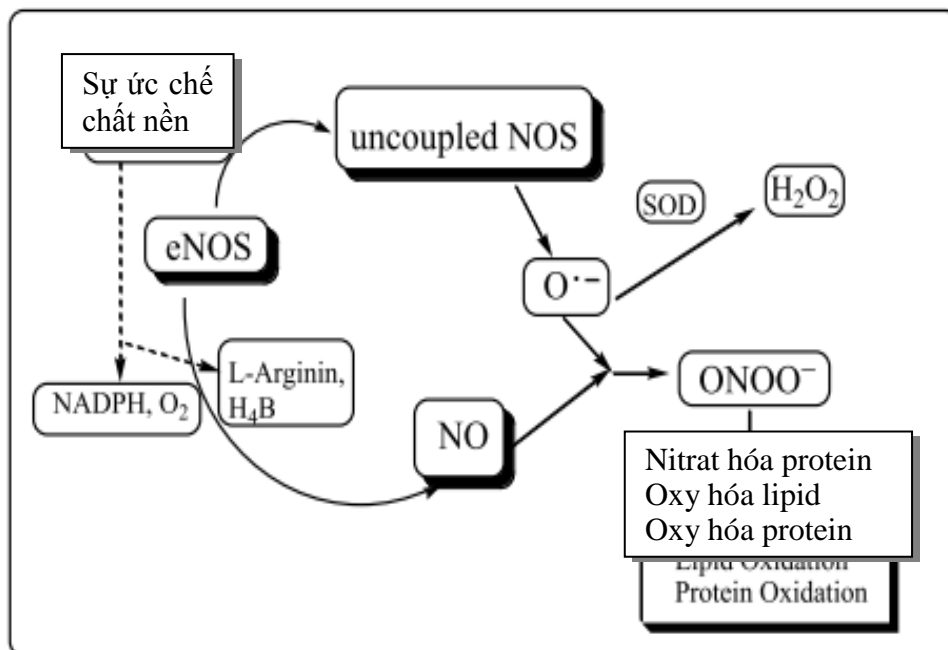
Myeloperoxidase làm giảm khả năng sinh học của nitric oxide (NO)

NO được sản xuất bởi eNOS. NO là chất giãn mạch mạnh và có vai trò then chốt trong điều hòa mạch máu. NO còn ngăn chặn sự kết nối các

tế bào trong hệ tuần hoàn tới lớp nội mạc và ức chế sự phát triển của các tế bào cơ trơn vào thành mạch máu. Do đó, sự sản xuất không đầy đủ và hoặc tăng thu dọn của NO làm suy yếu chức năng mạch máu và thúc đẩy XVĐM [167]. MPO có vai trò điều hòa NO đã được đề cập ở nhiều nghiên cứu [88].

Một số cơ chế của MPO làm giảm tính sinh khả dụng của NO [148]:

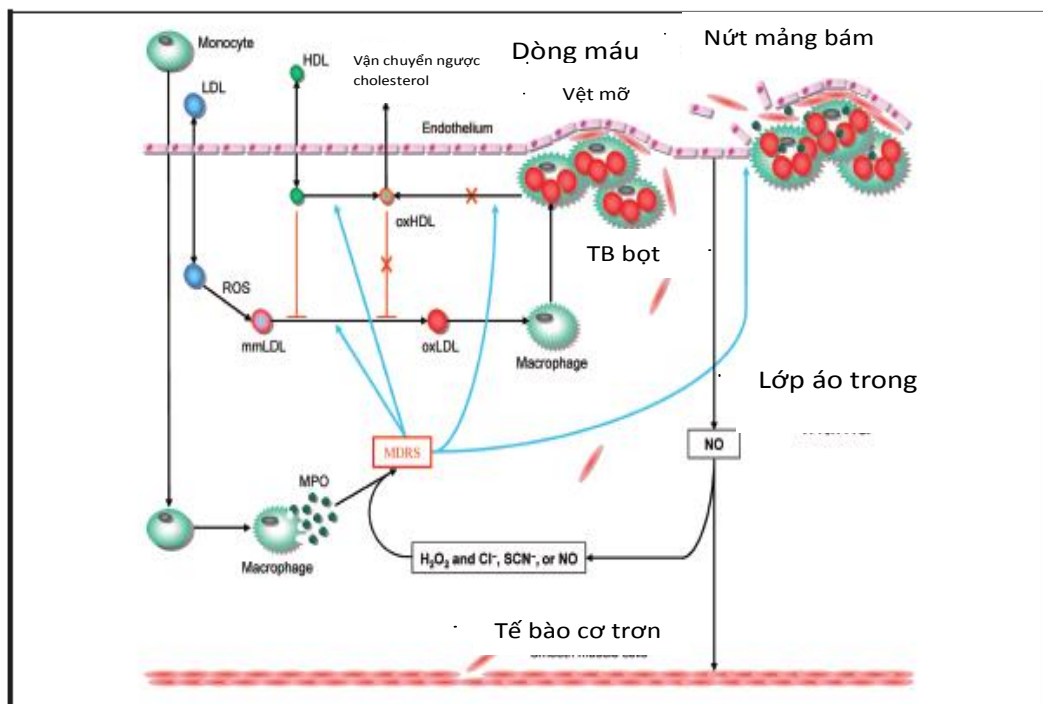
- NO đóng vai trò là chất nền cho peroxidase và MPO xúc tác.
- NO bị tăng thu dọn từ các chất phản ứng do MPO tạo ra dẫn đến làm giảm khả năng sinh học của NO.
- HOCl có thể phản ứng với nguyên tử nitrogen của NOS là chất nền arginin để sản xuất các dạng chlorinat arginin chúng ức chế đồng dạng của NOS làm giãn mạch phụ thuộc nội mạc động mạch suy giảm.
- HOCl tác dụng tháo cặp đôi eNOS mạnh do đó việc tạo NO từ eNOS giảm và NOS trở lại tạo enzyme sản xuất superoxide.



Hình 1.4. Tác động của HOCl lên tháo cặp NOS để tạo gốc tự do superoxide [88]

Tháo cặp eNOS xảy ra khi tetrahydrobiopterin của L-arginine giảm hoặc bị biến đổi. eNOS chuyển tạo gốc superoxide làm sản xuất NO giảm.

Như vậy, MPO bằng tiền trình xúc tác cũng như không xúc tác làm suy yếu NO ở thành mạch. Sự đồng thuận này đã được quan sát trong nghiên cứu mối liên quan mạnh mẽ giữa nồng độ MPO trong huyết tương và giãn mạch động mạch cánh tay có ý nghĩa sau khi điều chỉnh các YTNC tim mạch và CRP. Trong nghiên cứu của Baldus và cộng sự, sự phóng thích MPO từ mạch máu dưới nội mạc khi truyền heparin làm tăng giãn mạch dòng chảy cánh tay và tăng dòng máu cánh tay do acetylcholine kết quả làm cải thiện chức năng mạch máu phụ thuộc lớp nội [148],[170].

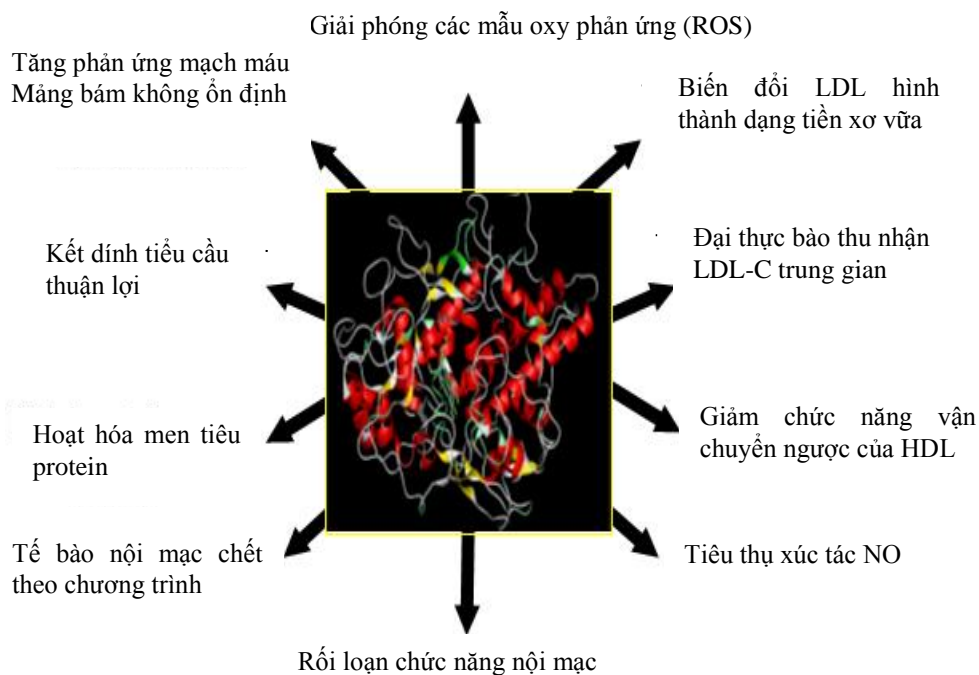


Hình 1.5. Tác dụng bất lợi của myeloperoxidase [148]

LDL vào nội mạc thành LDLoxh. Bạch cầu vào nội mạc thành đại thực bào (ĐTĐ). ĐTĐ hấp thu LDLoxh thành tế bào bọt. MPO từ ĐTĐ phóng thích xúc tác tạo ROS. ROS tạo từ MPO (MDRS) sẽ dùng clorua, thiocyanate hoặc NO làm chất nền và H_2O_2 làm đồng chất nền. Thu dọn NO làm giãn mạch bị suy yếu. MPO thúc đẩy XVĐM bằng cách biến LDL thành LDLoxh, thúc đẩy tạo HDLoxh làm rối loạn chức năng HDL, mất ổn định các mảng xơ vữa.

Myeloperoxidase làm tổn thương mảng xơ vữa động mạch

Các mảng xơ vữa động mạch vành bị viêm dễ bị tổn thương bị vỡ và xói mòn có thể gây ra cơn đau thắt ngực không ổn định. Mảng xơ vữa bất ổn và vỡ là tiến trình chủ yếu trong quá trình bệnh tim mạch cấp [62]. Rossi và cộng sự tìm thấy tỉ lệ mảng xơ vữa không ổn định cao ở bệnh nhân NMCT cấp. MPO góp phần làm bất ổn mảng xơ vữa bằng cách hoạt hóa men tiêu protein (metalloproteinase) từ đó làm suy yếu vỏ bọc mảng xơ vữa. Điều này đã được một vài nghiên cứu cho thấy mối liên quan thuận giữa MPO và tử vong do bệnh tim mạch ở bệnh nhân bệnh mạch vành cấp [93], [148].



Hình 1.6. Cơ chế của MPO trong xơ vữa động mạch [144]

Các bằng chứng về vai trò của MPO trong mảng xơ vữa không ổn định được thể hiện từ những nghiên cứu sinh bệnh học. Mảng xơ vữa tổn thương hoạt hóa bạch cầu dẫn đến phóng thích MPO. Malle và cộng sự đã quan sát sự biến màu của MPO và protein biến đổi hypochlororite trong tổn thương XVĐM [148]. Sugiyama và đồng sự cũng đã chứng minh trong mảng xơ vữa

của bệnh nhân đột tử ở các chỗ vỡ, xói mòn và lõi lipid thì giàu MPO, trong khi các vết mỡ chứa đựng ít hoặc không có MPO [144]. Phù hợp với quan sát này các nhà nghiên cứu đã tìm thấy nồng độ tập trung của protein biến đổi bởi HOCl cao trong mảng xơ vữa bị xói mòn hoặc bị vỡ mảng khi so sánh với mảng ổn định. Tóm lại, các dữ liệu cung cấp bằng chứng mạnh mẽ rằng MPO tham gia vào chuyển XVĐM giai đoạn cuối vào biến cố tim mạch cấp [148].

1.3.2.3. Vai trò của myeloperoxidase trong đái tháo đường

Rối loạn chức năng nội mạc là yếu tố góp phần chính tới bệnh sinh của biến chứng mạch máu ĐTD. Nồng độ glucose tăng cao và kéo dài trong ĐTD là yếu tố chính dẫn đến hàng loạt rối loạn chuyển hóa và có thể gây stress oxy hóa tạo ra ROS [107]. ROS như superoxide và hydrogen peroxide (H_2O_2) là phân tử quan trọng trong sinh bệnh học của biến chứng mạch máu ĐTD bao gồm RLCNNM. Chất oxy hoá NAD(P)H, chất oxy hóa không từ bạch cầu, đã được chứng minh là nguồn gốc chính của ROS trong mạch máu ĐTD [176].

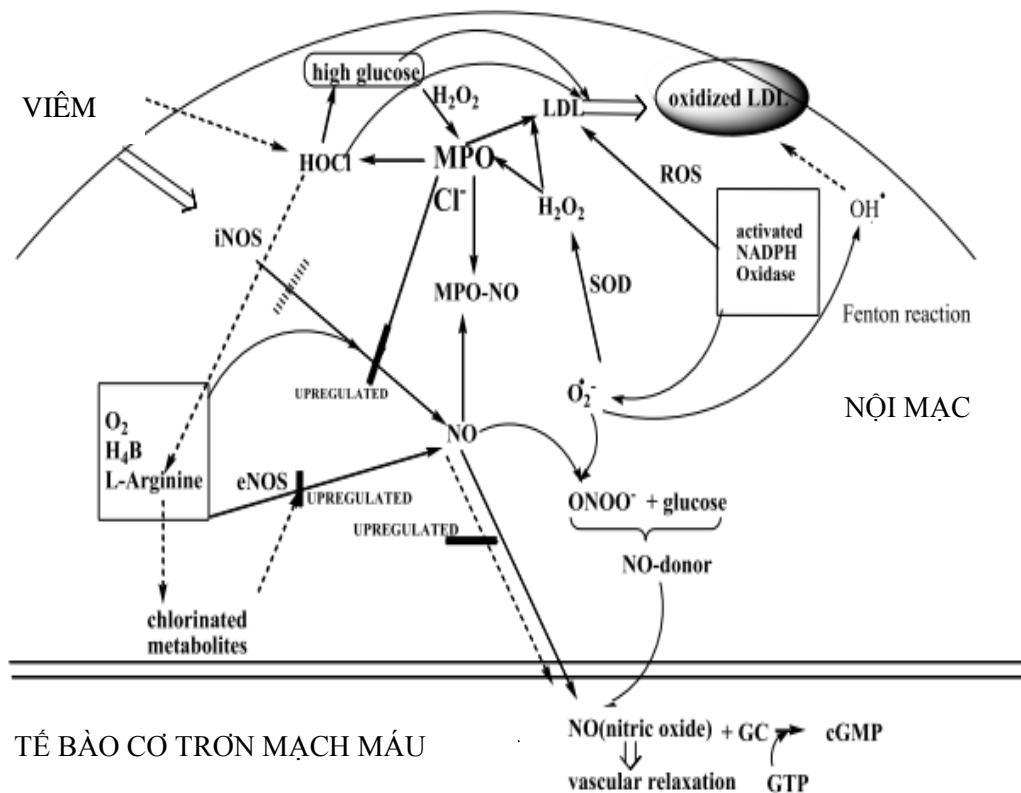
Bạch cầu đóng vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của biến chứng mạch máu ĐTD. Ngoài ra, nhiễm trùng tái diễn là một trong những đặc điểm lâm sàng chính của bệnh nhân ĐTD và viêm do nhiễm trùng sẽ làm nặng thêm tổn thương mạch máu ĐTD.

MPO là một hem protein phóng thích từ bạch cầu, đóng vai trò quan trọng trong tổn thương mạch máu gián tiếp phản ứng khi bị kích thích trong bệnh mạch máu viêm như XVĐM. MPO biến đổi LDL. Mức MPO cao, MPO phóng thích 3-chlorotyrosine và HOCl-biến đổi LDL đã được phát hiện ở tổn thương XVĐM ở người. MPO có vai trò trong bệnh động mạch vành và hội chứng mạch vành cấp đã được ghi nhận trong nghiên cứu lâm sàng.

Ngày nay, thấy rằng MPO gây RLCNNM phụ thuộc H_2O_2 . Khả năng sinh hóa NO giảm làm RLCNNM biến đổi bởi hệ thống (MPO/HOCl/chloramines). Trong nghiên cứu Baldus và cộng sự cho thấy MPO là protein vận chuyển tế bào. Khác với H_2O_2 tiết từ bạch cầu có thời gian bán hủy ngắn, MPO gắn kết

mạch máu có thể tồn tại trong thành mạch một thời gian có ý nghĩa. MPO có thể dùng H_2O_2 phóng thích từ bạch cầu và không từ bạch cầu tiết ra. MPO có thể dùng chất oxy hóa H_2O_2 tạo ra từ đường huyết cao không từ nguồn gốc bạch cầu để sản xuất HOCl và dạng chlorinate. Quan trọng hơn, các dạng chlorinate và HOCl có nguồn gốc từ MPO làm tăng ROS gây ra tổn thương bằng suy yếu giãn mạch phụ thuộc nội mạc.

Sự gia tăng ROS như H_2O_2 trong mạch máu ĐTD và sự hoạt hóa, kết dính và sự thâm nhập bạch cầu vào thành mạch máu là một thành phần then chốt trong phát triển biến chứng ĐTD [176].



Hình 1.7. Cơ chế MPO tương tác với gốc tự do chọn lọc ảnh hưởng bất lợi trong lớp nội mạc [88]

Nhiều cơ chế tạo ra ROS do tăng glucose máu trong ĐTD như cơ chế tự động oxy hóa, sự hình thành các AGEs và kích hoạt con đường polyol có thể

gây stress oxy hóa [163]. Bên cạnh đó việc tăng sản xuất ROS của ty thể trong điều kiện glucose máu tăng là nguyên nhân chính gây biến chứng lâm sàng liên quan tới ĐTĐ và béo phì. Một số nghiên cứu đã chứng minh sự gia tăng các dấu chỉ điểm của các gốc tự do gây tổn thương mạch máu thể hiện sự suy yếu trong phòng thủ chống oxy hóa của chúng [107].

1.4. CÁC PHƯƠNG TIỆN THĂM DÒ TỔN THƯƠNG XƠ VỮA ĐỘNG MẠCH CẢNH

Khảo sát động mạch cảnh ngoài sọ bằng hình ảnh không thể thiếu nhằm chẩn đoán bệnh lý xơ vữa động mạch cảnh.

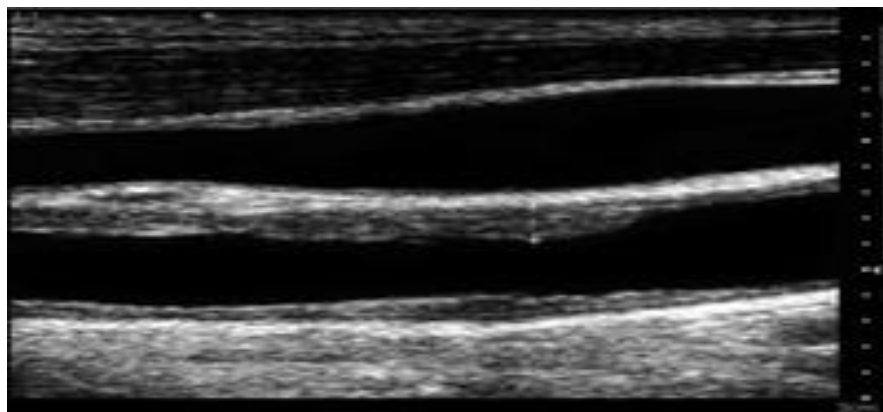
1.4.1. Siêu âm

1.4.1.1. Siêu âm động mạch cảnh qua da

Khảo sát siêu âm hệ thống mạch máu động mạch cảnh cần hai kỹ thuật: Siêu âm B- mode cho hình ảnh mạch máu và tổn thương thành mạch với đầu dò tần số cao ($\geq 7,5$ MHz); Siêu âm Doppler phân tích các chỉ số huyết động học nội mạch.

Bề dày lớp nội trung mạc

Siêu âm B-mode miêu tả lớp nội-trung mạc như cấu trúc hai đường.



Hình 1.8. Bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh chung bên trái
dày 2,8mm [94]

Đo IMT động mạch cảnh được sử dụng rộng rãi bao gồm: Kiểm tra yếu tố nguy cơ mới xuất hiện. Đánh giá hiệu quả dùng thuốc điều trị các

yếu tố nguy cơ có thể thay đổi lên tiến trình thay đổi thành động mạch giai đoạn sớm [64].

Nhược điểm: Thiết bị không được chuẩn hóa, khác nhau và thực hiện ở các trung tâm khác nhau. Những khó khăn khi đo IMT là chất lượng hình ảnh kém, để máy không phù hợp, lệch và giải phẫu của bệnh nhân khó như cơ cổ ngấn, chỗ phân nhánh động mạch quá cao, mạch máu quanh co hoặc không nằm phẳng được do bệnh hô hấp hoặc bệnh tim.

Hình thái học mảng xơ vữa

Dùng B-mode để đánh giá. Mảng đồng nhất dạng sợi (mềm) hoặc calci hóa (cứng) và có cấu trúc bên trong như nhau với bề mặt nhẵn. Mảng không đồng nhất và mảng loét không ổn định hoặc dễ vụn có khả năng thuyên tắc. Những mảng có triệu chứng này có calci thấp hơn nhưng số lượng xuất huyết trong mảng và lipid lớn hơn và chúng giảm âm. Mảng bám giảm âm có khả năng nhiều triệu chứng hơn mảng tăng âm [94].



Hình 1.9. Hình ảnh mảng xơ vữa đồng nhất [94]

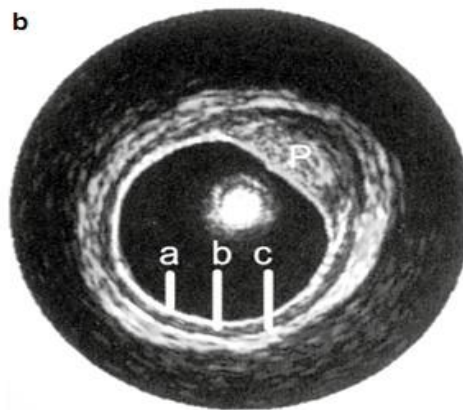
1.4.1.2. Siêu âm nội mạch (Intravascular ultrasound, IVUS)

Nissen và cs báo cáo siêu âm nội mạch vào năm 1991 [101]. IVUS dùng đầu dò qua da luồn vào lòng mạch tới vị trí khảo sát bằng hệ thống thông luồn rất nhỏ và dây dẫn mỏng dưới hướng dẫn chất cản quang.

Hạn chế và ưu điểm của IVUS

Đây là một kỹ thuật xâm nhập, dùng đầu dò đơn và nhiều loại với tần số cao, chi phí cao nên sử dụng giới hạn chỉ ở trung tâm chuyên biệt. Nguy cơ có thể xảy ra khi thao tác thông luồng bằng tay và bắt buộc đi qua tổn thương hẹp. Lợi ích cần chứng minh là cần thiết hơn nguy cơ liên quan.

Với sự phân giải cao, IVUS tốt hơn siêu âm ngoài da chứng minh dày nội mạc và mảng bám; khảo sát đặc tính của mảng cũng tốt hơn như phân biệt kiểu mảng bám là mảng hoại tử hay mảng xơ [173]. IVUS dùng để đánh giá tổn thương xơ vữa mạch, phình bóc tách và ngay cả cấu trúc gần thành mạch.



Hình 1.10. Các lớp của thành động mạch trong qua IVUS [173]

(a) lớp nội mạc, (b) lớp trung mạc, (c) lớp ngoại mạc, (P) mảng bám.

1.4.2. Chụp mạch cộng hưởng từ (Magnetic resonance angiography, MRA)

Ưu điểm và hạn chế

MRA là kỹ thuật không xâm nhập và bệnh nhân không bị phơi nhiễm chất phóng xạ hoặc chất cản quang iod, cho hình ảnh 3 chiều toàn bộ động mạch cảnh hoặc động mạch đốt sống thân nền, hữu ích để xác định độ hẹp nặng động mạch, tắc mạch và dòng bàng hệ.

MRA dùng từ trường mạnh và sóng radio để tạo ra hình ảnh nên dễ bị ảnh hưởng những điều kiện làm cản trở dòng máu phân lớp. Không chính

xác, cho nhiều ảnh ở những người mang kim loại. Ảnh hưởng của chuyển động. Dòng máu chảy chậm và hỗn loạn sẽ mất tín hiệu nên không phân biệt tắc hoàn toàn hay gần tắc [127].



Hình 1.11. Chụp MRA của động mạch cảnh trong [127]

A: Động mạch cảnh trong mất tín hiệu hoàn toàn (mũi tên); B: Động mạch cảnh trong bình thường. C: Động mạch cảnh trong hẹp nặng chỗ xuất phát (mũi tên), một mảng xơ vữa có loét phía xa đoạn hẹp (đầu mũi tên).

1.4.3. Chụp mạch cắt lớp vi tính (Computed tomographic angiography, CTA)

Ngày nay với kỹ thuật và xử lý hình ảnh nhanh, CTA trở thành công cụ mạnh để chẩn đoán hình ảnh mạch máu thần kinh nhất là trong tình huống cấp cứu đòi hỏi một kỹ thuật hình ảnh nhanh, thiết thực để giải đáp những câu hỏi sống còn trên lâm sàng cho quyết định điều trị rõ ràng [126].

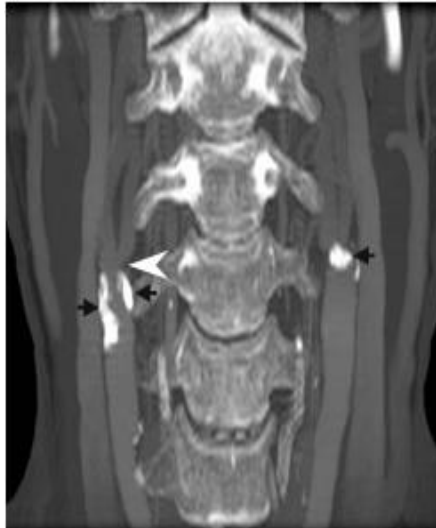
Hạn chế và ưu điểm của CTA

Không cung cấp các dữ liệu như vận tốc, hướng chảy. Vùng vôi hóa nặng chùm tia bị cứng đi, giảm chính xác khi dựng hình. Nguy cơ độc cho thận hoặc phản ứng dị ứng do chất phóng xạ và thuốc cản quang [128].

CTA khả thi cho hình ảnh động mạch cảnh xơ vữa, khảo sát tuần hoàn động mạch cảnh dễ dàng và nhanh. CTA thuận tiện và nhanh hơn DSA. CTA đo đường kính lòng mạch, bề dày mảng bám rất tốt, có độ nhạy 96-100% khi dùng siêu âm nội mạch để tham khảo. Calci hóa trong mảng bám và cấu trúc

giải phẫu mạch máu dễ dàng xác định vị trí và nhận dạng mảng XVĐM. CTA giúp theo dõi hình ảnh đầy đủ cho nghiên cứu tiền cứu, mô tả tất cả tổn thương hẹp rõ ràng tương tự chụp DSA. Giải phẫu mạch máu phức tạp không cản trở chất lượng CTA và tái dựng hình có thể tạo trong bất kỳ hình chiếu nếu không có xảo ảnh từ cấu trúc xung quanh [53].

Anderson và cộng sự đã chứng minh chụp đơn lát cắt có độ nhạy 89%, độ đặc hiệu 91% và chính xác là 90% để phát hiện hẹp ĐM cảnh trên 50% còn Josephson và cộng sự cho thấy với chụp đa lát cắt cho độ nhạy cao (100%) để đánh giá hẹp động mạch cảnh trên 70%.



Hình 1.12. Hình chụp CTA động mạch cảnh [53]

Vôi hóa động mạch cảnh hai bên (mũi tên); Hẹp động mạch cảnh bên phải (đầu mũi tên)

1.4.4. Chụp mạch máu số hóa xóa nền (Digital subtraction angiography, DSA)

DSA là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán hình ảnh mạch máu.

Hạn chế và ưu điểm của chụp mạch máu

Chụp DSA là kỹ thuật xâm nhập, đòi hỏi có kinh nghiệm và điều kiện lý tưởng, ý thức và khả năng hợp tác của người bệnh cũng như chất lượng ảnh. Bệnh nhân được theo dõi dấu hiệu sinh tồn và tình trạng thần kinh trong suốt quá trình khảo sát và sau chụp 12-24 giờ. Đường vào từ động mạch đùi có

nguy cơ biến chứng tại chỗ thấp hơn các đường vào động mạch nách, cảnh chung. Chi phí và các nguy cơ liên quan như nhồi máu não do thuyên tắc động mạch cảnh và chất cản quang [117] là trở ngại của chụp DSA. Biến chứng đột quy, xuất hiện <1% ngay cả người có kinh nghiệm thực hiện. Thực chất tỉ lệ đột quy còn cao hơn như trong nghiên cứu của ACAS là 1,2% [61].



Hình 1.13. Chụp DSA động mạch cảnh trong [61]

Hẹp nặng đoạn phình cảnh trong và hẹp phần xa “dấu hiệu dây đàn”.

DSA là kỹ thuật tốt nhất để phân biệt giữa tắc một phần và tắc hoàn toàn động mạch cảnh. Điều này mang lại lợi ích cho bệnh nhân vì giúp người thầy thuốc quyết định có phẫu thuật hay không. Trong khi các phương tiện không xâm nhập khác không đủ cho thấy mức độ dòng chảy trong hẹp mạch máu nặng, ví dụ “dấu hiệu dây đàn” (string sign). DSA còn ưu điểm hơn các kỹ thuật khác trong đánh giá tổn thương nối tiếp (hay hẹp đoạn xa) và tùy mức độ tổn thương mà điều trị phẫu thuật cắt bỏ lớp áo trong hoặc can thiệp nội mạch. DSA cũng cung cấp thông tin về lộ trình động mạch đùi, các bất thường về động mạch chủ (như bóc tách, phình mạch) không thể hoặc khó điều trị nội mạch và cũng đánh giá tính khả thi khi sử dụng dụng cụ chụp động mạch đi vào mạch máu uốn cong. DSA là phương pháp ưa thích để đánh giá bệnh động mạch đốt sống và bệnh động mạch ngoài sọ ở bệnh nhân béo

phì, suy thận hoặc mang kim loại mà về mặt kỹ thuật CTA hoặc MRA không đầy đủ hoặc không thể chụp động mạch, khi nghiên cứu hình ảnh không xâm nhập cho kết quả mâu thuẫn nhau. DSA được sử dụng như thủ thuật tái thông mạch máu để điều trị kết hợp triển khai đặt stent [61].

1.5. CÁC NGHIÊN CỨU VỀ MYELOPEROXIDASE LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI

1.5.1. Nghiên cứu myeloperoxidase trong bệnh lý tim mạch

Các nghiên cứu dịch tễ cho thấy MPO liên quan với bệnh tim mạch và các dấu chỉ điểm XVĐM ở bệnh nhân XVĐM và bệnh nhân đau ngực cấp [148]. Nghiên cứu cắt ngang của Zhang và cộng sự (2001) về mối liên quan giữa MPO với bệnh động mạch vành (ĐMV) ở 158 bệnh nhân có bệnh ĐMV và 175 người chứng cho thấy nhóm bệnh ĐMV có MPO cao hơn so với nhóm chứng và MPO liên quan đến nguy cơ tăng bệnh ĐMV [177]. Nghiên cứu của Duzguncinar và cộng sự cho thấy MPO tăng ở bệnh nhân bệnh ĐMV và tương quan với mức độ trầm trọng của XVĐM. Trong nghiên cứu EPIC (European prospective investigation into cancer and nutrition) về sự liên quan giữa ĐMV và MPO ở 1.138 bệnh nhân khỏe mạnh sau đó có bệnh ĐMV trong 8 năm theo dõi so sánh với nhóm chứng 2.237 người, Meuvese và cộng sự ghi nhận nồng độ MPO cao ở nhóm có bệnh ĐMV, MPO liên quan với nguy cơ phát triển bệnh ĐMV trong tương lai ở những người khỏe mạnh, độc lập với các YTNC truyền thống [71], [125].

Ndrepepa (2008) nghiên cứu cắt ngang gồm 680 bệnh nhân bệnh ĐMV với 382 bệnh nhân có bệnh ĐMV ổn định và 194 chứng với chụp mạch vành bình thường, nồng độ MPO ở bệnh nhân bệnh tim mạch cao hơn so với nhóm chứng. Hơn nữa, nồng độ MPO liên quan với sự hiện diện bệnh ĐMV. Mocatta và cộng sự nghiên cứu 5 năm tất cả nguyên nhân tử vong ở 512 bệnh nhân với NMCT thấy rằng bệnh nhân có MPO tăng trên mức trung bình thì nguy cơ tăng gấp 2 lần tất cả các nguyên nhân gây tử vong so với bệnh nhân

có MPO dưới mức trung bình. Tác giả Dilshad Ahmed Khan và cộng sự cũng cho kết quả tương tự [108]. Nồng độ MPO cao còn là yếu tố tiên đoán độc lập tử vong trong bệnh viện ở bệnh nhân NMCT có ST chênh có choáng tim [111]. Baldus và cộng sự ở nghiên cứu CAPTURE gồm 1.090 bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp trong 6 tháng theo dõi giá trị tiên đoán của MPO cho tử vong và NMCT cấp. Bệnh nhân có MPO tăng thì nguy cơ tái nhồi máu hoặc tử vong gấp 2,25 lần. Mức độ thay đổi MPO không tương ứng với Troponin T [59]. Julia Searle cũng cho rằng MPO hữu ích để đánh giá bệnh mạch vành cấp ở bệnh nhân ban đầu có troponin âm tính [149]. Marit Granér và cộng sự cho thấy đo MPO thêm ngoài troponin sẽ giúp chẩn đoán chính xác bệnh mạch vành cấp [92]. Nghiên cứu đoàn hệ của Esporcatte R và cộng sự 140 bệnh nhân, có 49 (35%) được chẩn đoán bị hội chứng mạch vành cấp, trong đó 13 bệnh nhân (9,3%) được chẩn đoán NMCT không có ST cao. Điểm cắt MPO tốt nhất cho NMCT được xác định là >100 pmol/l. Trong phân tích đa biến, MPO được chứng minh là biến độc lập duy nhất để chẩn đoán NMCT cấp với tỉ số nguy cơ (OR) 8,04 ($p = 0,048$). Như vậy ở bệnh nhân cơn đau ngực cấp và không có ST chênh, MPO cao là một công cụ quan trọng để tiên đoán yếu tố cho nhập viện [80]. W.H. Wilson Tang và cộng sự (2011) nghiên cứu 1.895 bệnh nhân có bệnh ĐMV theo dõi 3 năm các biến cố tim mạch bất lợi chính (major adverse cardiovascular events -MACE) như tử vong, NMCT cấp, đột quỵ thì những bệnh nhân có $MPO > 322$ pmol/l sẽ tăng nguy cơ bị MACE trong tương lai [158].

Một nghiên cứu trong nước của tác giả Nguyễn Thanh Định và Huỳnh Văn Minh năm 2011 về nồng độ MPO huyết tương và mối liên quan với mức độ nặng ở bệnh nhân NMCT cấp cho thấy nồng độ MPO tăng ở nhóm NMCT cấp hơn so với nhóm chứng ($p = 0,01$) và có sự tương quan thuận giữa nồng độ MPO huyết tương với mức độ nặng của bệnh [16].

1.5.2. Nghiên cứu myeloperoxidase trong bệnh lý đái tháo đường

Wiersma JJ và cộng sự cho rằng ĐTD týp 2 được liên kết với RLCNNM và XVĐM gia tăng nhanh khi nghiên cứu so sánh MPO huyết tương ở bệnh nhân ĐTD với không ĐTD có cơn đau thắt ngực ổn định và nhẹ từ 440 bệnh nhân được tuyển từ các phòng khám tim mạch ngoại trú, với 268 bệnh nhân ĐTD týp 2 và 172 bệnh nhân không có ĐTD týp 2. Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến để điều chỉnh cho các yếu tố nhiễu. Kết quả: Nồng độ MPO cao ở bệnh nhân ĐTD (trung bình 141 pmol/l; khoảng tứ phân vị 115-171 pmol/l) hơn so với ở những bệnh nhân không ĐTD (trung bình, 126 pmol/l; khoảng tứ phân vị 105-167 pmol/l) ($p = 0,01$). Nghiên cứu này kết luận rằng ĐTD týp 2 liên quan với tăng nhẹ MPO, độc lập của các biến khác trên lâm sàng. Mọi liên quan này thể hiện tiến trình XVĐM ở bệnh nhân ĐTD [172].

Giảm HDL và tăng stress oxy hóa là đặc trưng của ĐTD týp 2. MPO là một enzyme oxy hóa một phần liên kết với HDL và gây rối loạn chức năng HDL, MPO là yếu tố nguy cơ độc lập cho bệnh tim mạch. Paraoxonase-1 là một enzyme HDL-liên kết để bảo vệ chống lại bệnh tim mạch và giảm bệnh ĐTD. Jornayvaz FR và cộng sự (2009) nghiên cứu về nồng độ MPO trong huyết tương và paraoxonase-1 ở bệnh nhân ĐTD týp 2 và bệnh nhân không có ĐTD, có và không có bệnh tim mạch. Kết quả: Nồng độ MPO huyết tương tăng đáng kể ở các nhóm bệnh nhân có và không có ĐTD có bệnh mạch vành. Phân tích đa biến cho thấy MPO huyết tương là một yếu tố nguy cơ độc lập thúc đẩy rối loạn chức năng HDL và làm tăng nguy cơ tim mạch [103].

Trong nghiên cứu của Leonard P. Vander Zwan và cộng sự (2009) ghi nhận nồng độ MPO là dấu chỉ điểm liên quan đến quá trình viêm nhiễm và stress oxy hóa khi đo nồng độ MPO ở 230 bệnh nhân có nồng độ glucose bình thường và 386 bệnh nhân có glucose bất thường cho thấy bệnh nhân có chuyển hóa glucose máu bất thường thì nồng độ MPO tăng [166].

Fabio R Tavora và cộng sự (2009) nghiên cứu 61 bệnh nhân vỡ mảng xơ vữa cấp, 15 bệnh nhân vỡ cấp, 15 trường hợp vỡ có tổ chức, 31 vỡ động mạch có bao mỏng và 28 xơ vữa động mạch từ 72 bệnh nhân đột tử do bệnh động mạch vành bằng kỹ thuật sinh hóa mô miễn dịch và sinh hóa mô. Kết quả tế bào dương tính với MPO hiện diện nhiều hơn tắc mạch hoàn toàn so không hoàn toàn gây vỡ mảng xơ vữa ($p=0,006$) và số lượng nhiều hơn ở bệnh nhân ĐTD so với không ĐTD ($p=0,002$) [160].

Elena Moldoveanu và cộng sự nghiên cứu mối liên quan giữa lipoprotein-phospholipase 2, MPO và paraxonase những enzyme này liên quan tới tiến triển rối loạn chức năng nội mạc ở bệnh nhân ĐTD tít 2 từ 100 bệnh nhân ĐTD: 50 không có bệnh mạch vành (nhóm 1); 50 có bệnh mạch vành (nhóm 2) và 46 người chứng khỏe mạnh. Kết quả cho thấy lipoprotein-phospholipase 2 cao ở nhóm 2 hơn nhóm 1 và nhóm chứng. Paraxonase nhóm 1 thấp hơn nhóm chứng và thấp nhất ở nhóm 2. MPO cao ở bệnh nhân ĐTD hơn nhóm chứng [131].

Heilman K và cộng sự xem những thay đổi chức năng, cấu trúc của động mạch với dấu chỉ điểm sinh hóa mới của xơ vữa mạch là MPO từ 30 bệnh nhân ĐTD, thời gian mắc bệnh $5,4\pm 3,4$ năm được xét nghiệm MPO và đo IMT động mạch cảnh so với 30 người chứng. Kết quả bệnh ĐTD có MPO tăng ($p=0,006$), IMT tăng ($p=0,005$) so với nhóm chứng [97].

Cho đến nay, tại Việt Nam các nghiên cứu về MPO còn rất ít. Chúng tôi chưa tìm thấy nghiên cứu nào trong nước đề cập đến enzyme này ở bệnh nhân ĐTD nói chung cũng như bệnh nhân ĐTD tít 2 nói riêng.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu gồm những bệnh nhân ĐTĐ týp 2 đang điều trị tại khoa nội Bệnh viện Đa khoa Trung tâm Tiền Giang và có nhóm tham chiếu là những người khỏe mạnh không bị ĐTĐ.

2.1.1. Nhóm bệnh đái tháo đường týp 2

2.1.1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường

Chúng tôi dùng tiêu chuẩn chẩn đoán của ADA năm 2010 [46], [47]. ĐTĐ được chẩn đoán khi có ít nhất 1 trong 4 tiêu chuẩn sau:

- + Nồng độ HbA1C $\geq 6,5\%$ và/hoặc
- + Nồng độ glucose huyết tương lúc đói (ít nhất sau 8 giờ không ăn) ≥ 7 mmol/L (126mg/dL), và/ hoặc
- + Nồng độ glucose huyết tương 2 giờ sau làm nghiệm pháp dung nạp glucose $\geq 11,1$ mmol/L (200mg/dL), và/hoặc
- + Nồng độ glucose huyết tương bất kỳ $\geq 11,1$ mmol/L (200mg/dL) kèm triệu chứng lâm sàng cổ điển như tiểu nhiều, uống nhiều, sút cân.

Chẩn đoán được xác định khi thực hiện lại xét nghiệm lần thứ hai ở những người có đường huyết bất thường (HbA1C, glucose huyết tương lúc đói, glucose huyết tương sau 2 giờ) vẫn đạt tiêu chuẩn chẩn đoán.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi dựa vào 2 tiêu chuẩn (glucose huyết tương đói hoặc glucose huyết tương bất kỳ) trong 4 tiêu chuẩn trên.

2.1.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường týp 2

- Chẩn đoán ĐTĐ týp 2 dựa theo tiêu chuẩn của Liên đoàn ĐTĐ thế giới và Tổ chức Y tế Thế giới 2005 [12], [51].

- + Tuổi thường phát hiện bệnh >30 .
- + Khởi phát chậm, thường không triệu chứng.

+ Lâm sàng thường gặp ở người béo phì, có tiền sử gia đình bệnh ĐTD týp 2.

+ Nhiễm toan ceton hiếm gặp.

+ Insulin máu: tăng, bình thường hoặc giảm nhẹ.

Trong nghiên cứu này chúng tôi chọn bệnh nhân đái tháo đường týp 2 đã được chẩn đoán trước đó đang điều trị bằng thuốc viên hạ đường huyết có hoặc không có kết hợp với insulin.

2.1.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân đang bị các biến chứng nặng của ĐTD như hôn mê tăng đường máu, điều trị các bệnh nội khoa nặng có hôn mê, nhồi máu cơ tim, bệnh phổi mạn tính nặng, viêm khớp dạng thấp, bệnh nhân tổn thương thận...không cho phép thực hiện các kỹ thuật thăm dò.

- Không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Nhóm chứng tham chiếu

Để tham chiếu giá trị trung bình nồng độ MPO ở đối tượng ĐTD týp 2 so với không ĐTD, đối tượng được tham chiếu là những người đến khám sức khỏe tại khoa Khám Bệnh, bệnh viện Đa khoa Trung tâm Tiền Giang, không mắc các bệnh lý ảnh hưởng đến tăng nồng độ MPO.

- Tình nguyện tham gia nghiên cứu.

2.1.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Tất cả các đối tượng tham gia nghiên cứu được thăm khám lâm sàng và thực hiện cận lâm sàng tại Bệnh viện Đa khoa Trung tâm Tiền Giang.

Riêng xét nghiệm để định lượng nồng độ MPO huyết tương được thực hiện tại Bệnh viện Trung ương Huế.

Thời gian nghiên cứu từ tháng 01 năm 2011 đến tháng 12 năm 2013.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu là mô tả, cắt ngang có nhóm chứng để tham chiếu nồng độ MPO.

2.2.2. Cách thức chọn mẫu

Cỡ mẫu: theo công thức tính cỡ mẫu tính giá trị trung bình nồng độ MPO giữa 2 nhóm:

$$N = \frac{2C}{(ES)^2}$$

$$ES = \frac{\mu_1 - \mu_2}{\sigma_1}$$

Trong đó

- μ_1 : nồng độ MPO trung bình của nhóm tham chiếu.

$\mu_1 = 130,9$ pmol/l.

Kết quả giá trị trung bình MPO nhóm tham chiếu lấy từ giá trị trung bình nhóm chứng của nghiên cứu Shetty [151].

- μ_2 : nồng độ MPO trung bình của nhóm bệnh.

$\mu_2 = 178,3$ pmol/l.

Kết quả giá trị trung bình MPO lấy từ giá trị trung bình MPO ở nhóm ĐTĐ týp 2 từ nghiên cứu của Shetty [151].

- σ_1 : độ lệch chuẩn của nhóm tham chiếu.

Độ lệch chuẩn $\sigma_1 = 61,7$ lấy từ nghiên cứu của Shetty [151].

- C: 19,84 (ứng với $\alpha = 0,01$; $\beta = 0,05$).

Kết quả tính toán số n cỡ mẫu cần thiết cho mỗi nhóm là 67.

Thực tế mẫu nghiên cứu của chúng tôi gồm 2 nhóm:

Nhóm bệnh ĐTĐ týp 2 gồm 81 bệnh nhân.

Nhóm chứng để tham chiếu gồm 67 người.

2.2.3. Các biến số nghiên cứu

Tất cả các đối tượng ĐTD được nghiên cứu các tham số bao gồm:

2.2.3.1. Yếu tố nguy cơ truyền thống

- Tuổi: Tính theo năm sinh dương lịch của bệnh nhân.

Dựa vào các khuyến cáo nguy cơ tim mạch ở tuổi ≥ 55 t [85], [121]. Chúng tôi chia tuổi được chia thành 3 nhóm: nhóm 1: < 55 t, nhóm 2: 55-64t và nhóm 3: ≥ 65 tuổi.

- Giới: Nam hoặc Nữ.

- Thời gian phát hiện bệnh ĐTD: Tính từ khi bệnh nhân phát hiện đến khi đưa vào nghiên cứu. Đơn vị thời gian được tính là năm.

Thời gian phát hiện bệnh được chia thành 3 phân nhóm: nhóm 1 < 5 năm, nhóm 2 từ 5 năm đến dưới 10 năm và nhóm 3 ≥ 10 năm.

- Huyết áp động mạch: Dùng máy đo HA đồng hồ hiệu YAMASU (do Nhật Bản sản xuất), đã được kiểm định có dán tem kiểm định đo lường Việt Nam, có đối chiếu với máy đo HA thủy ngân.

Phương pháp tiến hành: Đối tượng nghiên cứu không hút thuốc lá, không uống cà phê 30 phút trước khi đo. Nghỉ ngơi 5 phút trước khi đo. Nếu vừa hoạt động mạnh, vừa xúc cảm mạnh phải nghỉ ngơi 15-30 phút.

Huyết áp được đo ở tư thế ngồi tựa lưng vào ghế. Tầm ngang bao hơi quấn tay ngang với mỏm tim. Băng tay đặt ở phần cao của cánh tay trần, loa ống nghe đặt trên động mạch cánh tay nơi đã xác định bắt được mạch khuỷu tay.

Đo HA 2 lần cách nhau 2 phút, sau đó lấy trung bình cộng HA giữa 2 lần đo làm trị số HA của đối tượng nghiên cứu. Nếu 2 số đo chênh lệch nhau quá 5mmHg thì phải đo lại 1-2 lần nữa rồi mới lấy trung bình cộng.

Đo 2 tay, lấy bên nào cao hơn, đề phòng bên kia động mạch có chỗ hẹp.

Đánh giá kết quả: THA khi HA tâm thu ≥ 140 mmHg và HA tâm trương ≥ 80 mmHg hoặc/ và những bệnh nhân có tiền sử THA [46]. Đánh giá

mục tiêu kiểm soát HA dựa vào ADA 2014, bệnh nhân ĐTĐ mục tiêu kiểm soát là HA < 140/80 mmHg [47].

- Bilan lipid: Cholesterol toàn phần, Triglycerid, HDL-C và LDL-C.

Mẫu máu được lấy vào sáng sớm trước ăn. Thực hiện tại khoa Sinh hoá Bệnh viện.

Đơn vị tính là mmol/L

Đánh giá rối loạn lipid dựa theo hướng dẫn của AACE 2012 [43].

+ Cholesterol toàn phần $\geq 5,2$ mmol/l (≥ 200 mg/dl).

+ HDL-C $\leq 1,01$ mmol/l (≤ 40 mg/dl) đối với nam, HDL-C $\leq 1,3$ mmol/l (≤ 50 mg/dl) đối với nữ.

+ LDL-C $\geq 3,4$ mmol/l (≥ 130 mg/dl)

+ Triglycerid $\geq 1,7$ mmol/l (≥ 150 mg/dl)

+ Non-HDL = Cholesterol toàn phần - HDL-C $\geq 3,4$ mmol/l ở bệnh nhân ĐTĐ.

Mục tiêu điều trị lipid cho nguy cơ bệnh tim mạch theo AACE 2012 [43], [85] đề nghị như sau:

+ Cholesterol toàn phần (TC) < 5,2 mmol/l (200 mg/dL)

+ LDL-C < 2,6 mmol/l (100 mg/dL); < 1,8 mmol/l (70 mg/dL) (ở bệnh nhân nguy cơ rất cao)

+ HDL-C > 1,01 mmol/l (40 mg/dL) ở nam và > 1,3 mmol/l (50 mg/dl) ở nữ.

+ Non-HDL-C trên 30 mg/dL của LDL-C mục tiêu (< 3,4 mmol/l hay < 130 mg/dL ở bệnh nhân ĐTĐ).

+ Triglycerid (TG) < 1,7 mmol/l (150 mg/dL).

- Chỉ số sinh xơ vữa: - TC/HDL-C, - TG/HDL-C, - LDL-C/HDL-C.

Dựa vào một số nghiên cứu của các tác giả nước ngoài về chỉ số sinh xơ vữa [43], [54], [72], [89], [114], [137] chỉ số sinh xơ vữa cao khi:

+ TC/HDL-C ≥ 4

+ TG/HDL-C $\geq 2,4$

+ LDL-C/HDL-C $\geq 2,3$

2.2.3.2. *Yếu tố nguy cơ không truyền thống*

- Vòng bụng (VB)

+ Phương pháp tiến hành: Bệnh nhân đứng thẳng, 2 bàn chân dãn 10 cm, thở đều, dùng thước dây (đơn vị tính là cm) đo VB vào cuối kỳ thở ra. Vòng bụng đo ngang qua trung điểm giữa xương sườn cuối và mào chậu (đối với người quá béo phì). Sai số không quá 0,5cm.

+ Đánh giá kết quả: Chỉ số VB được đánh giá theo tiêu chuẩn của Liên đoàn Đái tháo đường Quốc tế năm 2005 dành cho người Châu Á, VB được xem là có nguy cơ khi nam $\geq 90\text{cm}$ và nữ $\geq 80\text{cm}$ [129].

- Chỉ số khối cơ thể (BMI)

+ Phương pháp tiến hành: Cân đặt ở vị trí cân bằng. Đối tượng ở trong tư thế đứng thẳng thoải mái, mắt nhìn về phía trước, 2 gót chân sát mặt sau của cân chụm lại thành hình chữ V. Đi chân trần, không đội mũ, không mang bất cứ vật gì, chỉ mặc áo quần mỏng. Đảm bảo 4 điểm trên cơ thể chạm vào thước đo đó là vùng chẩm, xương bả vai, mông và gót chân.

Đo cân nặng cơ thể. Kết quả tính bằng kg, sai số không quá 100g.

Đo chiều cao cơ thể bằng thước đo chiều cao gắn liền với cân. Bệnh nhân đứng trong tư thế như đo cân nặng. Người đo kéo êke gắn sẵn trên thước đo lên cho quá đầu, hạ xuống đến chạm đỉnh đầu. Kết quả tính bằng đơn vị m, sai số không quá 10mm [1].

+ Đơn vị dùng: Cân nặng (CN)= kg; Chiều cao (CC)= m.

+ Tính chỉ số khối cơ thể (BMI) theo công thức:
$$\text{BMI} = \frac{\text{CN}(\text{kg})}{\text{CC}(\text{m}^2)}$$

+ Đánh giá kết quả theo tiêu chuẩn phân độ béo phì của WHO áp dụng cho người Châu Á- Thái Bình Dương [129].

Bảng 2.1. Phân độ béo phì áp dụng cho người Châu Á- Thái Bình Dương

BMI (kg/m²)	Phân độ
< 18,5	Gầy
18,5-22,9	Bình thường
23,0-24,9	Thừa cân
25,0-29,9	Béo phì độ 1
≥ 30,0	Béo phì độ 2

- Glucose máu lúc đói: Cho bệnh nhân nhịn đói qua đêm tối thiểu 10 giờ. Lấy đường máu sáng hôm sau, trước ăn sáng, làm xét nghiệm tại khoa sinh hoá Bệnh viện Đa khoa Trung tâm Tiền Giang.

Đơn vị tính là mmol/L.

Để đánh giá điều trị: Theo ADA 2014, đường máu lúc đói từ 3,9-7,2 mmol/L (70-130 mg/dL) gọi là được kiểm soát tốt [47].

- HbA1C: Là loại huyết sắc tố đã được glycosyl hóa, sản phẩm tạo thành glucose hoặc dẫn xuất phosphoryl của glucose lên gốc valin của đầu N tận của chuỗi β của huyết sắc tố A. Bệnh nhân được lấy máu vào buổi sáng hôm sau cùng mẫu máu với làm đường máu lúc đói. Làm xét nghiệm tại khoa sinh hóa bệnh viện.

Đơn vị tính là %. Đánh giá điều trị: Theo ADA 2014, HbA1C < 7% gọi là ĐTD kiểm soát tốt [47].

- CRP: Đơn vị tính là mg/L. Để loại những trường hợp CRP tăng do bệnh lý viêm cấp, chúng tôi chỉ chọn những trường hợp có $CRP \leq 20$ mg/L.

Đánh giá nguy cơ tim mạch qua nồng độ CRP huyết thanh theo AHA/CDC 2003 [43], [138].

+ CRP < 1mg/L: nguy cơ tim mạch thấp.

+ CRP = 1-3mg/L: nguy cơ tim mạch trung bình.

+ CRP > 3mg/L: nguy cơ tim mạch cao.

- Fibrinogen huyết tương: Nồng độ fibrinogen huyết tương (mg/l) được đo ở khoa xét nghiệm tại bệnh viện lấy mẫu nghiên cứu.

Lấy máu tĩnh mạch, thường là ở mắt trong khuỷu tay hay trên mặt mu bàn tay.

Bình thường theo chuẩn máy là: 200 - 400 mg/dl.

- Bạch cầu trung tính: Bằng máy đếm tại ở khoa xét nghiệm tại bệnh viện lấy mẫu nghiên cứu. Giá trị bình thường của bạch cầu đã chuẩn theo máy là: 5.000-10.000 bạch cầu/ mm³ (5-10 G/L)

- Đo bề dày lớp trung nội mạc động mạch cảnh (IMT): Máy siêu âm Mylab 50 Xvision của hãng Esaote, đầu dò tần số 7,5 MHz có gắn hệ thống máy vi tính, tính toán các thông số tự động theo chương trình. Đo IMT dựa theo hướng dẫn của ASE 2008 [155].

+ Tư thế bệnh nhân: Nằm ngửa, đầu quay 45 độ về phía đối diện bên khám.



Hình 2.1. Vị trí đặt đầu dò đo IMT động mạch cảnh [155]

+ Vị trí đo: Trước chỗ chia đôi của động mạch cảnh chung 10 mm.

+ Cách lấy hình ảnh bề dày lớp nội trung mạc: Hình ảnh cấu trúc thành động mạch qua siêu âm 2D, cắt dọc gồm 3 lớp. Lớp nội mạc (intima) và lớp ngoài (adventitia) tạo ra 2 đường hồi âm (echogenic) song song và chen giữa là lớp giữa (media) không hồi âm.

Trên siêu âm có thể thấy đường trong cùng tương đối rõ là lớp nội mạc, đường đen kế tiếp là lớp giữa và đường trắng ngoài cùng là lớp ngoài của động mạch.

Bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh chung trên siêu âm được tính từ bắt đầu của lớp nội mạc ở phía trong lòng mạch, đó là lớp hồi âm đầu tiên, ngang qua vùng giảm hồi âm đến bắt đầu của lớp ngoại mạc (ranh giới của lớp ngoại - trung mạc), lớp hồi âm thứ hai [178].

Đo khoảng cách từ điểm trên bề mặt lớp nội mạc ở phía lòng mạch thẳng góc tương xứng đến điểm nằm trên ranh giới lớp ngoại - trung mạc.

Đo ít nhất 3 điểm khác nhau ở vị trí khảo sát, bề dày lớp IMT được tính theo công thức:

$$R = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |y_i|$$

R: Là bề dày trung bình cộng lớp IMT tại vị trí khảo sát. Đơn vị biểu thị mm.

n: Số điểm khảo sát.

y_i : Bề dày lớp nội trung mạc tại điểm i.

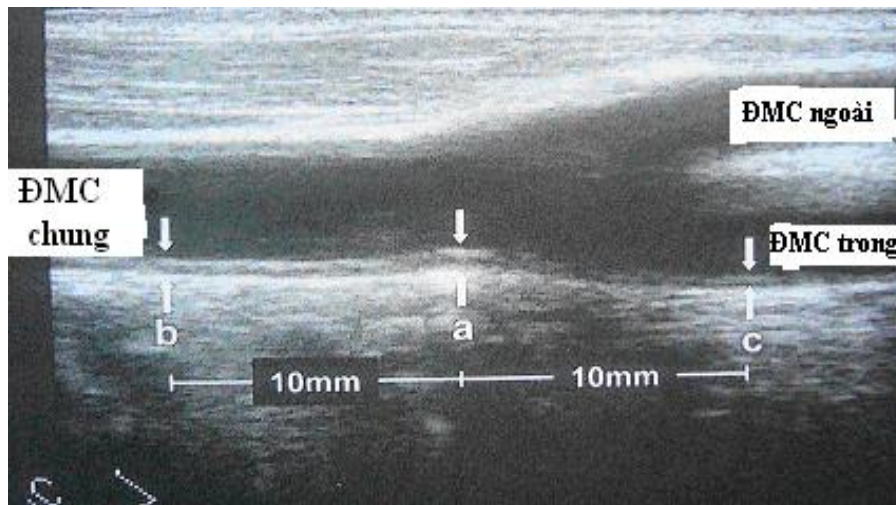
Đơn vị biểu thị là mm.

+ Đánh giá IMT động mạch cảnh chung theo hướng dẫn của Hội Tăng huyết áp Châu Âu/ Hội Tim mạch Châu Âu năm 2007 [121], [123], [143].

IMT < 0,9 mm: Bình thường.

IMT ≥ 0,9 mm-1,49 mm: Dày lớp nội trung mạc.

Mảng xơ vữa: được định nghĩa là khi bề dày IMT > 50% so với bề dày của đoạn thành mạch kế cận, khu trú, nhô vào lòng mạch hoặc khi IMT ≥ 1,5mm.



Hình 2.2. Cách đo bề dày lớp nội trung mạc (IMT)

- Điện tim: Cho bệnh nhân nằm ngửa, bộc lộ ngực, 2 tay để xuôi dọc thân mình, 2 chân duỗi thẳng, cởi bỏ các đồ trang sức có tính dẫn điện. Bôi kem dẫn điện, mắc các điện cực ở các chi và trước tim theo quy định của Hội Tim mạch Hoa Kỳ. Tiến hành đo ở 12 chuyển đạo thông dụng.

Tốc độ máy đo là 25mm/giây, biên độ là đường kẻ ngang mỗi ô 1mV=1mm, thời gian là đường kẻ dọc mỗi ô 1mm=0,04 giây (máy đã cài chương trình tự động hóa).

Cách đo QT và đánh giá kết quả: Lấy QT tiêu biểu ở V2 hay V4, nhưng nếu khó khăn (như T dẹt, khó đọc) thì lấy ở D2. Trường hợp có sóng U quá cao chồng tiếp vào sườn sóng T làm dễ nhầm với với phần đuôi của sóng T nên làm khoảng QT dài ra một cách sai lầm. Trường hợp này phải so sánh QT ở nhiều chuyển đạo. Vì QT của một nhát bóp phụ thuộc rất nhiều vào tần số tim tức thời trước nó nên khi đo QT bao giờ cũng phải đo khoảng RR trước nó. Không nên đo QT ở 3-4 phức bộ liên tiếp liền sau một ngoại tâm thu vì lúc đó tính dẫn truyền cơ bản của cơ tim đã bị ngoại tâm thu tạm thời làm biến đổi, làm QT cũng bị biến đổi theo.

Phân tích đoạn QT, tính QTc theo công thức Bazett: $QTc = QT / \sqrt{RR}$ (ms) [115]. Thời gian QTc là dùng công thức toán học để chuyển thời gian

QT thực tế thành thời gian QT của một chu chuyển tim có tần số khoảng 60 lần/phút, để xem nó có nằm trong giới hạn bình thường hay không.

$QTc \geq 440$ ms được xem là bệnh lý [115].

+ Chỉ số Sokolow-Lyon: Để đánh giá dày thất trái, chúng tôi dựa vào chỉ số Sokolow- Lyon đã được WHO công nhận: $SV1+RV5$ hoặc $RV6 \geq 35$ mm. Hoặc $RV5$ hay $RV6 > 26$ mm.

+ Thiếu máu cục bộ cơ tim: Tiêu chuẩn chẩn đoán thiếu máu cơ tim dưới nội mạc:

ST chênh xuống ≥ 1 mm tại điểm J.

ST chênh xuống dạng, và sóng T dương hay đảo ngược hướng với QRS.

ST chênh xuống tại thời điểm J từ 1-2mm, theo sau bởi sự chéch lên của ST nhưng vẫn dưới đường đẳng điện 1mm và kéo dài 0,08 giây.

ST đảo ngược, sâu, đối xứng: Thiếu máu dưới thượng tâm mạc.

Tiêu chuẩn chẩn đoán nhồi máu cơ tim mạn: Q rộng $\geq \frac{1}{4}$ sóng R cùng chuyển đạo.

- Siêu âm tim: Thực hiện tại phòng siêu âm tim tại bệnh viện lấy mẫu.

Sau khi giải thích rõ về cuộc thăm khám, cho bệnh nhân nằm nghỉ 5-10 phút, kiểm tra máy, mắc các điện cực đo điện tâm đồ cùng lúc.

Bệnh nhân nằm nghiêng trái một góc khoảng 45° , cởi bỏ đồ trang sức có tính dẫn điện, bộc lộ ngực, bôi gel siêu âm, người khám ngồi bên phải bệnh nhân.

Dùng đầu dò sector điện tử 3,5 MHz. Tiến hành siêu âm tuần tự bằng siêu âm 2 bình diện, siêu âm 1 bình diện, siêu âm Doppler xung và liên tục. Để hạn chế ảnh hưởng của hô hấp lên phổ Doppler nên đo ở cuối kỳ thở ra, tất cả các thông số siêu âm tim được đo trên 3 chu chuyển tim liên tiếp có mắc điện tâm đồ đồng thời. Kết quả cuối cùng là trung bình cộng của các giá trị này.

Các phép đo trên siêu âm TM và 2D: Đặt đầu dò ở liên sườn 2-3 cạnh ức trái, khảo sát toàn bộ tim qua siêu âm 2D ở mặt cắt cạnh ức trực dọc, sau đó các thông số trên siêu âm TM. Chúng tôi sử dụng 2 nhát cắt: nhát cắt qua thất ghi ở dưới bờ tự do của van 2 lá và nhát cắt qua động mạch chủ đo theo khuyến cáo của Hội siêu âm tim Hoa Kỳ (2005).

+ Đường kính thất trái cuối tâm trương (LVDd): Đo ở khởi đầu của phức bộ QRS, từ bờ dưới vách liên thất tới bờ trên của thành sau thất trái. Bình thường LVDd: 39-56 mm.

+ Đường kính thất trái cuối tâm thu (LVDs): Đo từ đỉnh vận động ra sau của vách liên thất tới bờ trên của thành sau thất trái. Bình thường 22-43 mm.

+ Chiều dày vách liên thất cuối tâm trương (IVSd): Đo ở khởi đầu của phức bộ QRS, từ bờ trên tới bờ dưới của vách liên thất. Bình thường 6-11mm.

+ Chiều dày vách liên thất cuối tâm thu (IVSs), bình thường 9-15 mm. Chiều dày thành sau thất trái cuối tâm thu (LVPWs), bình thường 13-20mm.

+ Chiều dày thành sau thất trái cuối tâm trương (LVPWd): đo ở khởi đầu của phức bộ QRS, từ bờ trên thành sau tới lớp thượng tâm mạc thành sau. Bình thường 8-12 mm.

Từ các chỉ số đo được ở trên tính được chỉ số khối cơ thất trái, chức năng tâm thu thất trái.

(1) Chỉ số khối cơ thất trái (LVMI)

Chỉ số khối cơ thất trái tính theo công thức được lập sẵn trên máy từ các chỉ số đo được ở trên [147], [175].

$$LVMI(g/m^2) = LVM(g)/BSA(m^2)$$

Trong đó: LVM: khối cơ thất trái và BSA: diện tích da cơ thể

$$BSA = \text{cân nặng}^{0,425}(\text{kg}) \times \text{chiều cao}^{0,725}(\text{cm}) \times 71,84 \times 10^{-10}$$

$$LVM(g) = 0,8[1,04(LVDd+IVSd+ PWD)^3 - LVDd^3] + 0,6$$

Theo tiêu chuẩn của Hội siêu âm Hoa Kỳ (ASE- American Society of Echocardiography) 2005, chẩn đoán phì đại thất trái khi: LVMI >115 (g/m²) đối với nam, LVMI > 95(g/m²) đối với nữ [147].

(2) Phân suất tống máu (EF):

Được tính theo công thức sau: $EF=(Vd -Vs)/Vd$

Trong đó: Vd và Dd là thể tích và đường kính thất trái tâm trương. Vs và Ds là thể tích và đường kính thất trái tâm thu.

$$Vd = 7x LVDd^3/2,4 x LVDd$$

$$Vs = 7x LVDs^3/ 2,4 x LVDs$$

+ Đánh giá rối loạn chức năng tâm thu thất trái theo ASE (2005) [116]

Chức năng tâm thu giảm nặng: EF < 30%

Chức năng tâm thu giảm vừa: 30% ≤ EF ≤ 44%

Chức năng tâm thu giảm nhẹ: 45% ≤ EF ≤ 54%

Chức năng tâm thu bình thường: 55% ≤ EF < 80%

- Định lượng nồng độ enzyme myeloperoxidase huyết tương

ARCHITECT MPO là một xét nghiệm theo kỹ thuật điện hóa phát quang vi hạt, định lượng nồng độ MPO huyết tương trên hệ thống máy xét nghiệm miễn dịch tự động ARCHITECT của hãng Abbott [44], có chế độ chạy cấp cứu, được thực hiện tại khoa sinh hóa BV TW Huế.

Đơn vị biểu thị: pmol/l

Phương pháp: CMIA, Sandwich.

Lựa chọn kháng thể: kháng thể gắn và kháng thể phát tín hiệu nguồn gốc chuột đơn dòng.

Loại mẫu bệnh phẩm: Huyết tương với chất chống đông EDTA.

Xét nghiệm ARCHITECT MPO đang phát triển là xét nghiệm miễn dịch gồm 2 bước để xác định sự hiện diện MPO của người trong huyết tương bằng cách sử dụng kỹ thuật hóa phát quang miễn dịch tự động (chemiluminescent

automated immunoassay CMIA) xét nghiệm với các giao thức linh hoạt, được gọi là CHEMIFLEX. Có thể được thực hiện ở chế độ thường xuyên hoặc STAT.

Trong bước đầu tiên, mẫu chứa MPO và kháng MPO màng thuận từ phân vi thể được kết hợp. MPO hiện diện trong mẫu thử liên kết với các kháng MPO màng phân vi thể.

Bước thứ hai sau khi ủ rửa, kháng MPO acridinium liên hợp được dán nhãn và chuyển sang bước tiếp theo.

Tiếp theo một bước ủ và rửa khác, pre - trigger và dung dịch trigger được thêm vào hỗn hợp phản ứng.

Kết quả phản ứng phát quang hóa học được đo là đơn vị ánh sáng tương đối (relative light units - RLUs). Một mối liên quan trực tiếp tồn tại giữa số lượng của MPO trong mẫu thử và các RLUs phát hiện bởi các hệ thống quang học ARCHITECT. Nồng độ của MPO được đọc liên quan đến một đường cong tiêu chuẩn thành lập với nồng độ MPO chuẩn được biết trước.

Khoảng đo: 0-10000 pmol/l

Thời gian ra kết quả đầu tiên: 18 phút

Nồng độ MPO thực hiện trong 149 mẫu khỏe mạnh, nồng độ trung bình là 190 pmol/l. Một nghiên cứu khác thực hiện 400 mẫu. Nồng độ trung bình là 285,5 pmol/l (95%) [44].

Cách thu thập, bảo quản và vận chuyển mẫu: Mẫu sau khi được lấy từ bệnh nhân được bỏ vào tuýp có chứa chất chống đông EDTA, đậy nắp, dán nhãn, ghi đầy đủ thông tin bệnh nhân, chuyển đến phòng xét nghiệm ở tư thế đứng thẳng. Tại phòng xét nghiệm sau khi mẫu được tiếp nhận sẽ được quay ly tâm tách huyết tương sau đó được bảo quản trong nhiệt độ thích hợp (khoảng -18°C) và đảm bảo mẫu được duy trì nhiệt độ thích hợp trong suốt thời gian vận chuyển đến nơi xét nghiệm.

2.2.4. Phương pháp thu thập và xử lý số liệu

2.2.4.1. Phương pháp thu thập số liệu

Các số liệu lâm sàng, cận lâm sàng và những thông tin khác được ghi nhận vào phiếu nghiên cứu chung.

2.2.4.2. Phương pháp xử lý số liệu

- Xử lý số liệu trên máy vi tính bằng phần mềm thống kê SPSS 16.0.
- Giá trị các chỉ số định lượng được trình bày dưới dạng trung bình \pm độ lệch chuẩn (SD).

Cách tính trị số trung bình: $\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$

Trong đó x là trị số của cá thể, n là tổng số các trường hợp.

Độ lệch chuẩn (SD): $SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$

- Đánh giá sự khác biệt giữa 2 giá trị trung bình bằng kiểm định t-test.

$$t = \frac{(\bar{X}_a - \bar{X}_b)}{S_p \sqrt{\frac{1}{n_a} + \frac{1}{n_b}}}$$

\bar{X} : Trung bình mẫu. S: phương sai

- Các chỉ số định tính được trình bày dưới dạng tỉ lệ phần trăm (%).

Dùng công thức kiểm định Z để so sánh hai tỉ lệ của hai tổng thể.

$$Z = \frac{P_A - P_B}{\sqrt{P_0(1-P_0)\left(\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B}\right)}}$$

$$P_A = \frac{X_A}{n_A}; \quad P_B = \frac{X_B}{n_B}; \quad P_0 = \frac{X_A + X_B}{n_A + n_B}$$

- Đánh giá sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$ [135].
- Đánh giá sự tương quan theo hệ số tương quan Pearson (r) [112].

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}}$$

+ $r > 0$: tương quan thuận.

+ $r < 0$: tương quan nghịch.

- Thiết lập đường cong ROC bằng phần mềm SPSS 16.0.

Diện tích dưới đường cong ROC được đánh giá như sau:

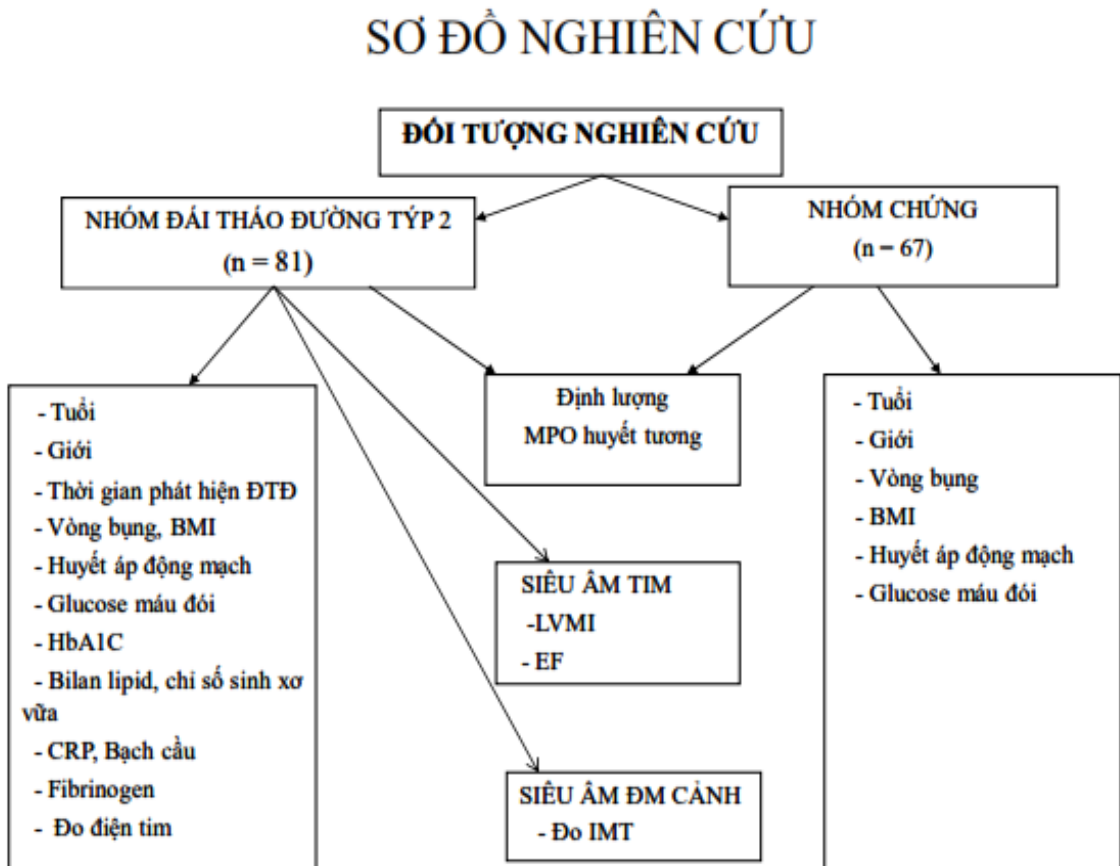
+ Diện tích dưới đường cong $< 0,6$: Không có giá trị dự báo.

+ Diện tích dưới đường cong từ $0,6-0,7$: Có giá trị dự báo trung bình.

+ Diện tích dưới đường cong từ $0,7-0,8$: Có giá trị dự báo khá.

+ Diện tích dưới đường cong $0,8-0,9$: Có giá trị dự báo tốt.

2.2.5. Sơ đồ nghiên cứu



Sơ đồ 2.1. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.6. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được sự chấp thuận của Đại học Huế, Trường Đại học Y Dược Huế, Ban giám đốc và Hội đồng Khoa học Kỹ thuật của Bệnh viện Đa khoa Trung tâm Tiền Giang.

Đối tượng tham gia nghiên cứu và/hoặc gia đình được giải thích đầy đủ và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Thông tin liên quan đến đối tượng được mã hóa và nhập máy tính đảm bảo bí mật.

Mục đích của nghiên cứu nhằm đem lại lợi ích cho cộng đồng.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu nồng độ MPO huyết tương, IMT động mạch cảnh và một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở 81 bệnh nhân ĐTD tốp 2 và 67 người chứng để tham chiếu nồng độ MPO, chúng tôi có các kết quả sau:

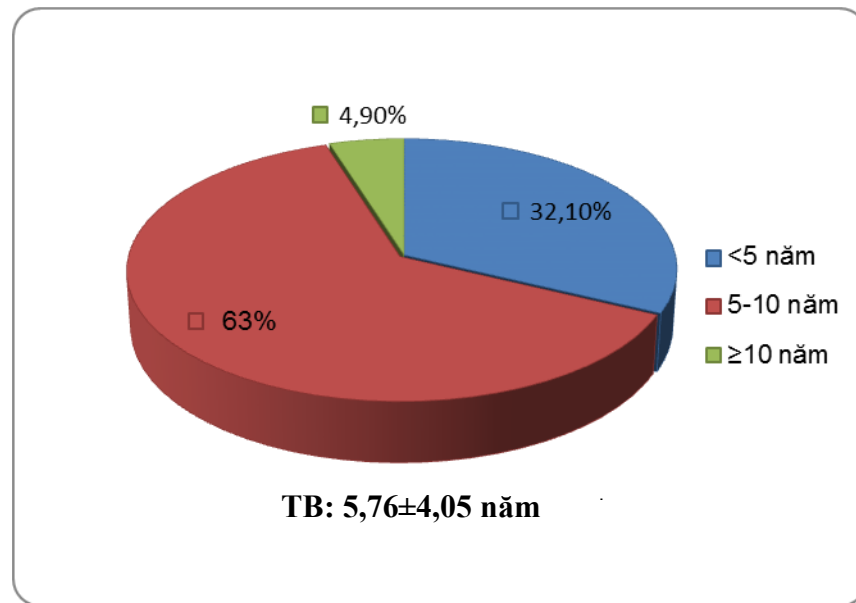
3.1. MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ TRUYỀN THỐNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Phân bố tỷ lệ tuổi và giới của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Nhóm	Nhóm bệnh		Nhóm chứng		p
			n	%	n	%	
Giới	Nam		24	29,63	19	28,36	>0,05
	Nữ		57	70,37	48	71,64	>0,05
	Tổng		81	100,00	67	100,00	
Tuổi (năm)	<65		46	56,79	41	61,19	>0,05
	≥65		35	43,21	26	38,81	>0,05
	Trung bình		64,22±10,52		61,64±11,49		>0,05

Tỉ lệ phân bố theo giới của đối tượng nghiên cứu của 2 nhóm gần tương đương nhau. Nữ chiếm đa số trong mỗi nhóm. Không có sự khác biệt về giới giữa nhóm bệnh và chứng.

Không có sự khác biệt về giá trị trung bình tuổi của 2 nhóm bệnh và chứng, $p > 0,05$.



Biểu đồ 3.1. Thời gian phát hiện bệnh đái tháo đường theo các nhóm.

Thời gian phát hiện bệnh trên 5 năm chiếm 67,9%. Thời gian từ 5-10 năm chiếm đa số 51/81 (63,0%). Thời gian trung bình 5,76±4,05 năm.

Bảng 3.2. Phân bố tình trạng THA ở nhóm bệnh

Đặc điểm	Có THA		Không THA	
	n	%	n	%
Nam	15	62,50	9	37,50
Nữ	45	78,95	12	21,05
Tổng	60	74,07	21	25,93

Bệnh nhân có THA chiếm tỉ lệ cao 74,07% (60/81)

Nam chiếm tỉ lệ 62,50% (15/24)

Nữ chiếm tỉ lệ 78,95% (45/57).

Bảng 3.3. Đặc điểm chung về lipid máu ở nhóm bệnh

Thông số	Chung (n=81) ($\bar{X} \pm SD$)	Nam (n=24) ($\bar{X} \pm SD$)	Nữ (n=57) ($\bar{X} \pm SD$)	p
TC (mmol/l)	5,96±2,07	5,83±1,85	6,02±2,17	>0,05
TG (mmol/l)	4,08±3,66	3,32±1,98	4,4±4,14	>0,05
HDL-C (mmol/l)	1,22±0,43	1,11±0,38	1,26±0,45	>0,05
LDL-C (mmol/l)	3,35±1,25	3,25±1,31	3,38±1,24	>0,05
NonHDL-C (mmol/l)	4,74±2,04	4,71±1,88	4,76±2,12	>0,05

Giá trị trung bình của nồng độ Cholesterol toàn phần, Triglycerid, LDL-C, HDL-C và NonHDL-C của nữ lớn hơn nam nhưng sự khác biệt về giá trị trung bình giữa nam và nữ không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Bảng 3.4. Tỷ lệ rối loạn lipid máu ở nhóm bệnh

Thông số	Giá trị (mmol/l)		Nam (n = 24)	Nữ (n = 57)	Chung n=81(%)
			n (%)	n (%)	
TC	≥ 5,2		13 (54,17)	37 (64,91)	50 (61,72)
TG	≥ 1,7		21 (87,50)	51 (89,47)	72 (88,89)
LDL-C	≥ 3,4		10 (41,67)	24 (42,11)	34 (41,98)
HDL-C	Nam	≤1,01	13 (54,17)	38 (66,67)	51 (62,96)
	Nữ	≤1,3			
NonHDL-C	≥3,4		18 (75,00)	43 (75,44)	61 (75,31)

Tăng triglycerid (TG) chiếm tỉ lệ cao nhất 88,89%, tiếp đến là tăng NonHDL-C chiếm 75,31%, giảm HDL-C chiếm 62,96%, tăng cholesterol toàn phần (TC) chiếm 61,72%.

Bảng 3.5. Tỷ lệ kiểm soát lipid máu theo mục tiêu ở nhóm bệnh

Thông số	Giá trị (mmol/l)	Nam (n = 24)	Nữ (n = 57)	Chung n=81(%)
		n (%)	n (%)	
TC	< 5,2	11 (45,83)	20 (35,09)	31 (38,27)
TG	< 1,7	3 (12,50)	6 (10,53)	9 (11,11)
LDL-C	<2,6	9 (37,50)	14 (24,56)	23 (28,40)
HDL-C	Nam >1,01 Nữ >1,3	11 (45,83)	19 (33,33)	30 (37,04)
NonHDL-C	<3,4	6 (25,00%)	14 (24,56)	20 (24,69)

Đa số bệnh nhân không đạt chỉ số lipid theo mục tiêu. Trong đó chỉ có 11,11% có chỉ số Triglycerid đạt mục tiêu; 24,69% non-HDL-C đạt mục tiêu; 28,40% LDL-C đạt mục tiêu; 37,04% bệnh nhân có HDL-C đạt mục tiêu và chỉ có 38,27% cholesterol toàn phần đạt mục tiêu kiểm soát lipid.

Bảng 3.6. Các chỉ số sinh xơ vữa ở nhóm bệnh

Thông số	Chung ($\bar{X} \pm SD$)	Nam (n= 24) ($\bar{X} \pm SD$)	Nữ (n= 57) ($\bar{X} \pm SD$)	p
TC/HDL-C	5,38±2,69	5,72± 2,41	5,24± 2,82	>0,05
TG/HDL-C	3,98±5,46	3,46± 2,6	4,2±6,3	>0,05
LDL-C/HDL-C	2,94±1,19	3,12±1,26	4,2±6,3	>0,05

Không có sự khác biệt về chỉ số sinh xơ vữa theo giới với $p > 0,05$.

Bảng 3.7. Các chỉ số sinh xơ vữa nguy cơ ở nhóm bệnh

Chỉ số	Giá trị	Nam (n=24)	Nữ (n=57)	Chung (n=81)
		n (%)	n (%)	n (%)
TC/HDL-C	≥ 4	17 (70,83)	38 (66,67)	55 (67,90)
TG/HDL-C	$\geq 2,4$	11 (45,83)	34 (59,65)	45 (55,56)
LDL-C/HDL-C	$\geq 2,3$	16 (66,67)	37 (64,91)	53 (65,43)

Chỉ số sinh xơ vữa có nguy cơ của TC/HDL-C, TG/HDL-C và LDL-C/HDL-C chiếm tỉ lệ trên 50%. Trong đó tỉ lệ TC/HDL-C nguy cơ chiếm 67,90%, kế tiếp là LDL-C/HDL-C chiếm 65,43%, cuối cùng là TG/HDL-C chiếm 55,56%.

3.2. MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ KHÔNG TRUYỀN THỐNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Bảng 3.8. Đặc điểm BMI nhóm bệnh

BMI (kg/m ²)	Chung		Nam		Nữ		p
	n	%	n	%	n	%	
<23	36	44,44	13	54,17	23	40,35	>0,05
≥ 23	45	55,56	11	45,83	34	59,65	>0,05

- Bệnh nhân đái tháo đường tít 2 trong nhóm nghiên cứu có tỉ lệ thừa cân và béo phì (BMI \geq 23kg/m²) chiếm 55,56%. Trong đó béo phì chiếm 32,1%.

Bảng 3.9. Tỷ lệ béo phì dạng nam ở nhóm bệnh

VB	Bình thường (VB nam < 90cm, VB nữ < 80cm)		Nguy cơ (VB nam ≥ 90cm, VB nữ ≥ 80cm)		Trung bình (cm) ($\bar{X} \pm SD$)
	n	%	n	%	
Nam	18	75,00	6	25,00	85,54±11,39
Nữ	4	7,02	53	92,98	88,96±8,46
Chung	22	27,16	59	72,84	

- Béo phì dạng nam ở đối tượng ĐTĐ có 59/81 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 72,84%.

- Nữ có béo phì dạng nam chiếm tỷ lệ khá cao (92,98%).

Bảng 3.10. Đặc điểm glucose đói và HbA1C ở nhóm bệnh

Thông số	Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	Kiểm soát tốt		Kiểm soát kém	
		n	%	n	%
Glucose (mmol/l)	9,36±4,14	28	34,57	53	65,43
HbA1C (%)	8,92±2,42	21	25,93	60	74,07

Đa số bệnh nhân ĐTĐ có tỷ lệ kiểm soát glucose huyết tương và HbA1C kém (>65%).

Tỷ lệ glucose máu kiểm soát tốt chiếm 34,57%.

Tỷ lệ HbA1C kiểm soát tốt chiếm 25,93%.

Bảng 3.11. Đặc điểm về CRP ở nhóm bệnh

CRP	n	%	Trung bình (mg/l) ($\bar{X} \pm SD$)	p
CRP nam	22	29,33	4,04±4,07	>0,05
CRP nữ	53	70,67	4,8±5,26	
CRP Chung	75	100	4,58±4,93	
CRP ≤3 (mg/l)	44	58,67	1,80±0,72	<0,001
CRP>3 (mg/l)	31	41,33	8,52±5,63	

Sự khác biệt về nồng độ CRP ở nam và nữ không có ý nghĩa thống kê, ở 2 nhóm CRP ≤ 3mg/l và CRP>3mg/l sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.12. Đặc điểm về Fibrinogen huyết tương ở nhóm bệnh

Fibrinogen	n	%	Trung bình (mg/dl) ($\bar{X} \pm SD$)	p
Fibrinogen ở nam	24	29,63	311,17±141,62	>0,05
Fibrinogen ở nữ	57	70,37	354,44±132,13	
Fibrinogen chung	81	100	341,62±135,58	
Fibrinogen ≤400 (mg/dl)	61	75,31	281,07±80	<0,001
Fibrinogen>400 (mg/dl)	20	24,69	526,30±97,55	

Không có sự khác biệt về giá trị trung bình fibrinogen giữa nam và nữ với p>0,05.

Có sự khác biệt đáng kể về giá trị trung bình của 2 nhóm fibrinogen ≤400 mg/dl và fibrinogen>400mg/dl (p<0,001).

Bảng 3.13. Đặc điểm về bạch cầu nhóm bệnh

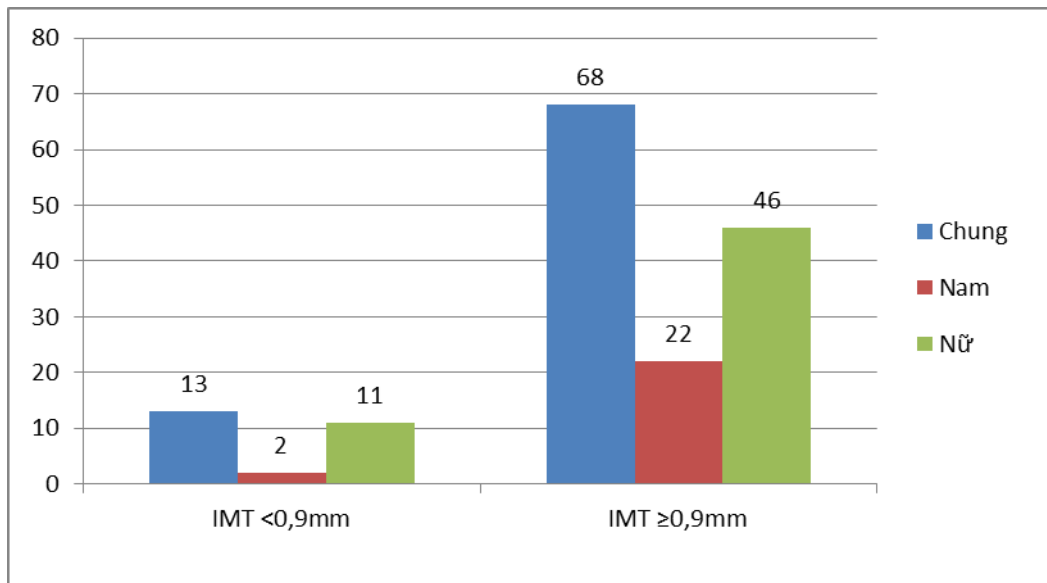
Bạch cầu	n	%	Trung bình (G/L) ($\bar{X} \pm SD$)	p
Bạch cầu ở nam	24	2,63	8,16±1,76	>0,05
Bạch cầu ở nữ	57	70,37	7,84±2,39	
Bạch cầu chung	81	100	7,93±2,22	
Bạch cầu ≤10 (G/L)	61	75,31	7,3±1,61	<0,001
Bạch cầu >10 (G/L)	20	24,69	11,55±1,71	

Giá trị trung bình bạch cầu ở nam và nữ khác biệt không có ý nghĩa ($p>0,05$), ở 2 nhóm ≤10 G/L và >10 G/L khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.14. Đặc điểm về bề dày động mạch cảnh (IMT) nhóm bệnh

Giá trị (mm)	Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	Nam ($\bar{X} \pm SD$)	Nữ ($\bar{X} \pm SD$)	p
IMT	1,20±0,35	1,24±0,33	1,19±0,35	>0,05
IMT<0,9	0,81±0,06	0,78±0,11	0,82±0,05	>0,05
IMT≥0,9	1,28±0,33	1,29±0,31	1,27±0,34	>0,05

IMT trung bình $1,20 \pm 0,35$ mm. Sự khác biệt về IMT ở nam và nữ không có ý nghĩa thống kê, với $p>0,05$.



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh ở nhóm bệnh

Bệnh nhân ĐTĐ có $IMT \geq 0,9mm$ chiếm 68/81 trường hợp (tỷ lệ 83,95%), nữ có IMT dày 46/58 trường hợp (chiếm tỷ lệ 80,7%), nam có IMT dày 22/24 trường hợp (chiếm 91,7%).

Bảng 3.15. Tỷ lệ xơ vữa động mạch cảnh ở nhóm bệnh

Thông số	Không có mảng xơ vữa		Có mảng xơ vữa	
	n	%	n	%
Nam	10	41,67	14	58,33
Nữ	19	33,33	38	66,67
Chung	29	35,80	52	64,20

Tỷ lệ bệnh nhân đái tháo đường type 2 có mảng xơ vữa bám ở động mạch cảnh chiếm 64,20%. Nam có 58,33% có mảng xơ vữa ở động mạch cảnh, nữ có 66,67% có mảng xơ vữa.

3.3. ĐIỆN TIM VÀ SIÊU ÂM TIM

Bảng 3.16. Đặc điểm về QTc ở điện tim ở nhóm bệnh

QTc	n	%	QTc trung bình (ms) ($\bar{X} \pm SD$)	p
QTc nam	24	29,63	467,50±47,53	>0,05
QTc nữ	57	70,37	470,28±50,36	
QTc<440 (ms)	29	35,80	424,45±12,03	<0,001
QTc≥440 (ms)	52	64,20	494,56±43,96	
Chung	81	100	469,46±49,26	

Sự khác biệt về giá trị trung bình QTC ở nam và nữ không có ý nghĩa thống kê. QTc bất thường chiếm tỉ lệ 64,2%.

Bảng 3.17. Đặc điểm về chỉ số Sokolow-Lyon ở điện tim nhóm bệnh

Chỉ số Sokolow-Lyon	n	%	Trung bình (mm) ($\bar{X} \pm SD$)	p
Sokolow-Lyon nam	24	29,63	23,67±9,68	>0,05
Sokolow-Lyon nữ	57	70,37	21,14±7,86	
Sokolow-Lyon<35 (mm)	72	88,89	19,79±6,16	<0,001
Sokolow-Lyon≥35 (mm)	9	11,11	38,67±4,69	
Chung	81		21,89±8,46	

Sự khác biệt về giá trị trung bình của chỉ số Sokolow-Lyon giữa nam và nữ không có ý nghĩa thống kê, $p>0,05$.

Bảng 3.18. Đặc điểm về thiếu máu cơ tim trên điện tim ở nhóm bệnh

TMCT	Có TMCT		Không có TMCT	
	n	%	n	%
Nam	4	16,67	20	83,33
Nữ	18	31,58	39	68,42
Chung	22	27,16	59	72,84

Thiếu máu cơ tim chiếm tỉ lệ 27,16%. Thiếu máu cơ tim ở nữ chiếm tỉ lệ 31,58%, ở nam chiếm tỉ lệ 16,67%.

Bảng 3.19. Đặc điểm về chỉ số khối cơ thất trái (LVMI) ở nhóm bệnh

LVMI (g/m ²)	Giá trị ($\bar{X} \pm SD$) n (%)	Nam ($\bar{X} \pm SD$) n (%)	Nữ ($\bar{X} \pm SD$) n (%)	p
Chung	86,40±24,02 81 (100)	90,48±22,04 24 (100)	84,68±24,79 57 (100)	>0,05
Bình thường	76,25±13,11 62 (76,54)	83,25±14,98 20 (83,33)	73,04±10,91 42 (73,68)	<0,05
Bất thường	119,50±21,66 19 (23,45%)	127,86±8,17 4 (16,67%)	117,28±23,76 15 (26,32)	>0,05

LVMI bình thường khi LVMI nam ≤ 115 g/m², nữ < 95 g/m². LVMI bất thường khi nam > 115 g/m² và nữ > 95 g/m².

Sự khác biệt về giá trị trung bình LVMI ở nam và nữ không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), sự khác biệt có ý nghĩa ở nhóm LVMI bình thường ở nam và nữ ($p < 0,05$).

Tỉ lệ LVMI bất thường ở nữ cao hơn ở nam (26,32% so với 16,7%).

Bảng 3.20. Đặc điểm về EF ở nhóm bệnh

EF	EF<55%		EF≥55%		Giá trị EF (%) ($\bar{X} \pm SD$)	p
	n	%	n	%		
EF nam	3	12,50	21	87,50	61,50±10,54	<0,05
EF nữ	2	3,51	55	96,49	66,39±6,83	
EF chung	5	6,17	76	93,83	64,94±8,34	

Giá trị trung bình về phân suất tổng máu (EF) ở nữ cao hơn ở nam, sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,05$.

3.4. NỒNG ĐỘ MYELOPEROXIDASE (MPO) HUYẾT TƯƠNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Bảng 3.21. Nồng độ MPO của nhóm chứng

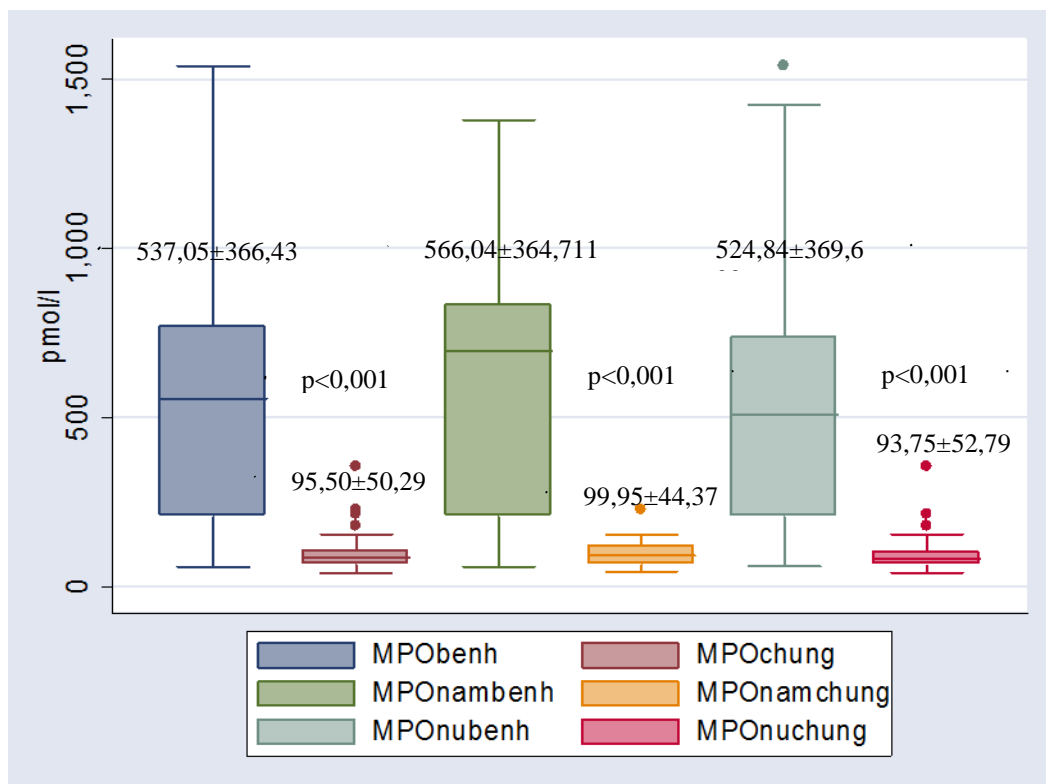
	Nồng độ MPO (pmol/l) ($\bar{X} \pm SD$)	p
Nam (n=19)	99,95±44,37 (43,1-225,9)	>0,05
Nữ (n=48)	93,75±52,79 (40-352,9)	
Chung (n=67)	95,50±50,29 (40-352,9)	

Không có sự khác biệt về nồng độ MPO giữa nam và nữ của nhóm chứng, với $p > 0,05$.

Bảng 3.22. Nồng độ MPO của nhóm bệnh

Nồng độ MPO (pmol/l)	Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	p
Nam (n=24)	566,04±364,71 (57-1378)	>0,05
Nữ (n=57)	524,84±369,69 (60-1537,9)	
Chung (n=81)	537,05±366,43 (57-1537,9)	

Không có sự khác biệt về nồng độ MPO giữa nam và nữ của nhóm đái tháo đường, với $p > 0,05$.

**Biểu đồ 3.3. So sánh nồng độ MPO của nhóm bệnh và nhóm chứng**

Nồng độ MPO khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm bệnh với nhóm chứng.

Có khác biệt về nồng độ MPO giữa nam nhóm bệnh với nam nhóm chứng và nữ nhóm bệnh với nữ nhóm chứng, với $p < 0,05$.

Bảng 3.23. Tỷ lệ tăng $MPO \geq \bar{X} \pm 2SD$ của nhóm bệnh và nhóm chứng

Nhóm (n)	MPO < 196,08 pmol/l ($< \bar{X} \pm 2SD$)		MPO \geq 196,08 pmol/l ($\geq \bar{X} \pm 2SD$)	
	n	%	n	%
Bệnh (81)	20	24,69%	61	75,31%
Chứng (67)	64	95,52%	3	4,48%
OR= 65,08 (khoảng tin cậy 95% 17,00-292,76); p<0,001				

Nhóm đái tháo đường có 61 trường hợp tăng $MPO \geq 196,08$ pmol/l, chiếm tỷ lệ 75,31%.

Nhóm chứng có 3 trường hợp có $MPO \geq 196,08$ pmol/l, chiếm tỷ lệ 4,48%.

Tỷ lệ $MPO \geq \bar{X} \pm 2SD$ của nhóm ĐTĐ cao hơn nhóm chứng với $p < 0,001$.

OR của nguy cơ tăng $MPO \geq 196,08$ pmol/l của nhóm bệnh ĐTĐ là 65,08 với khoảng tin cậy 95% là 17,00-292,76.

3.5. SỰ LIÊN QUAN GIỮA MPO VỚI CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ TIM MẠCH Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

3.5.1. Sự liên quan giữa MPO với các yếu tố nguy cơ truyền thống

Bảng 3.24. Liên quan giữa MPO với tuổi, thời gian phát hiện bệnh và THA ở nhóm bệnh

Thông số	Giá trị	MPO (pmol/l) ($\bar{X} \pm SD$)	p
Tuổi	<55 (n=17)*	329,37±283,05	<0,05 (*,**)
	55-64 (n=29)**	623,36±317,98	<0,05 (*,***)
	≥65 (n=35)***	566,41±407,62	>0,05 (**,***)
	<55 (n=17) ≥55(n=64)	329,37±283,05 592,21±368	<0,01
Thời gian phát hiện bệnh ĐTĐ	<10 năm (n=65)	492,81± 372,96	<0,05
	≥10 năm (n=16)	716,76 ± 282,29	
Tăng huyết áp	Không (n=21)	433,67±332,26	>0,05
	Có (n=60)	573,23±373,50	

Giá trị trung bình của nồng độ MPO giữa nhóm tuổi thứ 1* (<55t) với nhóm thứ 2** (55-64t) và nhóm thứ 3*** (≥65t) có sự khác biệt có ý nghĩa, sự khác biệt rõ rệt ở nhóm thứ 1 và 2, không có sự khác biệt có ý nghĩa về MPO giữa nhóm tuổi thứ 1 và 3. Có khác biệt về nồng độ trung bình của MPO giữa hai nhóm tuổi <55 t và ≥ 55 t.

Có khác biệt về MPO giữa hai nhóm thời gian phát hiện bệnh <10 năm và ≥10 năm, với $p < 0,05$. Sự khác biệt về nồng độ MPO giữa 2 nhóm có và không có THA không có ý nghĩa.

Bảng 3.25. Liên quan MPO với lipid máu và các chỉ số lipid ở nhóm bệnh

Thông số	Giá trị	MPO (pmol/l) ($\bar{X} \pm SD$)	p
TC (mmo/l)	< 5,2	499,62±329,71	>0,05
	≥ 5,2	560,25± 388,87	
TG (mmol/l)	< 1,7	239,83± 212,36	<0,01
	≥ 1,7	574,20± 365,53	
LDL-C (mmol/l)	< 2,6	457,47± 348,81	>0,05
	≥ 2,6	568,61± 371,38	
HDL-C (mmol/l)	Nam ≤1,01	487,55± 310,60	>0,05
	Nam >1,01	658,80± 415,57	
	Nữ ≤1,30	471,62±328,02	>0,05
	Nữ >1,30	631,29±431,37	
Non-HDL-C (mmol/l)	< 3,4	417,19± 357,22	>0,05
	≥ 3,4	576,35± 363,67	
TC/HDL-C	<4	552,09±403,25	>0,05
	≥4	529,94±351,39	
TG/HDL-C	< 2,4	566,07± 371,84	>0,05
	≥ 2,4	513,83±364,56	
LDL-C/HDL-C	<2,3	560,97±387,49	>0,05
	≥2,3	524,41±357,96	

Sự khác biệt về nồng độ MPO giữa hai nhóm Triglycerid <1,7 mmol/l với triglycerid ≥1,7mmol/l có ý nghĩa (với p<0,05).

3.5.2. Sự liên quan giữa MPO với các yếu tố nguy cơ không truyền thống

Bảng 3.26. Liên quan giữa MPO với vòng bụng và chỉ số khối cơ thể

Thông số	Giá trị	MPO (pmol/l) ($\bar{X} \pm SD$)	p
VB (cm)	Bình thường (n=22)	476,69±361,91	>0,05
	Nguy cơ (n=59)	559,55± 368,62	
BMI (kg/m ²)	<23 (n=36)	374,66± 344,19	<0,001
	≥ 23 (n=45)	666,96± 333,24	

Có sự khác biệt về MPO giữa hai nhóm BMI không thừa cân (BMI <23 kg/m²) và thừa cân-béo phì (BMI ≥23 kg/m²)

Bảng 3.27. Liên quan MPO với đường huyết

Thông số	Giá trị	MPO (pmol/l) ($\bar{X} \pm SD$)	p
Glucose máu (mmo/l)	< 7,2	491,40±414	>0,05
	≥ 7,2	561,16± 340,39	
HbA1C (%)	< 7,0	562,09± 446,60	>0,05
	≥ 7,0	528,29± 337,86	

Không có sự khác biệt về nồng độ MPO với các yếu tố trên.

Bảng 3.28. Liên quan MPO với các yếu tố viêm

Thông số	Giá trị	MPO (pmol/l) ($\bar{X} \pm SD$)	p
CRP (mg/l)	≤ 3	540,19 \pm 374,72	>0,05
	> 3	545,18 \pm 381,01	
Fibrinogen (mg/dl)	≤ 400	520,44 \pm 389,85	>0,05
	>400	587,72 \pm 286,04	
BC (10^9 G/l)	<10	542,92 \pm 385,67	>0,05
	≥ 10	503,28 \pm 235,74	

Không có sự khác biệt có ý nghĩa về nồng độ MPO với các yếu tố viêm.

Bảng 3.29. Liên quan giữa MPO với IMT < 0,9 và IMT $\geq 0,9$ mm

MPO	IMT<0,9mm (n=13)	IMT \geq 0,9mm (n=68)	p
MPO nam (pmol/l) ($\bar{X} \pm SD$)	291,90 \pm 54,16	590,96 \pm 371,12	<0,01
MPO nữ (pmol/l) ($\bar{X} \pm SD$)	391,75 \pm 197,35	556,67 \pm 395,04	>0,05
MPO chung (pmol/l) ($\bar{X} \pm SD$)	376,38 \pm 184,68	567,76 \pm 385,03	<0,01

Có sự khác biệt đáng kể về nồng độ MPO huyết tương giữa 2 nhóm IMT < 0,9 mm và IMT $\geq 0,9$ mm (p<0,01).

Sự khác biệt cả hai giới, trong đó sự khác biệt rõ ở nam nhiều hơn nữ.

Bảng 3.30. Liên quan giữa MPO với mảng xơ vữa

MPO	Không mảng xơ vữa (n=52)	Có mảng xơ vữa (n=29)	p
MPO nam (pmol/l) ($\bar{X} \pm SD$)	327,21±303,01	736,63±310,73	<0,05
MPO nữ (pmol/l) ($\bar{X} \pm SD$)	442,15±375,88	566,19±364,39	>0,05
MPO chung (pmol/l) ($\bar{X} \pm SD$)	402,51±351,32	612,08±356,12	<0,05

Có sự khác biệt đáng kể về nồng độ MPO ở nhóm có mảng xơ vữa và nhóm không có mảng xơ vữa, với $p < 0,05$. Sự khác biệt có ý nghĩa ở nam ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt đối với nữ ($p > 0,05$).

3.5.3. Sự liên quan giữa MPO với tổn thương tim trên điện tim và siêu âm tim

Bảng 3.31. Liên quan MPO với bất thường trên điện tim

Thông số	Giá trị	MPO (pmol/l) ($\bar{X} \pm SD$)	p
Thiếu máu cơ tim	Không	527,43±376,64	>0,05
	Có	562,85±344,59	
QTc (ms)	<440	266,05±191,28	<0,001
	≥440	688,18±354,23	
Chỉ số Sokolow-Lyon (mm)	<35	536,25±343,07	>0,05
	≥35	543,42±545,99	

Có sự khác biệt đáng kể về nồng độ MPO giữa hai nhóm có QTc bình thường (<440ms) và QTc bất thường (≥440ms), với $p < 0,05$.

Bảng 3.32. Liên quan giữa MPO với EF và LVMI trên siêu âm tim

Thông số		Giá trị	MPO (pmol/l) ($\bar{X} \pm SD$)	p
EF (%)		<55	612,80± 334,53	>0,05
		≥55	532,06±369,92	
LVMI (g/m ²)	Nam	≤115	606,21± 362,31	>0,05
		>115	365,20±351,95	
	Nữ	≤95	526,28±373,30	>0,05
		>95	520,82± 372,24	

Không có sự khác biệt về MPO ở hai nhóm có EF<55% và EF≥55%.

Không có sự khác biệt về MPO ở hai nhóm có phì đại và không có phì đại khối cơ thất trái.

3.6. MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA MPO VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ Ở BỆNH NHÂN ĐTD

3.6.1. Tương quan hồi quy tuyến tính đơn biến

Bảng 3.33. Tương quan giữa MPO với một số yếu tố nguy cơ truyền thống

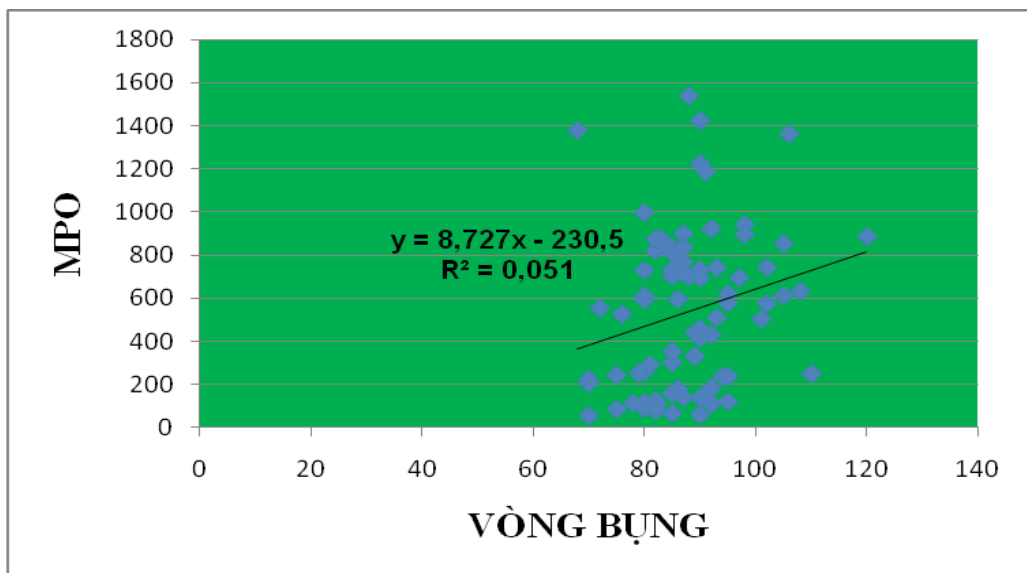
Thông số	Hệ số tương quan r	p
Tuổi	0,167	>0,05
Thời gian phát hiện bệnh	0,16	>0,05
HA tâm thu (mmHg)	-0,123	>0,05
HA tâm trương (mmHg)	-0,005	>0,05
Triglycerid (mmol/l)	0,037	>0,05
Cholesterol (mmol/l)	0,135	>0,05
HDL-C (mmol/l)	0,162	>0,05
LDL-C (mmol/l)	0,192	>0,05
NonHDL-C (mmol/l)	0,103	>0,05
TC/HDL-C	-0,017	>0,05
TG/HDL-C	-0,013	>0,05
LDL-C/HDL-C	-0,01	>0,05

Không có mối tương quan có ý nghĩa giữa MPO với một số yếu tố nguy cơ truyền thống đã liệt kê trên.

Bảng 3.34. Tương quan giữa MPO với một số yếu tố nguy cơ không truyền thống

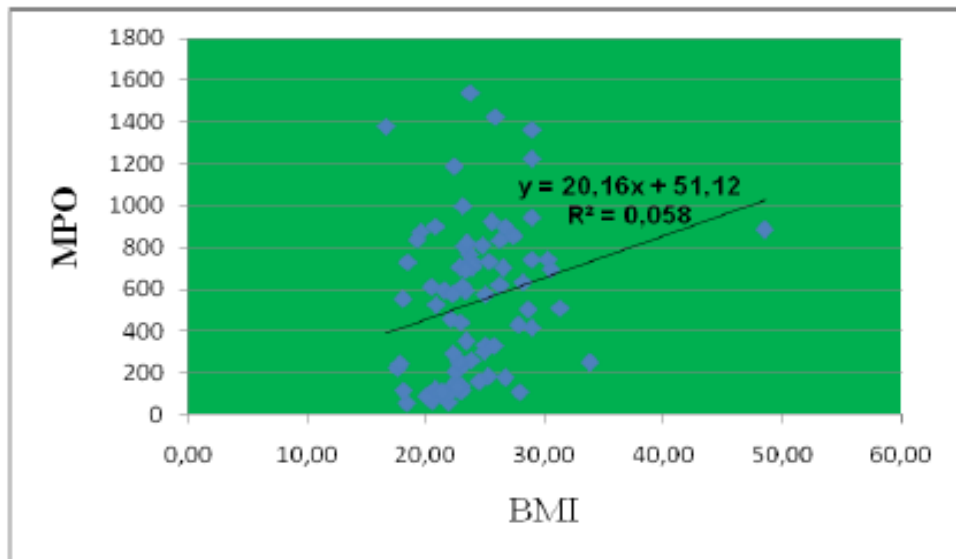
Thông số	Hệ số tương quan r (n=81)	p
VB (cm)	0,226	<0,05
BMI (kg/m ²)	0,242	<0,05
Glucose máu (mmol/l)	-0,017	>0,05
HbA1C (%)	0,008	>0,05
Fibrinogen (mg/dl)	0,059	>0,05
Bạch cầu (G/L)	-0,048	>0,05
IMT	0,348	<0,01
Mảng xơ vữa	0,306	<0,01

Kết quả phân tích tương quan hồi quy đơn biến cho thấy MPO có tương quan thuận với vòng bụng, chỉ số khối cơ thể, IMT và cũng tương quan với bề dày của mảng xơ vữa.

**Biểu đồ 3.4.** Tương quan giữa MPO và vòng bụng

Có mối tương quan thuận giữa MPO và vòng bụng ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 ($r = 0,226$; $p < 0,05$).

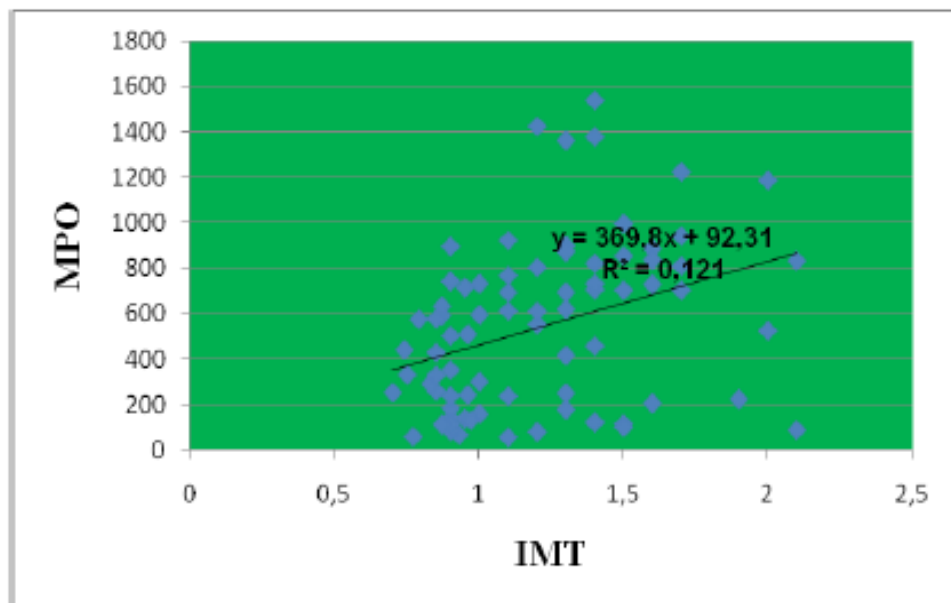
Phương trình hồi quy tuyến tính $y = 8,727x - 230,5$.



Biểu đồ 3.5. Tương quan giữa MPO và BMI

Có mối tương quan thuận giữa MPO và BMI ở bệnh nhân đái tháo đường tít 2 ($r = 0,242$; $p < 0,05$).

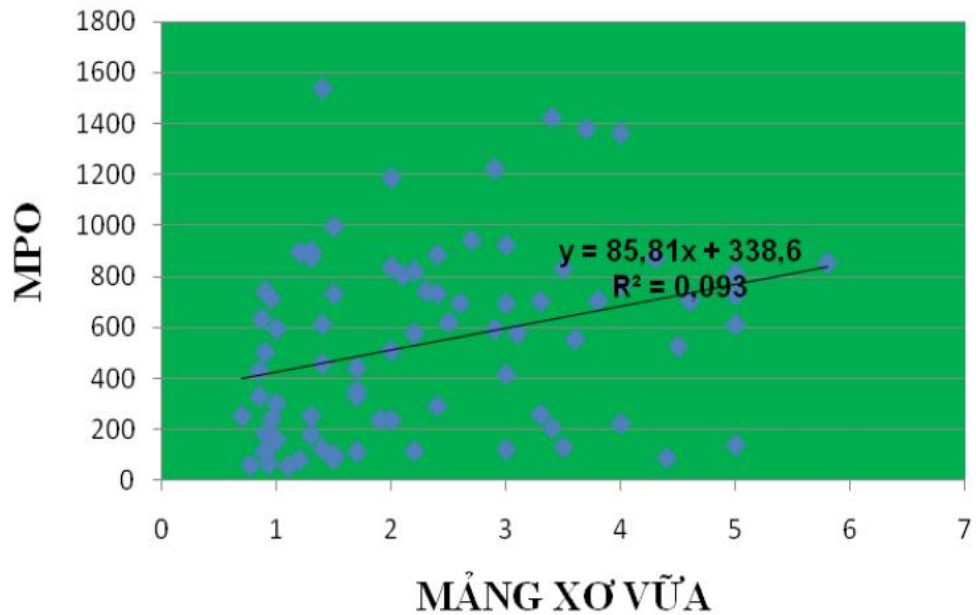
Phương trình hồi quy tuyến tính $y = 20,16x + 51,12$.



Biểu đồ 3.6. Tương quan giữa MPO và IMT

Có mối tương quan thuận giữa MPO và IMT ở bệnh nhân đái tháo đường tít 2 ($r = 0,348$; $p < 0,01$).

Phương trình hồi quy tuyến tính $y = 369,8x + 92,31$.



Biểu đồ 3.7. Tương quan giữa MPO và mảng xơ vữa

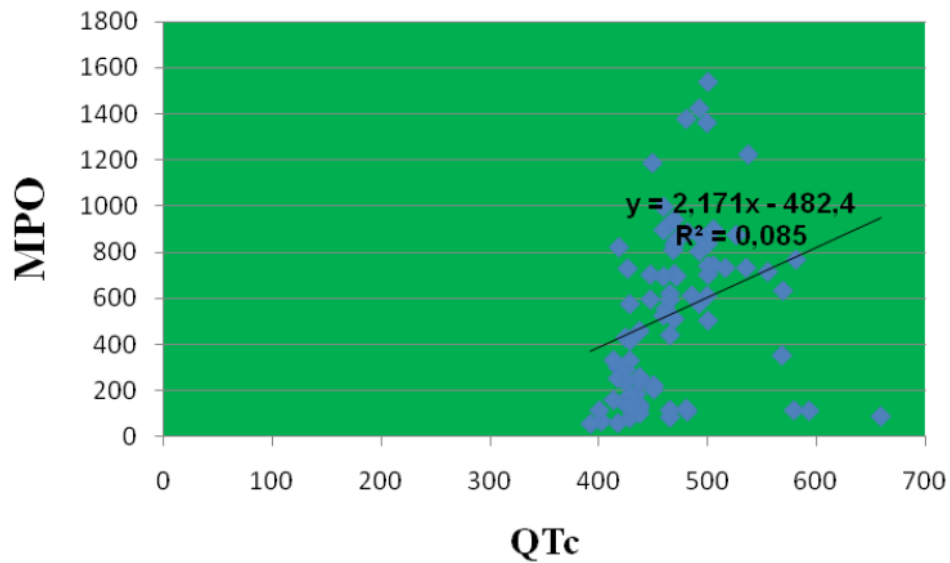
Có mối tương quan thuận giữa MPO và mảng xơ vữa ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 ($r = 0,306$; $p < 0,01$).

Phương trình hồi quy tuyến tính $y = 85,81x + 338,6$.

Bảng 3.35. Tương quan giữa MPO với biến chứng tim

Thông số	Hệ số tương quan r (n=81)	p
QTc (ms)	0,292	<0,01
Chỉ số Sokolow-Lyon (mm)	-0,160	>0,05
EF (%)	-0,163	>0,05
LVMI (g/m ²)	-0,141	>0,05

Có mối tương quan thuận giữa MPO với QTc.



Biểu đồ 3.8. Tương quan giữa MPO và QTc

Có mối tương quan thuận giữa MPO và QTc ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 ($r = 0,292$; $p < 0,01$).

Phương trình hồi quy tuyến tính $y = 2,171x - 482,4$.

3.6.2. Tương quan hồi quy tuyến tính đa biến

Bảng 3.36. Tương quan hồi quy tuyến tính đa biến giữa MPO với các YTNC

Chỉ số	B	β hiệu chỉnh	T	p
Hằng số	-1463,974		-2,946	0,004
VB	7,316	0,189	1,214	>0,05
BMI	8,671	0,104	0,671	>0,05
QTc	1,512	0,203	2,017	<0,05
IMT	267,975	0,252	2,146	<0,05

$R = 0,52$; R^2 điều chỉnh = 0,221

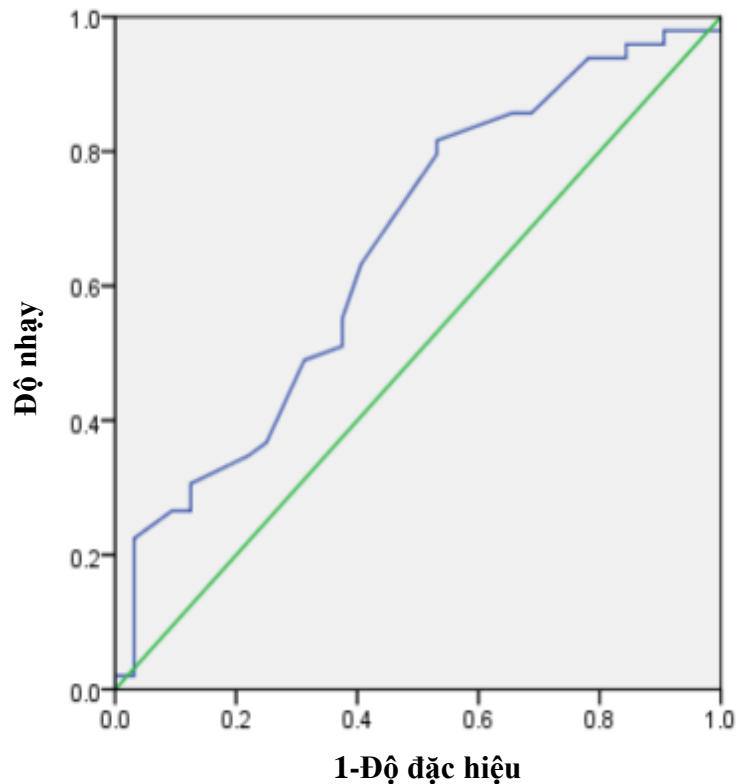
Phương trình hồi quy đa biến: $y = 1,512 \text{ QTc} + 267,975 \text{ IMT} - 1463,974$

Phân tích các yếu tố có tương quan đơn biến với MPO thì trong đa biến chỉ có QTc và IMT tương quan với MPO.

3.6.3. Giá trị dự báo MPO tăng của một số yếu tố nguy cơ

Bảng 3.37. Diện tích dưới đường cong ROC giữa MPO với vòng bụng tương ứng với $MPO \geq 330 \text{ pmol/l}$

Chỉ Số	Diện tích (%)	Điểm Cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	p	Mức ý nghĩa 95%	
						Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất
VB (cm)	66,3	82,5	82%	48,4%	<0,05	53,9	78,7

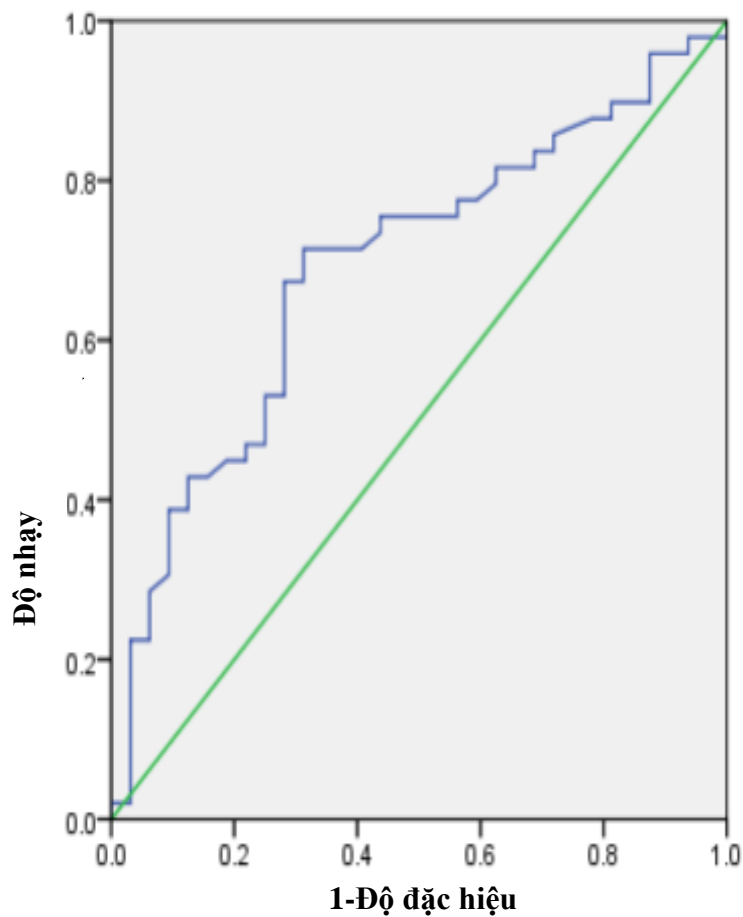


Biểu đồ 3.9. Đường cong ROC giữa MPO với vòng bụng

Khi $MPO \geq 330 \text{ pmol/l}$ thì vòng bụng ảnh hưởng đến nồng độ MPO với điểm cắt tối ưu là 82,5cm, diện tích dưới đường cong là 66,3 %, mức ý nghĩa (khoảng tin cậy) 95%: 53,9-78,7%, độ nhạy 82 %, độ đặc hiệu 48,4 %, $p < 0,05$.

Bảng 3.38. Diện tích dưới đường cong ROC giữa MPO với BMI tương ứng với $MPO \geq 330 \text{ pmol/l}$

Chỉ Số	Diện tích (%)	Điểm Cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	p	Mức ý nghĩa 95%	
						Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất
BMI (kg/m^2)	70,2	23,02	72%	71%	<0,01	58,6	81,9

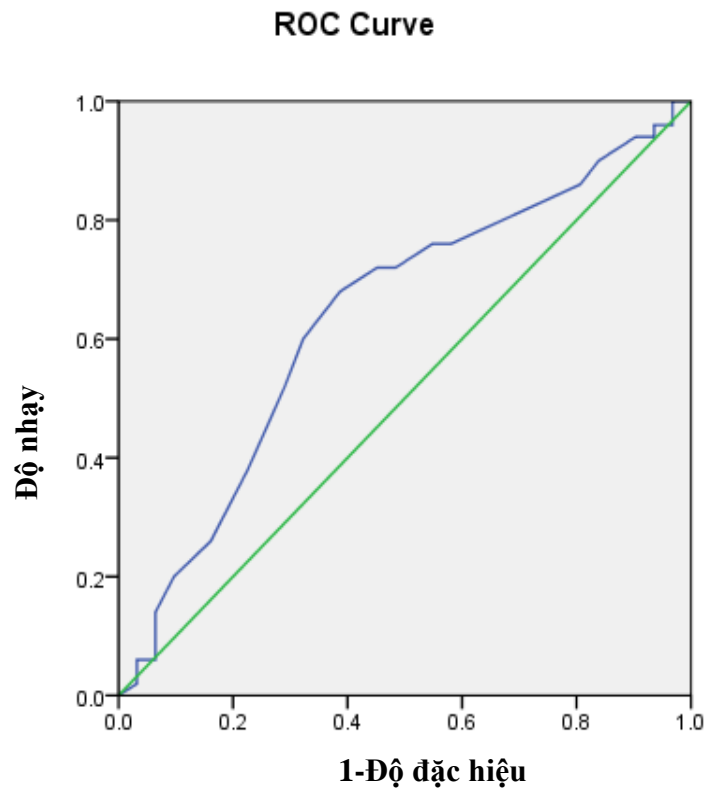


Biểu đồ 3.10. Đường cong ROC giữa MPO với BMI

Khi $MPO \geq 330 \text{ pmol/l}$ thì BMI sẽ ảnh hưởng tới nồng độ MPO, điểm cắt tối ưu BMI là $23,02 \text{ kg/m}^2$ diện tích dưới đường cong là 70,2%, mức ý nghĩa (khoảng tin cậy) 95%: 58,6-81,9%, độ nhạy 72 %, độ đặc hiệu 71 %, $p < 0,05$.

Bảng 3.39. Diện tích dưới đường cong ROC giữa MPO với IMT tương ứng với $MPO \geq 330 \text{ pmol/l}$

Chỉ Số	Diện tích (%)	Điểm Cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	p	Mức ý nghĩa 95%	
						Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất
IMT (mm)	63,6	1,05	68	61,3	<0,05	51,1	76,2

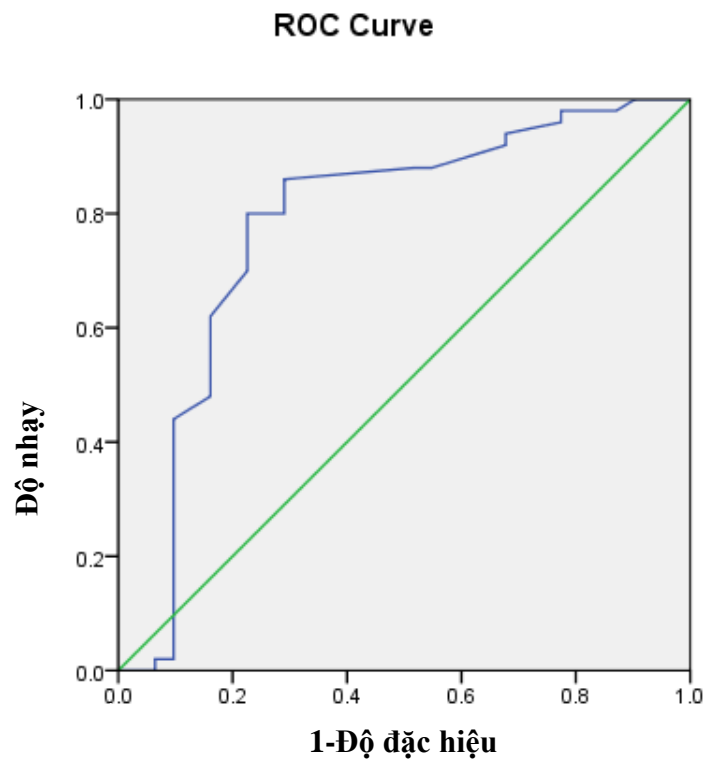


Biểu đồ 3.11. Đường cong ROC giữa MPO với IMT

Khi $MPO \geq 330 \text{ pmol/l}$ thì IMT ảnh hưởng đến nồng độ MPO, ở điểm cắt tối ưu của IMT là 1,05 mm, diện tích dưới đường cong là 63,6%, mức ý nghĩa (khoảng tin cậy) 95%: 51,1%-76,2%, độ nhạy 68 %, độ đặc hiệu 61,3 %, $p < 0,05$.

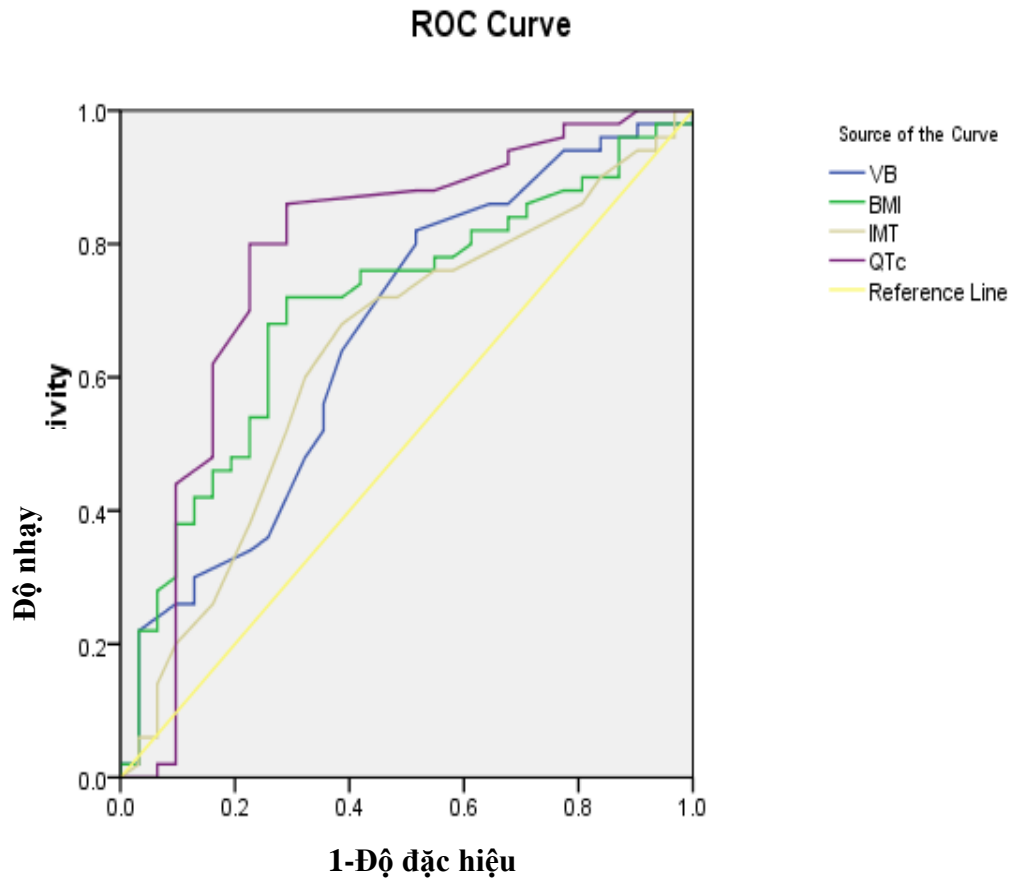
Bảng 3.40. Diện tích dưới đường cong ROC giữa MPO với QTc tương ứng với $MPO \geq 330 \text{ pmol/l}$

Chỉ Số	Diện tích (%)	Điểm Cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	p	Mức ý nghĩa 95%	
						Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất
QTc (ms)	78,1	454,5	80	77,4	<0,001	66,5	89,7



Biểu đồ 3.12. Đường cong ROC giữa MPO với QTc

Khi nồng độ $MPO \geq 330 \text{ pmol/l}$ thì điểm cắt QTc tối ưu là 454,4ms, diện tích dưới đường cong là 78,1%, mức ý nghĩa (khoảng tin cậy) 95%: 66,5-89,7%, độ nhạy 80%, độ đặc hiệu 77,4%, $p < 0,05$.



Biểu đồ 3.13. Đường cong ROC giữa MPO với IMT, VB, BMI và QTc

3.6.4. Chỉ số nguy cơ (OR) giữa MPO với một số yếu tố nguy cơ

Bảng 3.41. Chỉ số nguy cơ giữa MPO với IMT

Thông số	MPO	<330pmol/l	≥330pmol/l	OR	p
		n	n		
IMT (mm)	<0,9	5	8	1,08	>0,05
	≥0,9	25	43		
MXV (mm)	<1,5	16	13	3,02	<0,05
	≥1,5	14	38		

Bảng 3.42. Chỉ số nguy cơ giữa MPO với một số yếu tố

Thông số		MPO	<330pmol/l	≥330pmol/l	OR	p
			n	n		
TC (mmol/l)	<5,2		12	19	1,12	>0,05
	≥5,2		18	32		
TG (mmol/l)	<1,7		8	1	18,18	<0,05
	≥1,7		22	50		
HDL (mmol/l)	<1		10	16	0,91	>0,05
	≥1		20	35		
LDL (mmol/l)	<2,6		11	12	1,88	>0,05
	≥2,6		19	39		
Non-HDL (mmol/l)	<3,4		12	8	3,58	<0,05
	≥3,4		18	43		
Glucose (mmol/l)	<7,2		14	14	2,31	>0,05 (0,06)
	≥7,2		16	37		
HbA1C (%)	<7		8	13	1,06	>0,05
	≥7		22	38		
CRP	<3		13	24	0,75	>0,05
	≥3		16	22		
Fibrinogen (mg/dl)	<400		26	35	2,97	0,05
	≥400		4	16		
Bạch cầu (G/L)	<10		28	39	4,3	<0,05
	≥10		2	12		

Chương 4

BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu nồng độ MPO huyết tương, đo IMT động mạch cảnh và một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở 81 bệnh nhân đái tháo đường týp 2 và so sánh nồng độ MPO ở bệnh nhân đái tháo đường với 67 người chứng để tham chiếu, chúng tôi có các bàn luận sau:

4.1. CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ TIM MẠCH TRUYỀN THỐNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

4.1.1. Tuổi

Có nhiều yếu tố nguy cơ góp phần làm tăng nguy cơ ĐTD cũng như các bệnh lý tim mạch trên bệnh nhân ĐTD týp 2 trong đó có tuổi tác. Mặc dù có nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy có nhiều trường hợp ĐTD týp 2 xảy ra ở tuổi trẻ và thanh thiếu niên, đặc biệt ở trẻ em và thiếu niên tại các nước đang phát triển. Tuy nhiên tuổi lớn là yếu tố nguy cơ không thể thay đổi, tuổi càng cao càng tích lũy nhiều yếu tố nguy cơ.

Độ tuổi trung bình của nhóm bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi là $64,22 \pm 10,52$ (nhỏ nhất là 43, lớn nhất là 85). Độ tuổi của nhóm chứng trung bình là $61,64 \pm 11,49$. Độ tuổi của 2 nhóm nghiên cứu có sự tương đồng, không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Độ tuổi của nhóm bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương tự các nghiên cứu khác về đái tháo đường ghi nhận tỷ lệ ĐTD tăng dần theo tuổi như trong nghiên cứu của tác giả Mai Thế Trạch và cộng sự năm 1993 trên 5416 đối tượng nghiên cứu ở thành phố Hồ Chí Minh cho thấy tuổi càng cao càng có nguy cơ mắc bệnh ĐTD. Một nghiên cứu dịch tễ học khác của tác giả Trần Hữu Dàng năm 1996 tại Huế cho thấy ĐTD tăng theo tuổi, cao nhất ở lứa tuổi trên 70. Tác giả Cao Mỹ Phượng ghi nhận tuổi > 60 mắc

bệnh ĐTD gấp 1,43 lần nhóm tuổi <60 [31]. Kết quả nghiên cứu của tác giả Tạ An Bình là $50,9 \pm 13,6$ [4], Nguyễn Thị Thu thảo là $55 \pm 11,5$ [33]. Nghiên cứu gần đây của tác giả Đào Thị Dừa và cộng sự ở 113 bệnh nhân ĐTD cho thấy tuổi trung bình là $60,04 \pm 9,27$ [14], của tác giả Trần Ngọc Hoàng và Nguyễn Thị Bích Đào tuổi trung bình $62,2 \pm 11,0$ [22]. Về tuổi, trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự nghiên cứu ngoài nước như của tác giả Yifei Mo (2013) ở Trung Quốc nghiên cứu 216 bệnh nhân ĐTD tít 2, tuổi trung bình là 63 ± 10 năm (thấp nhất 40, cao nhất 86) [130].

Tuổi đóng vai trò quan trọng trong phát triển ĐTD tít 2 có lẽ do tuổi càng cao thì sự tiêu hủy tế bào beta của tụy tạng tăng, trong khi đó khả năng tái sinh tế bào beta giảm do lão hóa kèm theo sự đề kháng insulin ngoại biên và đề kháng tăng khi kết hợp với béo phì và lối sống tĩnh tại ở người cao tuổi.

4.1.2. Giới tính

Với giới tính nghiên cứu chúng tôi ghi nhận tỉ lệ bệnh nhân nữ trong nghiên cứu chiếm ưu thế hơn nam ($70,37\%$ nữ so với $29,63\%$ nam). Nhìn chung các nghiên cứu ở bệnh nhân ĐTD có ghi nhận tỉ lệ nữ chiếm tỉ lệ cao hơn nam. Một đánh giá về dịch tễ học, nguy cơ, bệnh học ĐTD của tác giả Juliana C. N. Chan và cộng sự trong phân tích gộp ghi nhận ĐTD ở Mỹ trong các giai đoạn 1976-1980, 1999-2000, 2005-2006 tỉ lệ ĐTD của nữ lần lượt là $51,9\%$; $50,4\%$; $51,07\%$, ở Trung quốc năm 2000-2001 là $51,4\%$, ở Hà Nội năm 1990 là $53,5\%$; ở thành phố Hồ Chí Minh năm 2001 là $74,7\%$ [65]. Trong nghiên cứu về thực trạng ĐTD và các yếu tố nguy cơ ở bốn thành phố lớn Việt Nam của tác giả Tạ Văn Bình năm 2005 ghi nhận trong 2381 đối tượng nghiên cứu thì nữ chiếm $61,1\%$ [4]. Tác giả Cao Mỹ Phượng ghi nhận giới nữ có khả năng mắc bệnh ĐTD gấp 1,3 lần giới nam [31]. Nghiên cứu ĐTD ở người già tác giả Nguyễn Thị Nhạn ghi nhận đối tượng trên 65 tuổi, tỷ lệ mắc bệnh ĐTD ở nữ gấp 2 lần ở nam giới [31]. Nghiên cứu của chúng tôi

cũng tương tự của tác giả Phạm Thị Cà và cộng sự với tỉ lệ nữ mắc bệnh ĐTĐ là 69% khi nghiên cứu 87 bệnh nhân ĐTĐ tít 2 điều trị tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Hậu Giang [6].

Như vậy, về vấn đề giới và tuổi, nghiên cứu của chúng tôi có kết quả khá phù hợp với một số nghiên cứu trong nước và thế giới.

4.1.3. Thời gian phát hiện bệnh đái tháo đường

Thời gian phát hiện bệnh trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $5,76 \pm 4,04$ năm. Đa số có thời gian phát hiện bệnh tương đối dài trên 5 năm chiếm 67,90%, trong đó từ 5 đến dưới 10 năm chiếm 63%.

Nghiên cứu của chúng tôi có thời gian phát hiện bệnh trung bình tương tự của tác giả Trần Ngọc Hoàng và cộng sự là $5,8 \pm 5,7$ [22], theo Trần Thị Ngọc Thư và Nguyễn Hải Thủy là $5,99 \pm 3,40$ [37], còn của tác giả Nguyễn Thị Bội Ngọc và cộng sự thì ghi nhận bệnh nhân ĐTĐ tít 2 trong mẫu nghiên cứu có thời gian mắc bệnh trung bình là 7,5 năm [28]. Điều này cho thấy thời gian mắc bệnh lâu dài góp phần làm tăng diễn tiến các biến chứng của bệnh, tăng nguyên nhân nằm viện của người bệnh.

4.1.4. Tăng huyết áp động mạch

Tăng huyết áp nếu theo định nghĩa khi trị số HA $> 140/90$ mmHg chiếm 20-60% trên bệnh nhân ĐTĐ tùy theo mức độ béo phì, chủng tộc và tuổi tác. Trong ĐTĐ tít 2, THA thường là biểu hiện của hội chứng chuyển hóa kháng insulin. Theo nghiên cứu của UKPDS (1998) cho thấy có trên 50% bệnh nhân ĐTĐ tít 2 bị THA tần suất tăng theo tuổi, béo phì và microalbumin niệu [27].

Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thu Thảo tỉ lệ THA ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 mới chẩn đoán, tỉ lệ ghi nhận 52,2% [33]. Kết quả nghiên cứu tỉ lệ THA ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 của tác giả Nguyễn Khoa Diệu Vân và cộng sự là 62,2% [40]. Tác giả Nguyễn Tá Đông ghi nhận THA ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 chiếm tỉ lệ 60,2% [17]. Các nghiên cứu trên lấy theo tiêu chuẩn JNC 7 với HA tâm thu 140 mmHg và hoặc HA tâm trương 90 mmHg.

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy THA chiếm tỉ lệ cao 74,07% (60/81), nam chiếm tỉ lệ 62,50% (15/24) và giới nữ chiếm tỉ lệ 78,95% (45/57). Kết quả THA của nhóm ĐTĐ trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn của các tác giả trên có lẽ do mẫu nghiên cứu của chúng tôi ở những bệnh nhân ĐTĐ nằm viện, đa số có thời gian phát hiện bệnh ĐTĐ khá lâu. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nhận định của tác giả Norman. Theo Norman M Kaplan, tỉ lệ THA ở bệnh nhân ĐTĐ trên 70% [36]. Sự phối hợp THA ở trên bệnh nhân ĐTĐ thường làm nặng lên biến chứng tim mạch. Vì thế song song ổn định đường máu, việc kiểm soát trị số huyết áp là vấn đề rất cần thiết đối với bệnh nhân ĐTĐ.

4.1.5. Bilan lipid máu

Nhiều nghiên cứu ghi nhận rối loạn lipid trên bệnh nhân ĐTĐ tít 2 thường gặp là tăng triglycerid, giảm HDL-C, tăng LDL-C nhỏ đậm đặc còn nồng độ LDL-C thường không khác biệt với người không ĐTĐ [152]. Trong nghiên cứu chúng tôi kết quả ghi nhận có 88,89% có tăng triglycerid, nồng độ triglycerid trung bình là $4,08 \pm 3,66$ mmol/l; giảm HDL-C chiếm 62,96%; tăng cholesterol toàn phần chiếm 61,72%, nồng độ trung bình $5,96 \pm 2,07$ mmol/l; tăng LDL-C chiếm tỉ lệ 41,98%, nồng độ trung bình $3,35 \pm 1,25$ mmol/l. Các giá trị trung bình của các thành phần lipid không có sự khác biệt giữa hai giới nam và nữ.

Nghiên cứu tác giả Đỗ Thị Mỹ Hạnh và cộng sự cho thấy tăng triglycerid ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 có hội chứng chuyển hóa là 67,02%, giảm HDL-C là 37,23% [19]. Tỉ lệ bệnh nhân có rối loạn lipid ở nghiên cứu của chúng tôi có cao hơn nghiên cứu trên bởi vì nghiên cứu của chúng tôi chỉ đánh giá các giá trị lipid trên bệnh nhân ĐTĐ, còn nghiên cứu của tác giả Hạnh ở bệnh nhân ĐTĐ có hội chứng chuyển hóa dựa vào định nghĩa của ATP III (Adult Treatment Program) áp dụng cho người châu Á. Bệnh nhân

ĐTĐ tít 2 đượ chẩn đoán hội chứng chuyển hóa khi có thêm ít nhất 2 trong các rối loạn (vòng eo ≥ 90 cm ở nam và ≥ 80 cm ở nữ; HDL thấp $< 1,0$ mmol/l ở nam và $< 1,3$ mmol/l ở nữ; triglycerid $\geq 1,7$ mmol/l; HA $\geq 130/85$ mmHg). Trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thu Thảo ghi nhận rối loạn lipid trong ĐTĐ là 87%, thường gặp là tăng triglycerid, tăng cholesterol toàn phần, giảm HDL [33].

Rất nhiều nghiên cứu đã cho thấy cholesterol toàn phần và LDL-C tăng làm gia tăng nguy cơ bệnh mạch vành và đã có nhiều khuyến cáo điều trị đưa mức LDL-C xuống càng thấp càng tốt. Tuy nhiên đưa LDL-C về mức mục tiêu chỉ giảm được 25-35% các biến cố tim mạch, còn 65% nguy cơ biến cố tim mạch do các yếu tố khác trong đó giảm HDL-C và tăng triglycerid là 2 yếu tố được quan tâm nhiều nhất trong thời gian gần đây. Đây cũng là rối loạn lipid máu đặc trưng ở người ĐTĐ [2].

Một số nghiên cứu cho thấy mức triglycerid tăng nguy cơ bệnh mạch vành 13% ở nam và 37% ở nữ như nghiên cứu Castelli (1986); Criqui, Heiss, Cohn và cộng sự (1993); Hokanson và Austin (1996); Assman, Schulte và von Eckardstein (1996) [137]. Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ có 11,1% có chỉ số triglycerid đạt mục tiêu kiểm soát lipid (triglycerid $< 1,7$ mmol/l).

Bằng chứng gần đây nhấn mạnh tầm quan trọng của nonHDL-C [153]. Chỉ số này tiên đoán nguy cơ tim mạch tương tự hoặc thậm chí tốt hơn LDL-C thể hiện lipoprotein gây XVĐM (Cui, Blumenthal, Flaws và cộng sự, 2001) [69], [81], [137]. Trong nghiên cứu LRCP (Lipid Research Clinics Program) và cả trong nghiên cứu Women's Health Study đề nghị đo nonHDL-C tốt hơn LDL-C cho nguy cơ tim mạch (Cobbaert và cộng sự, 1997; Ridker và cộng sự, 2005) [83]. Hiện tại NonHDL-C được xem là mục tiêu điều trị thứ phát ở bệnh nhân ĐTĐ và nguy cơ khác của bệnh tim mạch [50]. Aryal và cộng sự

(2010), đánh giá giá trị NonHDL-C như dấu chỉ điểm nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân ĐTĐ, nghiên cứu thực hiện ở 76 bệnh nhân ĐTĐ có nhóm chứng. Kết quả cho thấy ở bệnh nhân ĐTĐ có NonHDL-C cao hơn nhóm không ĐTĐ ($p=0,001$), và triglycerid, cholesterol ở bệnh nhân ĐTĐ tương quan với NonHDL-C ($r = 0,308$, $p=0,007$ và $r=0,989$; $p=0,000$) [50].

Dựa vào mục tiêu điều trị lipid cho nguy cơ bệnh tim mạch theo AACE 2012 ở bệnh nhân ĐTĐ thì NonHDL-C là $<3,4\text{mmol/l}$ [43], trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 24,69% đạt mục tiêu này còn 75,31% không đạt mục tiêu. So với tỉ lệ LDL-C đạt mục tiêu điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi là 58% thì rõ ràng tỉ lệ đạt mục tiêu điều trị của NonHDL-C còn rất thấp. Tác giả Michael J. Blaha và cộng sự cho rằng nhiều bệnh nhân có LDL-C đạt mục tiêu, nhưng NonHDL-C vẫn chưa đạt mục tiêu và trên lâm sàng đã thất bại để nhận diện hoặc điều trị để đạt mục tiêu này bị bỏ sót [56]. Tỉ lệ NonHDL-C không đạt mục tiêu của nghiên cứu chúng tôi có cao hơn trong nghiên cứu của tác giả Mai Lê Hiệp (53,12%) vì đối tượng nghiên cứu của chúng tôi chỉ tập trung ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2, còn của tác giả Mai Lê Hiệp ở 320 đối tượng có cả ĐTĐ (220/320) và không có ĐTĐ [20]. Điều này có thể cho thấy bệnh nhân ĐTĐ có tỉ lệ NonHDL-C không đạt mục tiêu khá cao. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi có số lượng còn hạn chế. Cần có thêm nhiều nghiên cứu về chỉ số này ở bệnh nhân ĐTĐ.

4.1.6. Các chỉ số sinh xơ vữa động mạch

Việc sử dụng các chỉ số lipid như LDL-C/HDL-C và TC/HDL-C cũng có thể dùng để dự báo nguy cơ tim mạch và đánh giá hiệu quả điều trị hạ lipid máu. Các chỉ số này dễ dàng sử dụng trên lâm sàng (Gotto, Whitney và Stein, 2000) [137]. Một dữ liệu phân tích từ thử nghiệm TNT (Treating to New Targets) cho thấy cả chỉ số TC/HDL-C và LDL-C/HDL-C có giá trị cao cho tiên đoán nguy cơ biến cố tim mạch chủ yếu (MACE – major acute cardiovascular events)

[43]. Theo nghiên cứu của tác giả Mudhaffar Sami Khazaál (2013) cho thấy TC/HDL-C, HDL-C/LDL-C và LDL-C/HDL-C là các chỉ số tiên đoán cho xơ vữa có độ nhạy lần lượt là 68%, 73% và 76% [109].

Tác giả Protasio Lemos da Luz và cộng sự (2008) cũng như Vera Bittner và cộng sự (2009) thì cho rằng chỉ số TG/HDL-C liên quan mạnh mẽ nhất với bệnh tim mạch [55], [72].

Shilpa Bhardwaj và cộng sự (2013) cho thấy các chỉ số xơ vữa như chỉ số sinh xơ vữa của huyết tương (Atherogenic Index of Plasma (AIP) = \log TG/HDL-C), chỉ số nguy cơ Castelli I (Castelli's Risk Index (CRI-I) = TC/HDL-C), chỉ số nguy cơ Castelli II (Castelli's Risk Index (CRI-II) = LDL-C/HDL-C) và hệ số sinh xơ vữa (Atherogenic Coefficient (AC) = (TC-HDL-C/HDL-C hay NonHDL-C/HDL-C) là những yếu tố nguy cơ tiên đoán cho bệnh tim mạch. Phân tích hồi quy cho thấy cả 4 tỉ số đều góp phần cho nguy cơ bệnh tim mạch đáng kể, trong đó AIP chiếm 31% tổng nguy cơ, CRI-I là 20%, CRI-II là 13% và AC là 17%. Tất cả các tỉ số đều tương quan thuận có ý nghĩa với bệnh tim mạch [54].

Trong một nghiên cứu gộp về các nghiên cứu tiên cứu ở Châu Á-Thái Bình Dương và một vài nghiên cứu ở Châu Âu và ở nước Mỹ, trong đó nổi bật có nghiên cứu của Gaziano và cộng sự cho thấy nguy cơ nhồi máu cơ tim ở nhóm có TG/HDL-C ở nhóm tứ phân vị cao nhất gấp 16 lần ở nhóm có tứ phân vị thấp nhất [55]. TG/HDL-C là chỉ số tiên đoán độc lập bệnh tim mạch, tử vong do bệnh tim mạch và các tàn phế chung [55].

Trong nghiên cứu của tác giả Pereira ghi nhận đối với 117 bệnh nhân có bệnh động mạch ngoại biên thì có các chỉ số trên cao hơn có ý nghĩa so với 803 đối tượng không có bệnh động mạch ngoại biên (LDL-C/HDL-C: $3,04 \pm 2,03$ ở nhóm có bệnh động mạch ngoại biên so với chứng là $2,48 \pm 2,11$; TC/HDL-C: $4,80 \pm 2,05$ so với $4,06 \pm 2,48$; TG/HDL-C: $2,88 \pm 2,44$ so với

3.59±2.33, p<0,01). Tương tự trong nghiên cứu của tác giả Maldonado và cộng sự cho thấy 50 bệnh nhân có biến cố tim mạch cấp chủ yếu có các chỉ số lipid cao hơn đáng kể so với 2150 bệnh nhân không có biến cố tim mạch cấp chủ yếu (LDL-C/HDL-C: 4,51±1,49 so với 2,98±2,32; TC/HDL-C: 6,75±1,98 so với 4,76±2,11; TG/HDL-C: 4,35±1,67 so với 3,17±2,32, p<0,01) [97]. Arun Kumar (2011) cũng cho rằng các chỉ số TC/HDL-C, TG/HDL-C và LDL-C/HDL-C rất hữu ích trong tiên đoán nguy cơ tương lai của bệnh mạch vành cấp khi nghiên cứu 1.021 bệnh nhân bệnh mạch vành cấp có lipid máu bình thường [114].

Tác giả Surapon Tangvarasittichai (2000) thì cho rằng chỉ số bên cạnh vòng bụng, triglycerid và cholesterol toàn phần thì các chỉ số TC/HDL-C, TG/HDL-C, Non-HDL-C có thể sử dụng như là dấu chỉ điểm đề kháng insulin và nguy cơ bệnh tim mạch ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 [152],[159].

Tác giả Aryal (2010) đề nghị đo NonHDL-C và chỉ số TC/HDL-C được quan tâm hơn LDL-C bởi các lý do: ĐTĐ thường liên quan với RLLP tạo xơ vữa mạch. Nếu chỉ đo LDL-C sẽ bỏ qua những đóng góp đáng kể của VLDL-C và IDL-C tạo xơ vữa gây bệnh tim mạch. Lý do kế tiếp là mức LDL-C thường được tính từ công thức Friedewald dựa trên CT, HDL-C và TG. Tuy nhiên để tính chính xác thì TG < 400mg/dl, điều này mức LDL-C ở bệnh nhân ĐTĐ được tính sẽ không chính xác vì các đối tượng này thường có TG tăng. Đo nonHDL-C và TC/HDL-C hiệu quả về chi phí, đơn giản và vô hiệu được sự can thiệp mức TG tăng. Cuối cùng nonHDL-C và TC/HDL-C không đòi hỏi phải xét nghiệm lúc đói [50].

Các chỉ số sinh xơ vữa của chúng tôi như LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C lần lượt là 2,94±1,19; 5,38±2,7 và 3,98±5,54. Khi so sánh chỉ số sinh xơ vữa trên với các nghiên cứu của tác giả Telmo Pereira (2,48±2,11; 4,06±2,48; 2,88±2,44), tác giả Maldona (2,98±2,32; 4,76±2,11; 3,17±2,32)

chúng tôi nhận thấy trong nghiên cứu của chúng tôi các chỉ số lipid có cao hơn các nghiên cứu trên bởi vì đối tượng chọn bệnh khác nhau. Chỉ số lipid của các tác giả trên được ghi nhận ở đối tượng không có nguy cơ tim mạch. Đối với nghiên cứu của tác giả Pereira thực hiện ở 803 đối tượng không có bệnh động mạch ngoại biên còn tác giả Maldonado thực hiện trên 2150 người không có biến cố tim mạch cấp chủ yếu (tử vong, đột quỵ, cơn đau thắt ngực thoáng qua, nhồi máu cơ tim, cơn đau thắt ngực không ổn định, bệnh mạch máu ngoại biên hoặc suy thận) [137]. Điều này gợi ý ở đối tượng chúng tôi nghiên cứu có sự hiện diện của những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cho tim mạch. Tuy nhiên, mẫu nghiên cứu của chúng tôi còn quá ít so với các nghiên cứu trên.

Tác giả Ebong và cộng sự (2013) nhận thấy rằng bệnh nhân ĐTD sẽ tăng nguy cơ suy tim cùng song hành với tăng triglycerid, giảm HDL-C, hay tăng TC/HDL-C sẽ làm nặng thêm suy tim. Vì vậy, tác giả cho rằng ở bệnh nhân ĐTD nên kiểm soát triglycerid, HDL-C và chỉ số TC/HDL-C để ngăn ngừa suy tim [78].

Nhiều nghiên cứu đã đưa ra những giá trị bất thường gây nguy cơ cao cho bệnh tim mạch đối với chỉ số TC/HDL-C như của Bhradwaj (2013) là ≥ 4 [54], Khzaál (2013) là ≥ 4 , Glew đưa ra TC/HDL-C $\geq 4-4,2$ [89], Kumar (2011) đưa ra các giá trị TC/HDL là 3,3; 3,6; 4,6 [114]. Nhìn chung các tác giả đề nghị TC/HDL-C bất thường là ≥ 4 và LDL-C/HDL-C $\geq 2,3$ [137]. Nếu dựa vào các chỉ số mà các tác giả đã nghiên cứu, trong nghiên cứu chúng tôi ghi nhận bệnh nhân có TC/HDL-C ≥ 4 chiếm 67,9%; LDL-C/HDL-C $\geq 2,3$ chiếm 65,43%. Điều này cho thấy đa số bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có TC/HDL-C và LDL-C/HDL-C còn cao.

Theo AACE (2012) thì chỉ số TG/HDL-C $\geq 2,4$ tiên đoán mạnh hội chứng đề kháng insulin [43]. Trong nghiên cứu chúng tôi ghi nhận bệnh nhân có TG/HDL-C $\geq 2,4$ chiếm 55,56%.

Tác giả Vasques và cộng sự (2009) cũng cho thấy TG/HDL-C tương quan thuận với đề kháng insulin thông qua đánh giá chỉ số HOMA-IR, với hệ số tương quan $r=0,334$; $p<0,001$ [168].

Heslop và cộng sự (2010) ghi nhận những bệnh nhân tử vong do bệnh mạch vành liên quan với nồng độ MPO tăng, TC/HDL cao và bệnh nhân ĐTĐ [133].

4.2. CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ TIM MẠCH KHÔNG TRUYỀN THỐNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

4.2.1. Chỉ số khối cơ thể (BMI)

Đánh giá về thừa cân và béo phì dựa vào chỉ số khối cơ thể nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận:

Tỉ lệ thừa cân và béo phì nhóm bệnh nhân đái tháo đường chiếm 55,56%. Béo phì chiếm 32,1%. Tỉ lệ béo phì trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn rất nhiều với các nghiên cứu trước đây là 16% và của tác giả Mai Thế Trạch là trên 10% khi đánh giá tình hình đặc điểm bệnh ĐTĐ trong vòng 30 năm qua. Tuy nhiên tỉ lệ này gần tương đương với các kết quả gần đây của các tác giả trong nước như của Nguyễn Thị Nhạn 25%, Phạm Đình Tuấn 29,3%, Nguyễn Thị Thu Thảo 26,1%, Huỳnh Tá Đông 32,1% [17], [33].

4.2.2. Vòng bụng

Béo phì dạng nam có tỉ lệ gia tăng ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 và là yếu tố nguy cơ cho XVDĐM và bệnh lý tim mạch liên quan đến các YTNC khác như THA, RLLP máu hay yếu tố đông máu và viêm.

Trong nghiên cứu của chúng tôi vòng bụng nam ở nhóm bệnh nhân đái tháo đường là $85,54 \pm 11,39$ cm.

Giá trị trung bình về vòng bụng trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với nghiên cứu của tác giả Trần Thị Ngọc Thu và cộng sự ($86,61 \pm 7,20$ cm) [37].

Béo phì dạng nam ở nhóm ĐTĐ tít 2 cao hơn hẳn ở nhóm chứng. Tỉ lệ béo phì dạng nam ở bệnh nhân ĐTĐ là 72,84%, ở nhóm chứng là 23,88%.

Nasser M Rizk (2012) và cộng sự đánh giá mối liên quan giữa các thành phần lipid và vòng bụng được xem như là yếu tố nguy cơ tim mạch đã cho kết quả vòng bụng tương quan thuận với LDL-C, với $r = 0,267$; $p = 0,003$ [142].

Nếu nghiên cứu của chúng tôi phân tích mối liên quan giữa vòng bụng với bilan lipid chúng tôi cũng thấy có mối tương quan thuận giữa vòng bụng với BMI (hệ số tương quan $r=0,762$; $p=0,001$), với LDL-C ($r=0,293$; $p=0,007$), với tỉ số LDL/HDL ($r=0,257$; $p=0,02$).

4.2.3. Glucose máu và HbA1C

Đã có rất nhiều bằng chứng cho thấy kiểm soát tối ưu đường huyết cũng như các yếu tố nguy cơ tim mạch sẽ làm giảm tử vong và tàn phế cho bệnh nhân ĐTĐ [9], [28].

Giá trị đường huyết trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $9,36 \pm 4,14$ mmol/l, tỉ lệ bệnh nhân kiểm soát đường huyết đạt mục tiêu là 34,57%, chưa đạt mục tiêu là 65,43%. Giá trị HbA1C trung bình là $8,92 \pm 2,42\%$, tỉ lệ kiểm soát HbA1C đạt mục tiêu là 25,93%, chưa đạt mục tiêu là 74,07%.

Theo ADA 2014, HbA1C đạt mục tiêu khi $HbA1C < 7\%$ thì kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phần lớn chưa đạt được mục tiêu điều trị như khuyến cáo [47].

Trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Hải Thủy và cộng sự nồng độ HbA1C được đánh giá theo 3 mức độ: Tốt ($HbA1C < 6,5\%$), chấp nhận (6,6-7,5) và kém ($> 7,5$) dựa theo Hiệp hội Đái Tháo Đường châu Á Thái Bình Dương (APDPG) thì tỉ lệ đáp ứng kém chiếm 76% [34]. Nếu dựa vào tiêu chí của ADA như của chúng tôi ($HbA1C < 7\%$) thì nghiên cứu này đạt mục tiêu chỉ có 12,6%, thấp hơn so với kết quả của chúng tôi (25,9%). Điều này cũng

phù hợp vì nghiên cứu của chúng tôi chỉ ở đối tượng ĐTĐ tít 2, còn trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Hải Thủy và cộng sự bao gồm cả tít 1 và tít 2 và việc ổn định đường huyết ở bệnh nhân sử dụng insulin thường khó hơn ổn định đường huyết bằng thuốc viên hạ đường huyết.

Kết quả HbA1C cũng tương đương khi so với quan sát của một số tác giả trong và ngoài nước như Nguyễn Bá Việt, Nguyễn Hải Thủy, Đào Thị Dừa, Yifei Mo [15], [34], [41], [130].

4.2.4. CRP

Kết quả giá trị CRP từ nghiên cứu của chúng tôi trung bình là $4,58 \pm 4,93$ mg/l, CRP > 3mg/l chiếm tỉ lệ 41,33%. Không có sự khác biệt về CRP ở nam và nữ.

Viêm liên quan đến bệnh tim mạch đã được ghi nhận [79], [98], đặc biệt dữ liệu gần đây cho thấy CRP có thể tiên đoán sự phát triển tiếp theo sau của ĐTĐ tít 2 như nghiên cứu CHS (the Cardiovascular Health Study) [52] và IRAS (the Insulin Resistance Artherosclerosis Study) [84].

Trong nghiên cứu của chúng tôi về CRP còn giới hạn do sử dụng CRP chứ không phải CRP siêu nhạy (hs-CRP). Test CRP xác định mức CRP tăng 1000 lần trong đáp ứng nhiễm trùng hoặc sự phá hủy mô nhưng không có thể ước lượng đầy đủ dây bình thường. Còn CRP siêu nhạy phát hiện được sự thay đổi mức CRP trong dây bình thường nên tiên đoán tốt cho tương lai bệnh tim mạch. Ở bệnh nhân bệnh tim mạch hs-CRP tăng cao. Ở bệnh nhân ĐTĐ có béo phì, tăng đường huyết, đề kháng insulin làm tăng CRP do tăng đáp ứng tín hiệu từ giải phóng các cytokin tiền viêm [88].

Kết quả giá trị trung bình CRP của nghiên cứu của chúng tôi có thấp hơn so với tác giả Lê Thị Thu Hương có giá trị trung bình là $5,15 \pm 2,79$ mg/l [24]. Nhận xét sự khác nhau này là do 2 nghiên cứu sử dụng kỹ thuật xét nghiệm khác nhau. Chúng tôi sử dụng kỹ thuật xét nghiệm CRP bình thường

chỉ có thể xét nghiệm được người có giá trị CRP cao hơn (0,3mg/l) mới phát hiện được, trong khi tác giả Lê Thị Thu Hương sử dụng kỹ thuật xét nghiệm hs-CRP có độ nhạy cao nên có mức tầm soát CRP ở mức rất thấp (0,05mg/l). Nhìn chung nghiên cứu ghi nhận CRP trung bình ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 cao hơn bình thường.

Theo nghiên cứu của đồng tác giả Ngô Đình Châu, Trần Hữu Dàng, Trần Trung Thông cho thấy nồng độ CRP trung bình trên đối tượng hội chứng chuyển hóa là $9,48 \pm 7,87$ mg/L cao hơn có ý nghĩa với nhóm không có hội chứng chuyển hóa ($4,82 \pm 6,06$ mg/L) và nồng độ CRP có khuynh hướng tăng dần theo số lượng các thành tố hội chứng chuyển hóa [7].

4.2.5. Fibrinogen huyết tương

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ fibrinogen trung bình là $341,62 \pm 135,58$ mg/dl. Sự khác biệt về giá trị fibrinogen ở nam và nữ không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tỷ lệ bệnh nhân có fibrinogen bất thường (> 400 mg/dl) là 24,69%.

Fibrinogen là một protein có chức năng làm đông máu của huyết tương. Bệnh nhân ĐTĐ có sự gia tăng nồng độ fibrinogen huyết tương hậu quả là làm tăng đông và tăng độ quánh của máu là điều kiện thuận lợi cho sự hình thành và phát triển huyết khối. Tăng nồng độ fibrinogen được xem là yếu tố nguy cơ độc lập của các bệnh mạch máu ở bệnh nhân ĐTĐ.

Nghiên cứu của tác giả Đào Thị Dừa cho thấy nồng độ fibrinogen ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 (535 ± 111 mg/dl) cao hơn hẳn so với chứng, với $p < 0,05$.

Andreas F và cộng sự nghiên cứu trên 510 bệnh nhân ĐTĐ tít 2, kết quả cho thấy nồng độ fibrinogen là $293,8 \pm 2,7$ mg/dl cao hơn nhóm có dung nạp glucose bình thường ($271,4 \pm 2,1$ mg/dl) có ý nghĩa ($p < 0,001$) [13].

4.2.6. Bạch cầu

Chúng tôi ghi nhận giá trị trung bình của bạch cầu là $7,93 \pm 2,22$ G/l, ở nam là $8,16 \pm 1,76$ G/l, ở nữ là $7,84 \pm 2,39$ G/l. Không có sự khác biệt về giá trị trung bình của bạch cầu ở nam và nữ. Bệnh nhân ĐTĐ có tỉ lệ bạch cầu tăng (>10 G/l) là 14,81%.

Tương tự trong nghiên cứu của chúng tôi, một nghiên cứu của tác giả Sedigheh Moradi (2012) và cộng sự ở Iran trên 148 bệnh nhân ĐTĐ tít 2 cho thấy bạch cầu có giá trị trung bình là $7594 \pm 1965/\text{mm}^3$. Trong nghiên cứu này phân tích cho thấy giá trị bạch cầu là $7550/\text{mm}^3$ với độ nhạy 62,3% và độ đặc hiệu 78,6% có ít nhất một biến chứng mạn tính [132].

Một nghiên cứu khác vào năm 2007 của Tsai và cộng sự cho thấy có mối liên quan giữa số lượng bạch cầu và bệnh thiếu máu cơ tim. Kết quả các nghiên cứu đều cho rằng tăng số lượng bạch cầu, thậm chí ngay cả khi bạch cầu ở giới hạn bình thường, có thể tiên đoán mức độ và số lượng biến chứng ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 [132].

4.2.7. Bề dày lớp nội trung mạc (IMT) động mạch cảnh

Rối loạn chức năng nội mạc mạch máu có vai trò quan trọng trong bệnh sinh xơ vữa động mạch. Dày lớp nội trung mạc là biểu hiện sớm của xơ vữa động mạch. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh ĐTĐ cũng như các đối tượng có nguy cơ tim mạch khác có IMT động mạch cảnh dày hơn so với nhóm bình thường.

Trong nghiên cứu của chúng tôi IMT trung bình của động mạch cảnh ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 là $1,20 \pm 0,35$ mm; IMT ở nam là $1,24 \pm 0,33$ mm; IMT ở nữ là $1,19 \pm 0,35$ mm. Giá trị IMT nhỏ nhất là 0,7mm và lớn nhất là 2,1mm. Không có sự khác biệt về giá trị IMT trung bình ở nam và nữ.

Khi khảo sát $\text{IMT} \geq 0,9$ mm cho thấy có 68/81 bệnh nhân có chiếm tỉ lệ 83,95%, nam có 22/24 trường hợp (chiếm 91,67%), nữ có 46/57 trường hợp (chiếm 80,7%).

Với mảng xơ vữa động mạch cảnh chúng tôi ghi nhận xơ vữa có 52/81 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 64,2%, nam có 14/24 trường hợp chiếm 58,3%, nữ 38/57 trường hợp chiếm 66,67%.

Các nghiên cứu trong nước cho thấy IMT động mạch cảnh ở bệnh nhân ĐTD típ 2 cao hơn so với nhóm chứng như nghiên cứu của Võ Bảo Dũng (2010-2012) gồm 102 bệnh nhân ĐTD típ 2 mới phát hiện với 96 người chứng thì IMT trung bình của nhóm bệnh là $0,79 \pm 0,19$ mm còn ở nhóm chứng là $0,73 \pm 0,11$ mm, với $p < 0,05$ [12], của tác giả Trần Quý Hợi và Nguyễn Hải Thủy cũng ghi nhận IMT bệnh nhân ĐTD típ 2 cao hơn so với nhóm chứng [23]. Nhóm tác giả Ngô Đình Châu, Trần Hữu Dàng, Trần Trung Thông ghi nhận bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa nếu có 5 thành tố (vòng bụng, huyết áp, triglycerid, HDL-C và đường huyết cao) thì IMT động mạch cảnh trung bình là $1,09 \pm 0,37$ mm [8].

So sánh IMT trung bình của nghiên cứu chúng tôi với của các tác giả như Võ Bảo Dũng ($0,79 \pm 0,19$ mm), của Trần Thanh Linh ($1,35 \pm 0,40$ mm) cho thấy kết quả IMT trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi có cao hơn của tác giả Võ Bảo Dũng khác có lẽ do cách chọn bệnh khác nhau. Ở nghiên cứu tác giả Võ Bảo Dũng trên đối tượng ĐTD típ 2 mới mắc [12], còn của chúng tôi cũng tương tự như của tác giả Trần Thanh Linh, tác giả Trần Thanh Linh ghi nhận tỉ lệ dày IMT ở nhóm bệnh nhân ĐTD là 81,4% và mảng xơ vữa động mạch là 61,8% [25], kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự.

Nhiều chứng cứ nghiên cứu của tác giả ở nước ngoài cũng cho thấy IMT ở bệnh nhân ĐTD cao hơn nhóm chứng [49]. Bonora E và cộng sự nghiên cứu 58 bệnh nhân ĐTD và 56 bệnh nhân không ĐTD ghi nhận bệnh nhân ĐTD có IMT động mạch cảnh dày hơn có ý nghĩa so với không ĐTD [58]. Termelkova và cộng sự ở Đức nghiên cứu 71 trường hợp ĐTD típ 2 mới chẩn đoán, tuổi từ 40-70, đo IMT động mạch cảnh qua siêu âm cho

thấy bệnh nhân ĐTD týp 2 mới phát hiện biểu hiện mức độ xơ vữa động mạch sớm cao hơn những đối tượng có dung nạp glucose bình thường và giải thích hiện tượng này là do tăng đường huyết cùng với những yếu tố nguy cơ gây dày lớp nội trung mạc trong giai đoạn sớm của ĐTD [161]. Butt MU và cộng sự nghiên cứu trên 200 bệnh nhân ĐTD týp 2 rút ra kết luận rằng thời gian mắc bệnh ĐTD, BMI và HDL cholesterol liên quan với IMT động mạch cảnh ở bệnh nhân ĐTD týp 2 [62]. Trong một phân tích gộp của G. Brohall cho thấy bệnh nhân ĐTD có IMT lớn hơn nhóm chứng, bệnh nhân rối loạn dung nạp glucose có IMT động mạch cảnh cao hơn nhóm chứng. Bệnh nhân ĐTD hơn 10 năm thì nguy cơ liên quan với nhồi máu cơ tim và đột quỵ gia tăng hầu hết 40% [60]. Tương tự nghiên cứu Cardiovascular Health Study cho rằng đường huyết đói và đường huyết sau ăn liên quan tăng nguy cơ đột quỵ và ĐTD liên quan với IMT động mạch cảnh và độ trầm trọng của hẹp động mạch cảnh. Trong nghiên cứu IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) nhận thấy ĐTD và mức đường huyết đói liên quan với IMT động mạch cảnh và tiến trình IMT động mạch cảnh gấp 2 lần ở bệnh nhân ĐTD so với không ĐTD. Nghiên cứu ARIC cũng đưa ra kết luận ĐTD liên quan đến tiến trình IMT động mạch cảnh còn trong nghiên cứu Rotterdam chỉ ra rằng ĐTD tiên đoán tiến trình nghẽn động mạch cảnh nặng. Trong nghiên cứu của EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) tiến trình IMT động mạch cảnh ở bệnh nhân ĐTD lớn hơn so với không ĐTD [61].

IMT động mạch cảnh trung bình của nghiên cứu chúng tôi cũng tương tự một nghiên cứu gần đây của Yoko Irie (2013) ở 333 bệnh nhân ĐTD týp 2 là $1,05 \pm 0,42\text{mm}$ [102], của tác giả Y. Hayashi (2007) ở 172 bệnh nhân ĐTD týp 2 là $1,1 \pm 0,4\text{mm}$ [96], của tác giả Moatassef S Amer (2014) ở 58 bệnh nhân ĐTD týp 2 là $1,14 \pm 0,2\text{mm}$ và cao hơn so với 59 người chứng ($0,69 \pm 0,2$) với $p < 0,001$ [45].

4.3. ĐIỆN TIM VÀ SIÊU ÂM TIM

4.3.1. QTc trên điện tâm đồ

QTc là thông số của điện tim phản ánh tình trạng bất thường của cơ tim liên quan phì đại và tổn thương cơ tim liên quan mạch máu lớn và vi mạch. Gần đây mối liên quan giữa ĐTĐ và QTc ngày càng được quan tâm. Tỷ lệ khoảng QT kéo dài ở bệnh nhân ĐTĐ týp 1 và ĐTĐ týp 2 cao hơn so với các đối tượng không đái tháo đường, đặc biệt là khi có sự hiện diện của bệnh thần kinh tự chủ. Tỷ lệ QT kéo dài đã được ghi nhận chiếm 16% ở bệnh nhân đái tháo đường týp 1 và 26% ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2. QTc kéo dài là yếu tố nguy cơ độc lập cho bệnh mạch vành trong ĐTĐ týp 1 và ĐTĐ týp 2 và đã được chứng minh là yếu tố dự báo rất quan trọng của tử vong do tim mạch [115].

Ziegler và cộng sự (2008) nghiên cứu tiền cứu MONICA/KORA tiên đoán tử vong do rối loạn thần kinh tự chủ ở 160 bệnh nhân đái tháo đường và 1560 không đái tháo đường, tuổi từ 55-74 trong 9 năm theo dõi cho thấy QTc kéo dài là yếu tố nguy cơ độc lập tăng tử vong gấp 3 lần ở bệnh nhân ĐTĐ và gấp 2 lần ở người không ĐTĐ [195]. Tác giả Xiang Li (2012) nhận thấy QTc kéo dài trên bệnh nhân ĐTĐ týp 2 ở người Trung Quốc chiếm 30,1% [119].

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận QTc trung bình $469,46 \pm 49,26$ ms. Mức bệnh lý (khi QTc ≥ 440 ms) có 52/81 trường hợp, chiếm tỉ lệ khá cao (64,2%). Trong đó nam có QTc bất thường là 16/24 chiếm 66,67%, nữ có QTc bất thường là 36/57 chiếm 63,16%. Nghiên cứu của chúng tôi có cao hơn so với của tác giả Li có thể do mẫu dân số ĐTĐ chúng tôi nghiên cứu là những bệnh nhân nội trú có đường huyết khó kiểm soát hơn so với bệnh nhân ĐTĐ ngoại trú. Đường huyết cũng là một trong những yếu tố ảnh hưởng đến QTc. Mặc khác mẫu nghiên cứu của chúng tôi còn quá ít so với nghiên cứu của tác giả Li (81 so với 3156 bệnh nhân). Tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi khá phù hợp với một nghiên cứu của tác giả Christensen PK và cộng sự ở

324 bệnh nhân ĐTĐ tít 2 người Caucasian, tác giả ghi nhận QTc kéo dài chiếm 67% và tỉ lệ bệnh nhân tử vong ở nhóm có QTc kéo dài cao hơn so với nhóm có QTc bình thường khác biệt có ý nghĩa [70].

4.3.2. Thiếu máu cơ tim trên điện tim

ĐTĐ hiện được xem là yếu tố nguy cơ độc lập đối với các biến chứng tim mạch trong dân số chung và đặc biệt ở nhóm có tiền căn bệnh tim mạch. Nhiều nghiên cứu dịch tể học ghi nhận tần suất ĐTĐ ở những bệnh nhân bị bệnh mạch vành chiếm tỉ lệ đáng kể. Các nghiên cứu trong nước cũng đã đề cập đến vấn đề này [17], [21], [33].

Thiếu máu cơ tim trong nghiên cứu của chúng tôi có 22/81 trường hợp, chiếm 27,2%. Trong đó nữ cũng chiếm tỉ lệ cao (33,6%) hơn so với nam (16,7%).

So sánh tỉ lệ thiếu máu cơ tim với các nghiên cứu của tác giả trong nước như của Nguyễn Tá Đông (38,8%), của Võ Thị Hà Hoa (44,4%) thì kết quả của chúng tôi có tỉ lệ thiếu máu cơ tim ghi nhận thấp hơn so với tác giả Nguyễn Tá Đông và Võ Thị Hà Hoa vì phương pháp nghiên cứu của tác giả Nguyễn Tá Đông dùng holter điện tim 24 giờ ghi lại được những biến đổi bất kỳ lúc nào trong suốt ngày đêm nên khả năng ghi nhận được TMCT nhiều hơn điện tim thông thường [17], còn trong nghiên cứu của Võ Thị Hà Hoa, Huỳnh Văn Minh, Nguyễn Hải Thủy (2002-2003) chiếm tỉ lệ khá cao qua thực hiện nghiệm pháp gắng sức [21]. Nghiên cứu của chúng tôi khá phù hợp với các nghiên cứu của Thái Hồng Quang (27,7%), Nguyễn Thị Thu Thảo (20,7%), của Nguyễn Hoàng Luyến (28,3) vì chỉ dùng điện tim thông thường để phát hiện được TMCT một cách tình cờ khi khảo sát.

4.3.3. Dày thất trái trên điện tim

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận bệnh nhân có dày thất trái được ghi nhận qua điện tim là 9/81 trường hợp, chiếm tỉ lệ 11,11%, nam có tỉ lệ dày thất trái cao hơn nữ.

Tác giả Tô Văn Hải nghiên cứu trên 400 bệnh nhân ĐTĐ có 19,5% có dày thất trái ghi nhận qua điện tim và tỉ lệ dày thất trái ở nam cũng cao hơn nữ tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi. Tác giả Trần Võ Vinh Sơn nghiên cứu trên 78 bệnh nhân ĐTĐ tít 2 thấy dày thất trái là 15,5% [18]. Tác giả Đỗ Thanh Bình và cộng sự ghi nhận tỉ lệ dày thất trái ở 396 bệnh nhân ĐTĐ được khảo sát điện tim là 8,3% [3].

Như vậy, về biến đổi bất thường điện tim trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận bất thường về QTc chiếm tỉ lệ cao nhất, kế tiếp là thiếu máu cơ tim và sau cùng là dày thất trái.

4.3.4. Chỉ số khối cơ thất trái (LVMI) và chỉ số chức năng tâm thu thất trái trên siêu âm tim

Phi đại thất trái thường gặp ở ĐTĐ tít 2 do tăng insulin và tăng đường huyết là yếu tố nguy cơ độc lập của các biến cố tim mạch [144]. Để thăm dò sơ bộ chức năng tâm thu thất trái qua siêu âm, chúng tôi chỉ khảo sát chỉ số khối cơ thất trái (LVMI) và phân suất tổng máu hay chỉ số chức năng tâm thu thất trái (EF).

Chỉ số khối cơ thất trái (LVMI) trung bình ở nam là $90,48 \pm 22,04 \text{g/m}^2$, ở nữ là $84,68 \pm 24,79 \text{g/m}^2$. Không có sự khác biệt về giá trị trung bình LVMI ở nam và nữ. Tỉ lệ bệnh nhân có LVMI bất thường (nam $\geq 115 \text{g/m}^2$, nữ $\geq 95 \text{g/m}^2$) chiếm 23,45% (19/81), trong đó nữ 15/19 trường hợp có dày khối cơ thất trái, chiếm tỉ lệ 78,94%.

Về phân suất tổng máu hay chỉ số chức năng tâm thu thất trái (EF) trung bình là $64,94 \pm 8,34\%$, ở nam là $61,5 \pm 10,54\%$, ở nữ là $66,39 \pm 6,83\%$. Giá trị trung bình về EF ở nam và nữ có sự khác biệt đáng kể, với $p=0,015$. Tỉ lệ chức năng tâm thu thất trái bình thường ($EF \geq 55\%$) là 93,8% và $EF < 55\%$ chiếm 6,2%, tỉ lệ EF giảm ở nam nhiều hơn ở nữ.

Tác giả Nguyễn Cửu Long ghi nhận mặc dù các thông số về hình thái chức năng thất trái ở nhóm ĐTD bình thường (LVMI là $80,21 \pm 13,11 \text{g/m}^2$ còn EF là $74,84 \pm 8,59\%$) nhưng vẫn có những biến đổi về hình thái thất trái có khác biệt khi so với nhóm chứng [26].

Tác giả Nguyễn Văn Chiêm ghi nhận LVMI là $118,50 \pm 25,77 \text{g/m}^2$ [10]. Trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Chiêm ở bệnh nhân ĐTD tít 2 thì chỉ số khối cơ thất trái cũng không có sự khác biệt giữa 2 giới. Phân suất tổng máu trung bình chung là $67,93 \pm 7,07\%$, nam $66,52 \pm 5,78\%$, ở nữ là $69,48 \pm 8,04\%$ và có sự khác biệt có ý nghĩa tương tự nghiên cứu của chúng tôi.

Nghiên cứu của tác giả Hồ Thị Hoài Thương và Nguyễn Hải Thủy khi đánh giá hình thái và chức năng thất trái ở 98 bệnh nhân ĐTD tít 2 cũng ghi nhận tỉ lệ giảm chức năng tâm thu là $6,10\%$ [38] cũng tương tự trong nghiên cứu của chúng tôi.

Tác giả Sukamal Santra và cộng sự nghiên cứu 65 bệnh nhân ĐTD tít 2 không có THA, so sánh với 65 người chứng không có THA nhận thấy LVMI ở nhóm ĐTD ($104,9 \pm 21 \text{g/m}^2$) cao hơn nhóm chứng ($78,5 \pm 22,7 \text{g/m}^2$), có ý nghĩa với $p < 0,05$. Tỉ lệ bệnh nhân có LVMI cao chiếm 53% , trong khi đó ở nhóm chứng là 18% [147].

Qua nghiên cứu nhận xét: Khi đánh giá chức năng tâm thu thất trái ở bệnh nhân ĐTD tít 2 dựa vào phân suất tổng máu (EF) nhận thấy hầu hết các trường hợp ($93,8\%$) có phân suất $\geq 55\%$. Như vậy, ở bệnh nhân ĐTD tít 2 làm thay đổi một số hình thái của tim như làm tăng khối lượng khối cơ thất trái chứ chưa ảnh hưởng đáng kể đến chỉ số chức năng tâm thu thất trái.

4.4. NỒNG ĐỘ ENZYME MPO Ở ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

4.4.1. Nồng độ MPO nhóm chứng và nhóm ĐTD

Nồng độ trung bình của MPO ở 67 người chứng là $95,5 \pm 50,29 \text{ pmol/l}$, nồng độ MPO trung bình ở nam là $99,95 \pm 44,37 \text{ pmol/l}$, nồng độ MPO trung

bình ở nữ là $93,75 \pm 52,79$ pmol/l. Không có sự khác biệt về nồng độ MPO giữa nam và nữ chứng.

So sánh với một số nghiên cứu có khảo sát nồng độ MPO ở nhóm chứng của các tác giả trong và ngoài nước như của tác giả Phan Thị Phương nồng độ MPO ở 30 người chứng là $46,33 \pm 12,31$ pmol/l, của Nguyễn Thanh Định cũng ở 30 chứng có nồng độ MPO trung bình là $59,9 \pm 53,3$ pmol/l và của Shankar Shetty ở 200 người chứng là $130,9 \pm 61,7$ pmol/l nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ MPO trung bình của nhóm chứng cao hơn các nghiên cứu của các tác giả trong nước như của tác giả Phan Thị Phương và Nguyễn Thanh Định và thấp hơn so với tác giả ngoài nước có lẽ do khác nhau về cỡ mẫu của nhóm chứng [16], [30], [150].

Nghiên cứu của tác giả Dambel Suman S và cộng sự (2010) ở 97 đối tượng độ tuổi 18-26 có cha mẹ không bị ĐTĐ thì MPO trung bình là $63 \pm 23,64$ pmol/L, còn cha mẹ có bị ĐTĐ thì MPO ở mức $69,99 \pm 31,76$ pmol/L. Nghiên cứu nhận thấy stress oxy hóa có thể thúc đẩy ĐTĐ ở những người có tiền sử gia đình bị ĐTĐ [157].

4.4.2. So sánh nồng độ MPO nhóm đái tháo đường và nhóm chứng

Nồng độ trung bình của MPO ở nhóm ĐTĐ là $537,05 \pm 366,43$ pmol/l, nồng độ MPO ở nam là $566,04 \pm 364,71$ pmol/l và ở nữ là $524,84 \pm 369,69$ pmol/l, không có sự khác biệt về nồng độ MPO giữa nam và nữ ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2, với $p > 0,05$.

So sánh về nồng độ giữa hai nhóm có bệnh ĐTĐ và không ĐTĐ đã cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm ($537,05 \pm 366,43$ pmol/l so với $95,50 \pm 50,29$ pmol/l, với $p < 0,01$). Nồng độ MPO huyết tương ở nam ĐTĐ cao hơn nam chứng ($566,04 \pm 364,71$ pmol/l so với $99,95 \pm 44,37$ pmol/l, $p < 0,001$) và MPO ở nữ ĐTĐ cao hơn nữ chứng ($524,84 \pm 369,69$ pmol/l so với $93,75 \pm 52,79$ pmol/l, $p < 0,001$). Số bệnh nhân có giá trị nồng độ MPO cao hơn giá trị trung bình ± 2 độ lệch chuẩn của nhóm chứng ($\geq 196,08$ pmol/l) có 61

trường hợp, chiếm tỉ lệ 75,3%. Nguy cơ tăng $MPO \geq 196,08$ pmol/l (OR) của nhóm bệnh ĐTD là 65,067; khoảng tin cậy 95% là 17,00-292,76 với $p < 0,05$.

MPO từ bạch cầu tiết ra từ bạch cầu trong suốt quá trình viêm đóng vai trò quan trọng trong đáp ứng miễn dịch ban đầu [110] nhưng MPO cũng làm tổn thương mô và liên quan với quá trình xơ vữa mạch. Rối loạn chức năng nội mạc phát triển trong giai đoạn sớm của ĐTD trước khi biểu hiện lâm sàng bằng xơ vữa động mạch. Giảm NO và tăng stress oxy hóa là những yếu tố quan trọng trong sinh bệnh học của biến chứng mạch máu ĐTD. Nhiều nghiên cứu ở bệnh nhân ĐTD, ROS đóng vai trò quan trọng trong rối loạn chức năng nội mạc qua trung gian tăng đường huyết và biến chứng mạch máu. Các nghiên cứu lâm sàng và thử nghiệm trên động vật đã chứng minh nguồn gốc chính của ROS trong ĐTD không từ bạch cầu như chất oxy hóa NAD(P)H. MPO có vai trò quan trọng trong rối loạn chức năng nội mạc. MPO sử dụng H_2O_2 từ NAD(P)H tạo ra HOCl và các dạng clorinate gây tổn thương mạch máu [176]. Như vậy, MPO là dấu chỉ điểm cho rối loạn chức năng nội mạc và là chất tạo ra ROS tăng trong ĐTD. Vì vậy, nồng độ MPO tăng ở bệnh nhân ĐTD hơn so với không ĐTD là phù hợp với giả thuyết.

Nồng độ MPO ở bệnh nhân ĐTD trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nhóm không ĐTD, cũng phù hợp với kết quả của một số tác giả ở nước ngoài.

Nghiên cứu của Joseph A. Vita và cs (2004) ghi nhận có 55 bệnh nhân ĐTD có nồng độ MPO tăng khi gây rối loạn chức năng nội mạc với sự khác biệt có ý nghĩa (573pmol/l so với 253pmol/l, $p < 0,001$) [169].

Peter Stenvinkel (2006) nghiên cứu trên đối tượng suy thận mãn (115 người, trong đó có 32 bệnh nhân ĐTD tít 2) nhận thấy bệnh nhân ĐTD

không điều trị statins có nồng độ MPO cao hơn đáng kể với nhóm không ĐTD có điều trị statins ($p < 0,05$) và ngay trong nhóm ĐTD thì nhóm không điều trị statins cao hơn có ý nghĩa ($p < 0,05$) so với nhóm ĐTD có điều trị statin điều này cho thấy ĐTD thực chất có liên quan đến hoạt động MPO tăng và statin có hiệu quả trong việc giảm hoạt động MPO ở đối tượng này chứng tỏ ROS nổi lên như phân tử quan trọng trong sinh bệnh học của biến chứng mạch máu ĐTD [156].

Theo nghiên cứu của Wiersma JJ (2008) ở 440 bệnh nhân được chọn từ các phòng khám ngoại trú của tim mạch trong đó có 268 bệnh nhân ĐTD tít 2 và 172 bệnh nhân không có ĐTD. Nồng độ MPO ở bệnh nhân ĐTD (trung bình 141 pM; khoảng tứ phân vị 115-171 pM) đã cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân không ĐTD (trung bình 126 pM; khoảng tứ phân vị 105-167 PM) ($P = 0,01$). Nghiên cứu này cho rằng ĐTD tít 2 liên quan với mức tăng của MPO thể hiện tiến trình xơ vữa động mạch ở bệnh nhân ĐTD [172].

Tác giả Sammy W. M. Shiu và cộng sự (2014) từ một nghiên cứu cắt ngang gồm 198 bệnh nhân ĐTD tít 2 và nhóm chứng gồm 174 người không có ĐTD cũng cho kết quả tương tự các nghiên cứu trên [153]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả nồng độ MPO ở bệnh nhân ĐTD tít 2 cao hơn nhóm chứng, với $p < 0,01$.

L.Q. Chen và cộng sự (2011) cũng ghi nhận nồng độ MPO tăng liên quan đến các yếu tố nguy cơ truyền thống như hút thuốc lá, ĐTD, HDL-C thấp, BMI cao [67].

Tác giả Paramesh S và cộng sự (2011) nghiên cứu mức MPO và thành phần lipid ở bệnh nhân ĐTD tít 2 với số lượng 100 bệnh nhân được nghiên cứu đã ghi nhận nồng độ cholesterol và triglycerid và MPO ở nam bị ĐTD cao hơn nữ bị ĐTD có ý nghĩa [136]. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận không có sự khác biệt này.

Tác giả Andrey Eu. Kratnov và cộng sự (2014) đã nghiên cứu các yếu tố của hội chứng chuyển hóa, nguy cơ của ĐTD typ 2 dựa vào thang điểm Findrisk ở 94 bệnh nhân nam và đo nồng độ MPO. Từ nghiên cứu tác giả đã cho thấy nồng độ MPO tùy thuộc vào nguy cơ phát triển ĐTD typ 2 ở bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa. Nồng độ MPO cao ở bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa và có nguy cơ cao phát triển ĐTD trong 10 năm (thang điểm Findrisk ≥ 15) so với nhóm có nguy cơ thấp hơn (thang điểm Findrisk < 15), $p=0,01$ [113].

4.5. SỰ LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ MPO HUYẾT TƯƠNG VỚI CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ TIM MẠCH

4.5.1. Sự liên quan giữa MPO với các yếu tố nguy cơ truyền thống

4.5.1.1. Sự liên quan giữa MPO với tuổi

Khi so sánh nồng độ MPO ở 3 nhóm tuổi: nhóm 1 dưới 55 tuổi, nhóm 2 từ 55-64 tuổi, nhóm 3 từ 65 tuổi trở lên, kết quả chúng tôi ghi nhận nồng độ enzyme MPO ở 3 nhóm lần lượt là $329,37 \pm 283,05 \text{ pmol/l}$; $623,36 \pm 317,98 \text{ pmol/l}$ và $566,41 \pm 407,62 \text{ pmol/l}$. Sự khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm 1 với 2 ($p < 0,05$) và nhóm 1 với nhóm 3 ($p < 0,05$); không có sự khác biệt giữa nhóm 2 với nhóm 3 ($p > 0,05$). Khi chia nhóm bệnh theo 2 nhóm tuổi < 55 và ≥ 55 , chúng tôi nhận thấy nồng độ MPO ở 2 nhóm tuổi này có khác biệt có ý nghĩa thống kê ($329,37 \pm 283,05 \text{ pmol/l}$ so với $592,21 \pm 368 \text{ pmol/l}$, với $p < 0,01$).

Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của tác giả Wiersma và cộng sự (2008) cho thấy nồng độ MPO ở bệnh nhân ĐTD typ 2 cao hơn nhóm chứng và MPO còn liên quan đến tuổi [172]. Trong nghiên cứu của Paramesh S (2011) cũng cho thấy nồng độ MPO ở 100 bệnh nhân ĐTD typ 2 có liên quan với tuổi [136].

Trong nghiên cứu của Wiersma nhận thấy nồng độ MPO tương quan với tuổi ($r=0,21$; $p < 0,001$) [172]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi không thấy có mối tương quan này.

4.5.1.2. Sự liên quan giữa MPO với giới

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ MPO không liên quan với giới tính.

Tác giả Wiersma và cộng sự (2008) cũng ghi nhận nồng độ MPO ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 liên quan đến tuổi, không liên quan đến giới tính cũng như mức HbA1C [172].

Tác giả Paramesh S (2011) lại ghi nhận nồng độ MPO liên quan với cả tuổi và giới [136].

4.5.1.3. Sự liên quan giữa MPO với thời gian phát hiện bệnh

Về thời gian mắc bệnh, trong nghiên cứu chúng tôi với thời gian mắc bệnh <10 năm thì nồng độ MPO là $492,81 \pm 372,96$ pmol/l và khi thời gian mắc bệnh ≥ 10 năm thì nồng độ MPO là $716,76 \pm 282,29$ pmol/l, với $p < 0,05$.

Shankar Shetty và cộng sự (2012) cũng cho thấy MPO liên quan đến thời gian mắc bệnh ĐTĐ khi nghiên cứu trên 200 bệnh nhân ĐTĐ [151].

Tác giả Kaire Heilman (2009) và cộng sự lại ghi nhận không tìm thấy mối tương quan giữa MPO với thời gian mắc bệnh ĐTĐ [97].

4.5.1.4. Sự liên quan giữa MPO với huyết áp động mạch

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ MPO ở bệnh nhân ĐTĐ không có THA là $433,67 \pm 332,26$ pmol/l; nhóm có THA nồng độ MPO là $573,23 \pm 373,50$ pmol/l, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Nghiên cứu của Brennan và cộng sự (2003) cũng ghi nhận nồng độ MPO không có khác biệt đáng kể ở nhóm bệnh nhân có THA hoặc tiền sử có THA [59].

Tác giả Chen L.Q và cộng sự (2011) nghiên cứu 3294 người tình nguyện trong nghiên cứu Dallas Heart Study ghi nhận nồng độ MPO liên quan đến các yếu tố truyền thống như ĐTĐ, HDL-C, BMI, hút thuốc lá nhưng không liên quan với HA, tuổi và giới [66].

4.5.1.5. Sự liên quan giữa MPO với rối loạn lipid máu và chỉ số xơ vữa

Đặc trưng rối loạn lipid ở bệnh nhân ĐTĐ là tăng triglycerid, tăng cholesterol và giảm HDL- cholesterol. Nhiều nghiên cứu ghi nhận RLLP thường xảy ra trước khi xuất hiện ĐTĐ týp 2 và rối loạn này giống như trong hội chứng đề kháng insulin. Kháng insulin ở mô ngoại vi dẫn đến tăng insulin máu, làm gan tăng sản xuất lipoprotein giàu triglycerid và cholesterol huyết tương, hậu quả là tăng lipid huyết, tăng glucose máu, tăng huyết áp. Hiện nay triglycerid ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 được quan tâm, bệnh tim thiếu máu liên quan triglycerid. Nồng độ triglycerid lúc đói tăng liên quan đến tai biến mạch vành ở ĐTĐ týp 2 và nhóm có rối loạn dung nạp glucose [36]. Sự gia tăng triglycerid gây gia tăng LDL-C tỷ trọng thấp và đây cũng chính là LDL-C có nguy cơ cao gây XVĐM và làm cho mảng xơ vữa không ổn định.

Về nồng độ triglycerid, trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy đối với nhóm triglycerid bình thường ($<1,7$ mmol/L) so với nhóm có triglycerid cao ($\geq 1,7$ mmol/L) thì nồng độ MPO có khác biệt đáng kể, với $p < 0,01$ ($239,83 \pm 212,36$ pmol/L so với $574,2 \pm 365,53$ pmol/L).

Về nồng độ non-HDL-C, chúng tôi thấy với nhóm non-HDL bình thường và non-HDL cao, chúng tôi cũng ghi nhận có sự khác biệt về nồng độ MPO. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả của Vita (2004) là nồng độ MPO liên quan đến bệnh ĐTĐ, đến tuổi, triglycerid. Tác giả còn ghi nhận MPO liên quan với giới, tăng cholesterol toàn phần và giảm HDL-C, THA mà trong nghiên cứu của chúng tôi chưa thấy được mối liên quan này [169]. Giải thích điều này có lẽ số lượng đối tượng nghiên cứu của chúng tôi còn hạn chế so với của tác giả Joseph A. Vita (81 so với 298).

Tác giả Nita và cộng sự nghiên cứu 27 bệnh nhân ĐTĐ týp 2 đã được kiểm soát đường huyết tối ưu (HbA1C: 5,9-7,1%) với điều trị đơn trị liệu

bằng metformin, không có can thiệp thuốc làm hạ lipid trước đó. Nghiên cứu cho thấy khi điều trị hạ lipid máu bằng fenofibrate sau 8 tuần sẽ làm giảm nồng độ MPO huyết tương và làm cải thiện chức năng nội mạc mạch máu ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2. Tác giả cho rằng fenofibrate có thể xem như thuốc bảo vệ tim mạch ở nhóm bệnh nhân này vì thuốc làm giảm mức MPO sẽ có lợi trong giảm yếu tố nguy cơ xơ vữa động mạch.

Từ những nghiên cứu có thể cho thấy MPO tăng ở những bệnh nhân ĐTD týp 2 có tăng triglycerid sẽ gây nguy cơ cao gây xơ vữa động mạch.

4.5.2. Sự liên quan giữa MPO với các yếu tố nguy cơ không truyền thống

4.5.2.1. Sự liên quan giữa MPO với chỉ số khối cơ thể

Với BMI <23kg/m² thì nồng độ MPO là 374,66±344,2 mmol/L và với BMI≥23kg/m² thì nồng độ MPO là 666,96±333,25 mmol/L, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với p=0,001. Sự khác biệt này cũng còn có ý nghĩa đối với nhóm bệnh nhân ĐTD không có béo phì với nhóm ĐTD có béo phì (463,6±356,52 mmol/L so với 692,43±343,71 mmol/L, với p<0,01).

Trong nghiên cứu của tác giả Nathan D Wong và cộng sự (2009) cũng ghi nhận nồng độ MPO có khác biệt ở 2 nhóm BMI khi nghiên cứu 1302 bệnh nhân để đánh giá MPO tiên đoán bệnh mạch vành tương lai sau 3,8 năm theo dõi nghiên cứu thấy có sự khác biệt có ý nghĩa nồng độ MPO so với BMI ở 2 nhóm MPO <257pmol/l (n=649) và MPO≥257pmol/l (n=653), BMI lần lượt là 26,6 ±4,7 và 28,6±5,7 với p<0,0001 [174].

Nếu nghiên cứu chúng tôi cùng cắt ở điểm MPO < 257 pmol/l và MPO ≥ 257pmol/l thì cũng có sự khác nhau có ý nghĩa về BMI lần lượt là 22,40 ± 3,35 và 24,93 ± 4,62 với p = 0,01.

Nghiên cứu của tác giả Shankar Shetty và cộng sự (2012) cũng cho thấy nồng độ MPO liên quan với BMI và MPO là yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch độc lập ở cả bệnh nhân ĐTD và ở những người khỏe mạnh [150].

Béo phì là yếu tố nguy cơ chính cho ĐTĐ tít 2 cơ chế bởi dư thừa lượng mỡ gây ĐTĐ. Stress oxy hóa cũng là một trong những con đường qua đó gia tăng BMI đưa đến ĐTĐ.

Rensen và cộng sự (2009) nghiên cứu 40 bệnh nhân béo phì được sinh thiết gan và đo nồng độ MPO bằng ELISA ghi nhận những bệnh nhân bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu ở người béo phì có MPO hiện diện trong tế bào Kupffer và nồng độ MPO tăng ở những đối tượng này [141].

Tác giả Mathew (2010) cho rằng bệnh tim mạch ở người béo phì và ĐTĐ tít 2 liên quan tới hoạt động nội mạc, các dấu chỉ điểm viêm và tình trạng tăng đông trong huyết tương, tác giả đã nghiên cứu 40 bệnh nhân không ĐTĐ sau đó truyền lipid để tăng acid béo tự do tới mức quan sát béo phì và ĐTĐ, tác giả nhận thấy nồng độ MPO tăng từ $7,5 \pm 0,9$ đến 15 ± 25 ng/ml cùng với các yếu tố khác như ICAM1, VCAM1, PAI-1 gia tăng có ý nghĩa, với $p < 0,01$ [124].

Trong nghiên cứu của tác giả Shankar Shetty và cộng sự cũng ghi nhận nồng độ MPO ở bệnh nhân béo phì không có bệnh ĐTĐ có khác biệt đáng kể so với béo phì có ĐTĐ, với MPO lần lượt là $165,0 \pm 18,78$ pmol/l và $197,4 \pm 60,65$ pmol/l, sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,05$ [150].

Josune Olza và cộng sự (2012) cũng ghi nhận có sự khác biệt về nồng độ MPO ở nhóm bình thường so với nhóm béo phì, với $p < 0,001$ [135].

Như đã trình bày ở trên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận nồng độ MPO có liên quan với BMI tương tự như các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài đã ghi nhận.

4.5.2.2. Sự liên quan giữa MPO với vòng bụng

Chúng tôi ghi nhận nồng độ MPO giữa 2 nhóm có vòng bụng bình thường và nhóm có vòng bụng nguy cơ lần lượt là $476,69 \pm 361,91$ pmol/l và $559,55 \pm 368,62$ pmol/l. Tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê, có lẽ do mẫu nghiên cứu của chúng tôi còn hạn chế.

4.5.2.3. Sự liên quan giữa MPO với glucose máu và HbA1C

Kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ MPO ở nhóm glucose máu $<7,2\text{mmol/l}$ là $491,40\pm 414\text{pmol/l}$ còn nhóm glucose máu $\geq 7,2\text{mmol/l}$ có nồng độ MPO là $561,16\pm 340,39\text{pmol/l}$, không có sự khác biệt với $p=0,419$. Điều này có thể giải thích có lẽ do thời điểm lấy máu của chúng tôi ở bệnh nhân nội trú đã được can thiệp điều trị. Đây cũng là hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi.

Tương tự như vậy, chúng tôi cũng ghi nhận không có mối liên quan giữa nồng độ MPO và HbA1C, với $p > 0,05$.

4.6.2.4. Sự liên quan giữa MPO với CRP, Fibrinogen và bạch cầu

Nghiên cứu về mối liên quan giữa MPO với các yếu tố viêm, trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ MPO ở nhóm $\text{CRP} \leq 3\text{mg/l}$ so với nhóm có $\text{CRP} > 3\text{mg/l}$ là $540,19\pm 374,72\text{pmol/l}$ và $545,18\pm 381,01$; ở nhóm $\text{Fibrinogen} \leq 400\text{mg/l}$ và $\text{Fibrinogen} > 400\text{mg/l}$ nồng độ MPO lần lượt là $520,44\pm 389,85\text{pmol/l}$; và $587,72\pm 286,04\text{pmol/l}$; nồng độ MPO ở nhóm có bạch cầu $< 10\text{G/l}$ so với nhóm bạch cầu $\geq 10\text{G/l}$ là $542,92\pm 385,67\text{pmol/l}$ và $503,28\pm 235,74\text{pmol/l}$. Nồng độ MPO không có khác biệt đáng kể với các yếu tố viêm trên, với $p < 0,05$.

Liên quan giữa MPO với các yếu tố nguy cơ trên: Một nghiên cứu bệnh chứng trong nghiên cứu tiền cứu EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) dân số Norfolk. Gồm 1.138 khỏe mạnh theo dõi bệnh mạch vành trong 8 năm. Nhóm chúng 2.237 người, phù hợp với tuổi tác, giới tính và thời gian theo dõi. Kết quả của Marijn C. Meuwese cho thấy mức MPO liên quan tới CRP, BC với $p < 0,001$. Gia tăng nồng độ MPO ($> 728\text{pmol/l}$) liên quan với tăng nguy cơ bệnh mạch vành trong tương lai ở những người khỏe mạnh ngay cả khi những đối tượng có $\text{LDL-C} < 130\text{mg/dl}$, $\text{HDL-C} > 50\text{mg/dl}$ hoặc $\text{CRP} < 2\text{mg/l}$ [125].

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ MPO ở bệnh nhân ĐTD tăng cao hơn chúng nhưng không thấy MPO liên quan với các yếu tố trên. Có lẽ khác nhau do thiết kế nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu cắt ngang và hơn nữa số lượng còn rất ít so với nghiên cứu trên. Về vấn đề này cần có thêm các nghiên cứu trong nước hơn nữa để đánh giá. Ngoài ra chúng tôi cũng ghi nhận không có sự liên quan giữa nồng độ MPO với THA và bạch cầu. Có lẽ đó là giới hạn của nghiên cứu của chúng tôi.

Nghiên cứu của tác giả Gorudko cho thấy bạch cầu ở bệnh nhân ĐTD và nhóm chúng không có sự khác biệt. Tuy nhiên, H_2O_2 ở bệnh nhân ĐTD cao hơn so với nhóm chúng có ý nghĩa và hoạt động MPO ở bệnh nhân ĐTD cao hơn nhóm chúng. Điều này cho thấy ở bệnh nhân ĐTD, MPO sử dụng H_2O_2 không chỉ từ bạch cầu mà còn từ quá trình oxy hóa glucose. MPO gắn với nội mạc ở thành mạch dùng H_2O_2 tạo thành từ quá trình oxy hóa glucose thông qua con đường độc lập với bạch cầu làm nặng thêm quá trình viêm trong ĐTD [91].

4.5.2.5. Sự liên quan giữa MPO với IMT động mạch cảnh

Kết quả phân tích mối liên quan giữa nồng độ MPO với IMT động mạch cảnh ở bệnh nhân ĐTD tốp 2 chúng tôi ghi nhận có sự khác biệt đáng kể về nồng độ MPO huyết tương giữa 2 nhóm $IMT < 0,9$ mm và $IMT \geq 0,9$ mm ($376,38 \pm 184,68$ pmol/l so với $567,76 \pm 385,03$ pmol/l, $p < 0,01$). Sự khác biệt ở cả 2 giới, trong đó nam giới có sự khác biệt rõ hơn nữ giới ($291,9 \pm 54,16$ pmol/l so với $590,96 \pm 371,13$ pmol/l, $p < 0,01$ và $391,75 \pm 197,35$ pmol/l so với $556,67 \pm 395,04$ pmol/l, $p > 0,05$).

Chúng tôi cũng ghi nhận nồng độ MPO cao hơn đáng kể ở nhóm có mảng xơ vữa ($612,08 \pm 356,12$ pmol/l) so với không có mảng xơ vữa ($402,51 \pm 351,32$ pmol/l), với $p < 0,05$. Sự khác biệt có ý nghĩa ở nam ($p < 0,05$) và không có khác biệt ở nữ giới ($p > 0,05$).

Heilman K và cộng sự (2009) nghiên cứu 30 bệnh nhân ĐTĐ có thời gian mắc bệnh trung bình là $5,4 \pm 3,4$ năm và so sánh với 30 người khỏe mạnh để xem những thay đổi về chức năng, cấu trúc của động mạch với một dấu chỉ điểm sinh hóa mới của xơ vữa động mạch là MPO. Các đối tượng tham gia nghiên cứu được làm xét nghiệm MPO và siêu âm đo IMT động mạch cảnh. Kết quả nghiên cứu ghi nhận nhóm bệnh nhân ĐTĐ có nồng độ MPO tăng và IMT tăng so hơn với nhóm chứng với p lần lượt là $p=0,006$ và $p=0,005$ [97].

Rudolph và cộng sự (2013) cho thấy có mối liên quan chặt chẽ giữa lắng đọng MPO ở mạch máu với mảng xơ vữa [146].

Raphaël Duivenvoorden và cộng sự (2013) cũng cho thấy có mối liên quan giữa nồng độ MPO và mảng xơ vữa động mạch cảnh viêm sau 3 tháng theo dõi bằng chụp PET/CT ở 130 bệnh nhân ($r=0,25$; $p=0,02$) [76].

Tác giả Yu Kataoka và cộng sự (2014) nhận xét rằng gia tăng mức MPO liên quan tiến triển xơ vữa mạch ở bệnh nhân ĐTĐ khi nghiên cứu 881 bệnh nhân có bệnh lý mạch vành được kiểm chứng qua chụp động mạch vành gồm 199 bệnh nhân ĐTĐ và 682 bệnh nhân không ĐTĐ có nồng độ MPO ở 2 nhóm tương tự nhau ở đầu vào sau đó theo dõi đánh giá mức độ nặng lên của xơ vữa mạch qua siêu âm nội mạch. Kết quả nghiên cứu ghi nhận có mối liên quan giữa tăng nồng độ MPO với tiến triển xơ vữa mạch ở bệnh nhân ĐTĐ. Điều này cho thấy tầm quan trọng của MPO trong bệnh tim mạch ĐTĐ [106].

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu cho thấy nồng độ MPO có liên quan đến xơ vữa mạch ở bệnh nhân ĐTĐ.

Viêm đóng vai trò trong tiến trình hình thành mảng bám đã được nghiên cứu. Bên cạnh nhiều liên kết giữa MPO và sự phát triển hình thành bệnh mạch vành, các nghiên cứu gần đây cũng cho thấy MPO và các chất oxy hóa của nó trong phát triển mảng xơ vữa đã được nhấn mạnh. MPO và các chất oxy hóa do

MPO tạo ra thúc đẩy tế bào nội mạc chết theo chương trình. Xơ vữa mạch do ĐTD làm tăng nhanh mảng bám, vỡ mảng bám và thuyên tắc mạch [93]. Tác giả Purushothaman và cộng sự (2013) cũng đã cho thấy ở bệnh nhân ĐTD có mảng xơ vữa xuất huyết thì nồng độ MPO tăng hơn ở bệnh nhân không ĐTD ($973,13 \pm 28,32$ so với $356,24 \pm 26,95$; $p = 0,0001$) [139].

Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của tác giả Purushothamn và cũng phù hợp với nghiên cứu của tác giả A. Krasniak và cộng sự cho thấy có mối liên quan giữa nồng độ MPO và mảng xơ vữa với $p < 0,05$ [112].

4.5.3. Sự liên quan giữa MPO với điện tim và siêu âm tim

4.5.3.1. Sự liên quan giữa MPO với điện tim

Sự liên quan giữa MPO với QTc

Khi so sánh nhóm ĐTD có $QTc < 440ms$ và nhóm có $QTc \geq 440ms$ trong nghiên cứu của chúng tôi thì nồng độ MPO giữa 2 nhóm này khác biệt có ý nghĩa ($266,05 \pm 191,28$ pmol/l so với $688,18 \pm 354,23$ pmol/l, $p < 0,001$).

Hiện tại chúng tôi chưa tìm thấy tài liệu về mối liên quan giữa MPO và QTc ở bệnh nhân ĐTD tít 2.

Liên quan giữa MPO với điện tim, chúng tôi tìm thấy một nghiên cứu của tác giả Rudolph và cộng sự cho thấy ở những bệnh nhân rung nhĩ có nồng độ MPO cao hơn ở những người không có rung nhĩ, tác giả cho rằng viêm là điều kiện quan trọng cho sửa chữa cấu trúc của cơ tim hậu quả tăng khả năng tổn thương dẫn đến rung nhĩ [145].

Tác giả I. V. Gorudko và cộng sự (2011) cho thấy hoạt động của MPO gia tăng ở bệnh nhân ĐTD có và không có bệnh thiếu máu cơ tim so với nhóm chứng với p lần lượt là 0,012 và 0,047 [91].

Sự liên quan giữa MPO với thiếu máu cơ tim và chỉ số Sokolow-Lyon

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy ở bệnh nhân không có thiếu máu cơ tim nồng độ MPO là $527,43 \pm 376,64$ pmol/l và có thiếu máu cơ

tim là $562,85 \pm 344,59 \text{ pmol/l}$, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Xét về mối liên quan giữa 2 nhóm có và không có dày thất trái thể hiện qua chỉ số Sokolow- Lyon, chúng tôi ghi nhận cũng không có sự khác biệt (nồng độ MPO ở nhóm không có dày thất trái là $536,25 \pm 343,07 \text{ pmol/l}$ và nhóm có dày thất trái là $543,42 \pm 545,99 \text{ pmol/l}$, $p > 0,05$).

4.5.3.2. Sự liên quan giữa MPO với LVMI và EF

Xét về mối liên quan giữa MPO với biến chứng tim trên siêu âm tim như với chỉ số EF và LVMI chúng tôi cũng ghi nhận không có mối liên quan với nồng độ MPO.

Tóm lại, qua nghiên cứu về mối liên quan giữa MPO với các yếu tố đã được phân tích trong kết quả chúng tôi ghi nhận nồng độ MPO liên quan với IMT động mạch cảnh, với mảng xơ vữa và MPO liên quan với các yếu tố khác như tuổi, thời gian phát hiện bệnh, BMI, triglycerid và QTc. Chúng tôi ghi nhận nồng độ MPO không có liên quan với các yếu tố khác còn lại.

4.6. SỰ TƯƠNG QUAN GIỮA MPO VÀ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

4.6.1. Sự tương quan hồi quy đơn biến giữa MPO và các yếu tố nguy cơ

Xét về mối tương quan đơn biến giữa MPO với các yếu tố, kết quả nghiên cứu của chúng tôi không thấy có mối tương quan giữa MPO với tuổi, giới, thời gian mắc bệnh, HA, đường huyết, HbA1C, các yếu tố viêm cũng như các thông số siêu âm tim.

Tuy nhiên, nghiên cứu của tác giả Wiersma (2008) cho thấy nồng độ MPO tương quan với tuổi ($r=0,21$; $p < 0,001$) [172]. Tác giả Kaire Heilman (2009) và cộng sự cũng ghi nhận không tìm thấy mối tương quan giữa MPO với thời gian mắc bệnh ĐTĐ, HbA1C và mức đường huyết [97].

Đối với các yếu tố nguy cơ không truyền thống, trong nghiên cứu chúng tôi ghi nhận có mối tương quan thuận giữa MPO với vòng bụng, BMI, IMT, mảng xơ vữa và MPO có tương quan với bất thường trên điện tim như QTc.

Hệ số tương quan giữa MPO với vòng bụng là $r= 0,226$; $p=0,043$; Phương trình hồi quy tuyến tính đơn biến là $y=8,727x-230,5$.

Còn đối với BMI, hệ số tương quan giữa MPO với BMI là $r=0,242$; $p=0,030$; Phương trình hồi quy đơn biến: $y=20,16x+51,12$.

Eva Tumova và cộng sự (2013) cũng cho thấy nồng độ MPO ở nhóm béo phì có hoặc không có hội chứng chuyển hóa cao hơn nhóm không có béo phì ($p=0,015$). Nồng độ MPO cũng có tương quan với vòng bụng ($r= 0,253$ và $p=0,015$) và BMI ($r=0,300$ và $p= 0,003$) [164].

Josune Olza (2012) cũng ghi nhận nồng độ MPO có tương quan với vòng bụng và BMI có ý nghĩa, với hệ số tương quan lần lượt là $r=0,108$ và $r=0,155$ ($p<0,05$) [135].

Xét về mối tương quan giữa MPO với IMT động mạch cảnh ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2, kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi thấy có mối tương quan thuận giữa MPO với IMT, với $r=0,348$; $p<0,01$; Phương trình hồi quy tuyến tính đơn biến: $y=369,8x+92,31$.

Fu Li Juan (2007) nghiên cứu 120 bệnh nhân hội chứng chuyển hóa được chẩn đoán theo tiêu chí IDF 2005 ghi nhận ở bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa tăng cả MPO huyết tương và IMT; MPO tương quan với IMT với hệ số tương quan $r=0,0213$; $p<0,05$. Kết quả tương tự từ nghiên cứu của tác giả Li Tao (2008) ở 90 bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa, MPO có mối tương quan với IMT, hệ số tương quan $r=0,241$; $p=0,022$) [89], [118].

Một số nghiên cứu cũng cho thấy mối tương quan thuận giữa MPO với mảng xơ vữa như trong nghiên cứu của Krasniak và cộng sự (2007) ở 73 bệnh nhân suy thận mạn để đánh giá mức độ xơ vữa động mạch liên quan đến các yếu tố nguy cơ. Tác giả đã ghi nhận nồng độ MPO tương quan với mảng xơ vữa động mạch cảnh, hệ số tương quan $r=0,24$, với $p<0,05$ trong phân tích

đơn biến [112]; Tác giả Markus Exner (2006) cũng cho thấy MPO tương quan với tiên trình hẹp động mạch cảnh với $r=0,083$ và $p=0,008$ [82]. Trong nghiên cứu chúng tôi MPO tương quan với mảng xơ vữa với hệ số tương quan $r=0,306$ ($p=0,005$).

Nghiên cứu mối tương quan giữa MPO với bất thường trên điện tim, chúng tôi ghi nhận có mối tương quan thuận giữa MPO với QTc ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2, với $r=0,292$; $p<0,01$; Phương trình hồi quy tuyến tính đơn biến: $y=2,171x-482,4$.

4.6.2. Sự tương quan hồi quy tuyến tính đa biến giữa MPO và các yếu tố nguy cơ

Để đánh giá tương quan đa biến giữa MPO và các yếu tố có tương quan với MPO như vòng bụng, BMI, QTc và IMT, chúng tôi thực hiện phân tích tương quan đa biến giữa MPO với các yếu tố trên. Kết quả phân tích hồi quy đa biến cho thấy QTc và IMT là 2 yếu tố ảnh hưởng quan trọng lên MPO (với $p<0,05$) sau khi đã hiệu chỉnh vòng bụng, BMI. Phương trình hồi quy đa biến là: $y=1,512QTc+267,975IMT-1463,974$.

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi góp phần cho thấy viêm và stress oxy hóa có vai trò quan trọng trong tiến trình xơ vữa động mạch. Ở bệnh nhân ĐTĐ tăng các dạng phản ứng oxy, tăng stress oxy hóa và MPO là dấu chỉ điểm sinh hóa mới cho xơ vữa động mạch. MPO liên quan đến nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 như tuổi, vòng bụng, BMI, thời gian mắc bệnh, rối loạn lipid (tăng triglycerid), bất thường tim mạch (QTc tăng) và những thay đổi về cấu trúc thành mạch (tăng IMT, mảng xơ vữa).

4.6.3. Đường cong ROC và chỉ số nguy cơ OR

Để đánh giá giá trị dự báo MPO tăng của các yếu tố có tương quan với MPO, chúng tôi nhận thấy:

Khi tương ứng ở điểm cắt $MPO \geq 330 \text{ pmol/l}$ thì vòng bụng là yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ MPO ở điểm cắt vòng bụng tối ưu là 82,5 cm, diện tích dưới đường cong là 66,3 %, mức ý nghĩa (khoảng tin cậy) 95%: 53,6-78,0%, độ nhạy 82 %, độ đặc hiệu 48,4 %, $p < 0,05$.

Khi tương ứng ở điểm cắt $MPO \geq 330 \text{ pmol/l}$ thì BMI ảnh hưởng đến nồng độ MPO ở điểm cắt tối ưu của BMI là 23,02 kg/m^2 với diện tích dưới đường cong là 70,2%, mức ý nghĩa (khoảng tin cậy) 95%: 58,6-81,9%, độ nhạy 72 %, độ đặc hiệu 71 %, $p < 0,01$.

Khi tương ứng tại điểm cắt $MPO \geq 330 \text{ pmol/l}$ thì IMT ảnh hưởng đến MPO ở điểm cắt IMT tối ưu là 1,05 mm với diện tích dưới đường cong là 63,6%, mức ý nghĩa (khoảng tin cậy) 95%: 51,1%-76,2%, độ nhạy 68 %, độ đặc hiệu 61,3 %, $p < 0,05$.

Khi tương ứng ở điểm cắt $MPO \geq 330 \text{ pmol/l}$ thì diện tích dưới đường cong giữa MPO và QTc là 78,1%, điểm cắt tối ưu của QTc là 454,5ms, mức ý nghĩa (khoảng tin cậy) 95%: 66,5-89,7%, độ nhạy 80 %, độ đặc hiệu 77,4 %, $p < 0,01$.

Chúng tôi ghi nhận khi nồng độ $MPO \geq 330 \text{ pmol/l}$ thì nguy cơ $IMT \geq 0,9 \text{ mm}$ tăng gấp 1,07 lần (OR=1,07; 95%CI: 0,38-2,96) và nguy cơ mảng xơ vữa tăng gấp 3,34 lần (OR=3,34; 95%CI: 1,28-8,67).

Đối với đường huyết, khi nồng độ $MPO \geq 330 \text{ pmol/l}$ thì nguy cơ glucose máu $\geq 7,2 \text{ mmol/l}$ tăng gấp 2,31 lần (OR=2,31; 95%CI: 0,89-5,95); nguy cơ tăng $HbA1C \geq 7\%$ gấp 1,31 lần (OR=1,31; 95%CI: 0,38-2,96).

Đối với các thành phần lipid, khi $MPO \geq 330 \text{ pmol/l}$ thì nguy cơ tăng cholesterol toàn phần $\geq 5,2 \text{ mmol/l}$ gấp 1,12 lần (OR=1,12; 95%CI: 0,44-2,83). Nguy cơ tăng triglycerid $\geq 1,7 \text{ mmol/l}$ gấp 18,18 lần (OR=18,18; 95%CI: 2,14-154,3%). Nguy cơ tăng LDL-cholesterol $\geq 2,6 \text{ mmol/l}$ gấp 1,88 lần (OR=1,88; 95%CI= 0,7-5,03). Nguy cơ tăng NonHDL-C $\geq 3,4 \text{ mmol/l}$ gấp 3,58 lần (OR=3,58; 95%CI: 1,25-10,24).

Đối với các yếu tố viêm như CRP, fibrinogen và bạch cầu thì khi $MPO \geq 330 \text{ pmol/l}$ nguy cơ tăng CRP không đáng kể ($OR < 1$), fibrinogen tăng 2,97 lần ($OR = 2,97$; 95%CI:0,88-9,93) và bạch cầu tăng gấp 4,3lần ($OR = 4,3$; 95%CI:0,89-20,78).

Tác giả Tang và cộng sự ghi nhận ở điểm cắt $MPO > 322 \text{ pmol/l}$ sẽ tiên đoán biến cố tim mạch chủ yếu trong 3 năm gấp 1,72 lần (95%CI:1,0-3,6) [158]. Tác giả Nathan Wong và cộng sự cho thấy điểm cắt MPO cho nhồi máu cơ tim ở bệnh nhân có bệnh tim mạch là 564 pmol/l , độ nhạy là 82%, độ đặc hiệu 84% [174]. Tác giả Marit Graner và cộng sự cũng ghi nhận nồng độ MPO tăng có ý nghĩa ở bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp và nguy cơ bệnh mạch vành trong tương lai ở mức $MPO > 951 \text{ pmol/l}$, chỉ số chênh OR là 1,49 (95%CI:1,20-1,84), diện tích dưới đường cong của MPO là 0,87 [92].

Trong nghiên cứu của tác giả Chen cho thấy nồng độ MPO liên quan với mảng xơ vữa, chỉ số chênh OR là 1,06 (95%CI: 0,97-1,15) [67].

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu nồng độ myeloperoxidase huyết tương, bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh và một số yếu tố nguy cơ trên 81 bệnh nhân đái tháo đường tít 2 với 67 người chứng, chúng tôi có các kết luận sau:

1. Xác định một số yếu tố nguy cơ tim mạch, bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh và nồng độ myeloperoxidase huyết tương trên bệnh nhân đái tháo đường tít 2

- Một số yếu tố nguy cơ tim mạch: Tuổi trung bình là $64,22 \pm 10,52$. Nữ giới chiếm tỉ lệ cao hơn nam giới (70,4% so với 29,6%). Tăng huyết áp chiếm tỉ lệ khá cao (74,1%). Tỉ lệ lipid đạt mục tiêu thấp (Triglycerid: 11,1%; NonHDL-C: 24,7%; LDL-C: 28,4%; HDL-C: 37%; Cholesterol toàn phần: 38,3%). Tỉ lệ thừa cân và béo phì chiếm 55,6%; Béo phì dạng nam chiếm 71,8%. Kiểm soát đường huyết kém là 65,4%. Kiểm soát HbA1C chưa đạt mục tiêu còn khá cao, chiếm 74,1%.

- Bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh: IMT động mạch cảnh trung bình là $1,20 \pm 0,35$ mm. Trong đó IMT ($\geq 0,9$ mm) chiếm tỉ lệ cao (83,95%). Bệnh nhân có mảng xơ vữa chiếm 64,2%.

- Nồng độ enzyme MPO: MPO ở bệnh nhân ĐTĐ cao hơn so với nhóm chứng ($537,05 \pm 366,43$ pmol/l so với $95,50 \pm 50,29$ pmol/l; $p < 0,001$). Bệnh nhân ĐTĐ có 61 (75,3%) trường hợp tăng $MPO \geq 196,08$ pmol/l cao hơn nhóm chứng (4,5%) $p < 0,001$.

2. Đánh giá mối liên quan và tương quan giữa nồng độ myeloperoxidase huyết tương với bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh và một số yếu tố nguy cơ tim mạch trên những bệnh nhân đái tháo đường tít 2

-Mối liên quan: Có sự liên quan về nồng độ MPO với bề dày IMT động mạch cảnh bệnh lý và bình thường ($567,76 \pm 385,03$ pmol/l so với 376,38

$\pm 184,68$ pmol/l với $p < 0,01$). Có sự liên quan về nồng độ MPO huyết tương với tuổi, thời gian phát hiện bệnh ĐTĐ, nồng độ triglycerid, BMI, QTc và mảng xơ vữa ($p < 0,05$).

- Mối tương quan: Có sự tương quan giữa nồng độ MPO huyết tương với IMT ($r = 0,348$; $p < 0,01$) và $y = 369,8x + 92,31$), với mảng xơ vữa ($r = 0,306$; $p < 0,01$), với vòng bụng ($r = 0,226$; $p < 0,05$ và $y = 8,727x - 230,5$); BMI ($r = 0,242$; $p < 0,05$ và $y = 20,16x + 51,12$) và QTc ($r = 0,292$; $p < 0,01$ và $y = 2,171x - 482,4$) qua phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến.

Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến: MPO tương quan với IMT và QTc (β hiệu chỉnh = $0,252$ và β hiệu chỉnh = $0,203$; $p < 0,05$ và $y = 267,975$ IMT + $1,512$ QTc - $1463,974$) sau khi đã hiệu chỉnh các yếu tố vòng bụng ($\beta = 0,189$, $p > 0,05$) và BMI ($\beta = 0,104$, $p > 0,05$).

- Ở nồng độ MPO > 330 pmol/l tìm được điểm cắt của IMT là $1,05$ mm; vòng bụng là $82,5$ cm; BMI là $23,02$ kg/m²; QTc là $454,4$ mm.

KIẾN NGHỊ

1. Qua nghiên cứu ghi nhận sự gia tăng nồng độ enzyme MPO huyết tương trên bệnh nhân ĐTD týp 2 tương đối phổ biến và hiện nay được xem là một trong những chất chỉ điểm sinh học của xơ vữa động mạch nên bổ sung vào bilan biến chứng của bệnh nhân ĐTD týp 2 và cần có biện pháp điều trị cụ thể và tích cực hơn.

2. Sự gia tăng nồng độ enzyme MPO huyết tương ở bệnh nhân ĐTD týp 2 liên quan đến bề dày lớp nội trung mạc (IMT) và mảng xơ vữa động mạch cảnh. Vì vậy, khi nồng độ MPO tăng nên khảo sát động mạch cảnh giúp phát hiện bệnh lý xơ vữa động mạch cảnh giai đoạn im lặng nhằm có biện pháp can thiệp kịp thời, nhất là khi nồng độ MPO ≥ 330 pmol/l.

3. Trong nghiên cứu còn ghi nhận gia tăng nồng độ MPO liên quan đến QTc kéo dài trên điện tim, phản ánh tổn thương cơ tim trong cùng biến chứng tim mạch do gia tăng nồng độ MPO huyết tương. Đặc biệt sự gia tăng nồng độ chất này còn liên quan đến nồng độ Triglyceride, vòng bụng và chỉ số BMI. Đây có thể là những yếu tố nguy cơ liên quan đến gia tăng nồng độ MPO huyết tương. Vì thế cần có các biện pháp nhằm kiểm soát các yếu tố này ở bệnh nhân ĐTD týp 2.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ

1. Nguyễn Hải Thủy, Châu Mỹ Chi, Đào Thị Dừa (2012), “Giá trị nồng độ Myeloperoxidase huyết tương trong dự báo tổn thương xơ vữa động mạch im lặng ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2”, *Tạp chí nội tiết-Đái tháo đường*, số 7, tr.396-404.
2. Nguyễn Hải Thủy, Võ Bảo Dũng, Châu Mỹ Chi (2012), “Các yếu tố nguy cơ tim mạch không truyền thống ở bệnh nhân đái tháo đường type 2”, *Y học thực hành*, số 800, tr. 33-55.
3. Châu Mỹ Chi, Nguyễn Hải Thủy, Đào Thị Dừa (2013), “Vai trò của Myeloperoxidase trong bệnh sinh xơ vữa động mạch ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2”, *Tạp chí Y Dược học*, tr.61-66.
4. Châu Mỹ Chi, Nguyễn Hải Thủy, Đào Thị Dừa (2013), “Yếu tố nguy cơ tim mạch không truyền thống ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2”, *Tạp chí Y Dược học*, tr.67-71.
5. Châu Mỹ Chi, Nguyễn Hải Thủy, Đào Thị Dừa (2013), “Các kỹ thuật thăm dò tổn thương xơ vữa động mạch”, *Tạp chí Y Dược học*, tr.72-76.
6. Châu Mỹ Chi, Nguyễn Hải Thủy, Đào Thị Dừa (2013), “Liên quan giữa nồng độ enzyme Myeloperoxidase (MPO) huyết tương với bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh và một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2”, *Tạp chí Y Dược học- Trường Đại học Y Dược Huế*, số 15, tr.186-194.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TÀI LIỆU TIẾNG VIỆT

1. Nguyễn Trường An (2012), “Phương pháp đo đặc một số chỉ tiêu nhân trắc cơ bản”, *Tạp chí nội tiết đái tháo đường*, số 7, tr. 381-387.
2. Trương Quang Bình (2009), “Tối ưu hóa điều trị rối loạn lipid máu”, *Kỷ yếu báo cáo khoa học*, Hội nghị khoa học tim mạch phía nam lần IX-2009, tr.114.
3. Đỗ Thanh Bình, Nguyễn Văn Tấn, Nguyễn Thị Tố Nga và cs (2009), “Khảo sát một số biến chứng tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường điều trị ngoại trú tại trung tâm phòng chống SR-NT Quảng Bình”, *Báo cáo khoa học hội nghị nội tiết & đái tháo đường Việt Nam lần V*, Y học thực hành, số 673-674, tr.153-156.
4. Tạ Văn Bình (2005), “Thực trạng bệnh Đái tháo đường và các yếu tố nguy cơ ở 4 thành phố lớn Việt Nam”, *Y học thực hành*, số 507-508, tr. 37-38.
5. Tạ Văn Bình (2007), *Những nguyên lý nền tảng bệnh đái tháo đường tăng glucose máu*, Nxb Y học, tr. 114-168.
6. Phạm Thị Cà, Ngô Thị Hồng Châu (2012), “Điều trị bệnh đái tháo đường tít 2 tại Bệnh viện Đa khoa Hậu Giang”, *Kỷ yếu hội nghị nội tiết-đái tháo đường toàn quốc lần thứ VI*, Tạp chí nội tiết đái tháo đường, số 6, tr. 215-222.
7. Ngô Đình Châu, Trần Hữu Dàng, Trần Trung Thông (2009), “Nghiên cứu nồng độ CRP máu trên đối tượng hội chứng chuyển hóa”, *Báo cáo khoa học hội nghị nội tiết & đái tháo đường Việt Nam lần V*, Y học thực hành, số 673-674, tr.104-106.
8. Ngô Đình Châu, Trần Hữu Dàng, Trần Trung Thông (2009), “Nghiên cứu bề dày lớp trung mạc động mạch cảnh trên các đối tượng béo phì”, *Báo cáo khoa học hội nghị nội tiết & đái tháo đường Việt Nam lần V*, Y học thực hành, số 673-674, tr.272-274.

9. Nguyễn Ngọc Ch�t (2012), “Đánh giá hiệu quả điều trị dựa vào glucose, HbA1C và một số chỉ số khác ở bệnh nhân đái tháo đường tđp 2 tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bình Định”, *Kỷ yếu hội nghị nội tiết-đái tháo đường toàn quốc lần thứ VI*, Tạp chí nội tiết đái tháo đường, số 6, tr. 325-332.
10. Nguyễn Văn Chiêm, Lê Văn Bàng, Nguyễn Hải Thủy (2012), “Khảo sát hình thái và chức năng thất trái bằng siêu âm Doppler tim ở bệnh nhân đái tháo đường tđp 2 tại Bệnh viện Quân đội 121- Cần Thơ”, *Kỷ yếu hội nghị nội tiết-đái tháo đường toàn quốc lần thứ VI*, Tạp chí nội tiết đái tháo đường, số 7, tr. 645-654.
11. Trần Hữu Dàng (2011), “Đái tháo đường”, *Đái tháo đường tụy xơ sỏi*, Nhà xuất bản Đại Học Huế, tr.37-50.
12. Võ Bảo Dũng (2012), “Nghiên cứu giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay và độ dày nội trung mạc động mạch cánh ở bệnh nhân đái tháo đường tđp 2 mới phát hiện”, *Luận án tiến sĩ y học*, Trường Đại học Y Dược Huế, tr.67-69.
13. Đào Thị Dừa (2003), “Nghiên cứu rối loạn chức năng đông máu ở bệnh nhân đái tháo đường tđp 2”, *Luận án tiến sĩ y học*, Trường Đại học Y Dược Huế, tr.93-95.
14. Đào Thị Dừa, Nguyễn Tá Đông, Cao Văn Minh (2012), “Khảo sát một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường”, *Kỷ yếu hội nghị nội tiết-đái tháo đường toàn quốc lần thứ VI*, Tạp chí nội tiết đái tháo đường, số 7, tr. 600-605.
15. Đào Thị Dừa, Hoàng Thị Lan Hương (2012), “Kết quả điều trị đối với bệnh nhân đái tháo đường điều trị tại bệnh viện Trung ương Huế”, *Y học thực hành*, số 800, tr. 264-270.
16. Nguyễn Thanh Định (2011), “Nghiên cứu nồng độ myeloperoxidase huyết tương và mối liên quan với mức độ nặng ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp”, *Luận văn thạc sĩ y học*, Trường Đại học Y Dược Huế, tr 46-48.

17. Nguyễn Tá Đông (2008), “Nghiên cứu rối loạn nhịp tim và thiếu máu cơ tim im lặng ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 bằng holter điện tim 24 giờ”, *Luận án tiến sĩ y học*, Trường Đại học Y Dược Huế, tr.65.
18. Tô Văn Hải (2007), “Nghiên cứu về tăng huyết áp và biến đổi điện tim ở 400 người bệnh đái tháo đường điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Thanh Nhân-Hà Nội” *Tạp chí tim mạch học Việt Nam*, số 46, tr. 601-607.
19. Đỗ Thị Mỹ Hạnh, Hồ Hải Hưng (2005), “Hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 tại bệnh viện C Đà Nẵng”, *Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học*, Y học thực hành, số 507-508, tr.356-360.
20. Mai Lê Hiệp (2009), “Non HDL-Cholesterol và apolipoprotein B trong dự đoán nguy cơ bệnh mạch vành”, *Kỷ yếu báo cáo khoa học*, Hội nghị khoa học tim mạch phía nam lần IX-2009, tr.219.
21. Võ Thị Hà Hoa, Nguyễn Hải Thủy, Huỳnh Văn Minh (2007), “Bệnh mạch vành đái tháo đường thể 2”, *Tạp chí Tim Mạch Học Việt Nam*, số 47, tr. 361-374.
22. Trần Ngọc Hoàng, Nguyễn Thị Bích Đào (2012), “Đánh giá ảnh hưởng của các biến chứng trên chất lượng cuộc sống bệnh nhân đái tháo đường týp 2 điều trị tại bệnh viện Nhân dân 115”, *Kỷ yếu hội nghị nội tiết-đái tháo đường toàn quốc lần thứ VI*, Tạp chí nội tiết đái tháo đường, số 6, tr. 135-141.
23. Trần Quý Hợi, Nguyễn Hải Thủy (2012), “Liên quan giữa giãn mạch qua trung gian dòng chảy (FMD) và bề dày nội trung mạc (IMT) mạch máu ở bệnh nhân đái tháo đường type 2”, *Tạp chí Nội tiết-Đái tháo đường*, số 7, tr. 755-764.
24. Lê Thị Thu Hương (2012), “Liên quan giữa nồng độ protein phản ứng C huyết thanh độ nhạy cao so với một số yếu tố nguy cơ tim mạch lâm sàng ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2”, *Tạp chí Nội tiết- Đái tháo đường*, số 7, tr. 543-545.

25. Trần Thanh Linh, Hồ Thượng Dũng (2011), “Khảo sát động mạch cảnh bằng siêu âm mạch máu ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2”, *Y học TP Hồ Chí Minh*, tập 15, phụ bản của số 1, tr.182-186.
26. Nguyễn Cửu Long (2007), “Nghiên cứu chức năng thất phải ở bệnh nhân đái tháo đường thể 2 có chức năng tâm thu thất trái bình thường”, *Tạp chí tim mạch học Việt Nam*, số 47, tr.302-308.
27. Huỳnh Văn Minh (2005), “Xử trí tối ưu tăng huyết áp đái tháo đường”, *Y học thực hành*, số 507-508, tr. 65-71.
28. Nguyễn Thị Bội Ngọc, Nguyễn Thy Khuê (2010), “Kết quả kiểm soát đái tháo đường típ 2 tại phòng khám chuyên khoa nội tiết & nhận thức của bệnh nhân về điều trị”, *Hội nghị Hội đái tháo đường & nội tiết TP.HCM mở rộng lần thứ VI*, tr. 82-88.
29. Trần Thừa Nguyên, Trần Hữu Dàng (2009), “Tỉ lệ đái tháo đường thể 2 và tiền đái tháo đường ở người cao tuổi tăng trọng, béo phì có kháng insulin”, *Y học thực hành*, số 658-659, tr. 332.
30. Phan Thị Phương (2011), “Nghiên cứu nồng độ myeloperoxidase huyết tương ở bệnh nhân nhồi máu não cấp”, *Luận văn thạc sĩ y học của bác sĩ nội trú bệnh viện*, Trường Đại học Y Dược Huế, tr 41-56.
31. Cao Mỹ Phượng (2012), “Nghiên cứu kết quả can thiệp cộng đồng phòng chống tiền đái tháo đường-đái tháo đường típ 2 tại huyện Cầu Ngang, tỉnh Trà Vinh”, *Luận văn tiến sĩ y học*, Trường Đại học Y Dược Huế, tr.81-115.
32. Thái Hồng Quang (2005), “Một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2”, *Y học thực hành*, số 507-508, tr. 31-35.
33. Nguyễn Thị Thu Thảo, Nguyễn Thy Khuê (2005), “Biến chứng mạn trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2”, *Y học thực hành*, số 507-508, tr. 679-690.
34. Nguyễn Hải Thủy, Phạm Thị Tuyết Nga, Phạm Thị Mỹ Hạnh, Yeon Jing Ping, Kua See Hui (2005), “HbA1C và các yếu tố liên quan cân bằng đường máu ở bệnh nhân đái tháo đường”, *Y học thực hành*, số 507-508, tr. 571-576.

35. Nguyễn Hải Thủy (2008), “Rối loạn lipid máu”, *Giáo trình sau đại học chuyên ngành nội tiết & chuyển hóa*, Trần Hữu Dàng, Nguyễn Hải Thủy, Nhà xuất bản Đại học Huế, tr. 246-303.
36. Nguyễn Hải Thủy (2009), “Bệnh tim mạch trong đái tháo đường”, *Nhà xuất bản Đại học Huế*, tr. 137-139.
37. Trần Thị Ngọc Thư, Nguyễn Hải Thủy (2012), “Nghiên cứu microalbumin niệu và một số yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2”, *Kỷ yếu hội nghị nội tiết-đái tháo đường toàn quốc lần thứ VI*, Tạp chí nội tiết đái tháo đường, số 6, tr. 143-148.
38. Hồ Thị Hoài Thương, Nguyễn Hải Thủy (2012), “Đánh giá hình thái và chức năng thất trái ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 áp dụng mục tiêu khuyến cáo của hội Đái tháo đường Hoa Kỳ 2009”, *Tạp chí Nội tiết- Đái tháo đường*, số 7, tr. 663-673.
39. Nguyễn Quang Tuấn (2011), *Can thiệp động mạch vành qua da trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp*, Nhà xuất bản Y học, tr.193-195.
40. Nguyễn Khoa Diệu Vân, Nguyễn Thị Thanh Hương (2009), “Nghiên cứu tỷ lệ tăng huyết áp và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 ngoại trú tại bệnh viện Bạch Mai”, *Báo cáo khoa học hội nghị nội tiết & đái tháo đường Việt Nam lần V*, Y học thực hành, số 673-674, tr.130-136.
41. Nguyễn Bá Việt, Hoàng Trung Vinh (2005), “Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh nhân đái tháo đường týp 2 dựa vào nồng độ glucose và HbA1C”, *Y học thực hành*, số 507-508, tr. 623-627

TÀI LIỆU TIẾNG ANH

42. AACE Diabetes Care Plan Guidelines (2011), *Endocr Pract*, 17(2), pp.3-35.
43. AACE Lipid and Atherosclerosis Guidelines (2012), *Endocr Pract*, 18(1), pp.20-50.

44. Abbott Laboratories Diagnostic Division Abbott Park (2007), MPO, IL 60064 USA, pp.1-6.
45. Amer M.S, Khater M.S, Omar O.H, Mabrouk R.A, Mostafa S.A (2014), “Association between Framingham risk score and subclinical atherosclerosis among elderly with both type 2 diabetes mellitus and healthy subjects”, *Am J Cardiovasc Dis*,4(1), pp.14-19.
46. American Diabetes Association (2010), “Standards of Medical Care in Diabetes-2000”, *Diabetes care*, 33 (1), pp.29-35.
47. American Diabetes Association (2014), “Standards of Medical Care in Diabetes-2013”, *Diabetes care*, 37 (1), pp.15-62.
48. Alan S. G, Dariush M, Véronique L. R, Emelia J. B, Jarett D. B, William B. B, Dawn M. B, Shifan D, Earl S. F, Caroline S. F, Sheila F, et al (2013), “Heart Disease and Stroke Statistics-2013 Update: A Report From the American Heart Association”, *Circulation*, 127, pp. 32-97.
49. Alatab S, Fakhrzadeh H, Sharifi F, Mostashfi A, Mirarefin M, Badamchizadeh Z, Tagalizadehkhoob Y (2014), “Impact of hypertension on various markers of subclinical atherosclerosis in early type 2 diabetes”, *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, pp.13-24.
50. Aryal M, Poudel A, Satyal B, Gyawali P, Pokheral BR, Raut BK, Adhikari RK, Koju R (2010), “Evaluation of non-HDL-c and total cholesterol: HDL-c Ratio as Cumulative Marker of Cardiovascular Risk in Diabetes Mellitus”, *Kathmandu University Medical Journal*, 8(32), pp.398-402.
51. Asian-Pacific Type 2 Diabetes Policy Group (2005), “Type 2 Diabetes- Practical Targets and Treatments”, *The International Diabetes Institute (IDI)*, Melbourne, Australia, and In Vivo Communications (Asia) Pte Limited, pp. 14-15.

52. Barzilay JI, Spiekerman CF, Kuller LH, et al (2001), "Prevalence of clinical and isolated subclinical cardiovascular disease in older adults with glucose disorders", *The Cardiovascular Health Study*, *Diabetes Care*, 24, pp.1233–1239.
53. Berg M, Canninen R, Manninen H, Kuopio, Finland (2007), "Computed tomography imaging in carotid artery", *Imaging of Carotid Artery Stenosis*, Bernhard Schaller, Springer Wien New York, Springer-Verlag Wien, pp 49-66.
54. Bhardwaj S, Bhattacharjee J, Bhatnagar M.K, Tyagi S (2013), "Atherogenic index of plasma, Castelli risk index and atherogenic coefficient-New parameters in assessing cardiovascular risk", *Int J Pharm Bio Sci*, 3(3), pp. 359-364.
55. Bittner V, Johnson B.D, Zineh I, Rogers W.J, Vido D, Marroquin O.C, Bairey-Merz N, Sopko G (2009), "The TG/HDL Cholesterol Ratio Predicts All Cause Mortality in Women With Suspected Myocardial Ischemia A Report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE)", *Am Heart J*, 157(3), pp. 548–555.
56. Blaha M.J, Blumenthal R.S, Brinton E.A, Jacobson T.A (2008), "The importance of non-HDL cholesterol reporting in lipid management", *Journal of Clinical Lipidology*, 2 (4), pp. 267-273.
57. Boden G, Lebed B, Schatz M, et al (2001), "Effects of acute changes of plasma free fatty acids on intramyocellular fat content and insulin resistance in healthy subjects", *Diabetes*, 50, pp.1612–1617.
58. Bonora E, Tessari R, Micciolo R, Zenere M, Targher G, Padovani R, Falezza G, Muggeo M (1997), "Intimal-medial thickness of the carotid artery in nondiabetic and NIDDM patients", *Relationship with insulin resistance*, *Diabetes Care*, 20, pp.627-631.

59. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, et al (2003), “Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain”, *N Engl J Med*, 349, pp.1595-1604.
60. Brohall.G, Odén.A, Fagerberg.B (2006), “Carotid artery intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review”, *Diabetic Medicine*, 23 (6), pp. 609–616.
61. Brott (2011), “Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease 2011”, *Stroke*, (42), pp.464-540.
62. Butt MU, Zakaria M (2009), “Association of common carotid intimal medial thickness (CCA-IMT) with risk factors of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus”, *J Pak Med Assoc*, 59, pp.590-593.
63. Caballero AE, Arora S, Saouaf R, et al (1999), “Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes”, *Diabetes*, 48, pp. 1856–1862.
64. CIGNA Coverage Policy (2011), “Carotid Intima Media Thickness Measurement”, *CIGNA Health Care*, pp. 1-13.
65. Chan J.C.N, Marlik V, Jia W, Kadowaki T, Yajnik C.S, Yoon K.H, Hu F.B (2009), “Diabetes in Asia: Epidemiology, Risk Factors, and Pathophysiology”, *JAMA*, 301(20), pp.2129-2140.
66. Chang J.B, Chu N.F, Syu J.T, Hsieh A.T, Hung Y.R (2011), “Advanced glycation end products (AGEs) in relation to atherosclerotic lipid profiles in middle-aged and elderly diabetic patients”, *Lipids in Health and Disease*, 10, pp.228.
67. Chen L.Q, Rohatgi A, Ayers C.R, Das S.R, Khera A, Berry J.D, McGuire D.K, de Lemos J.A (2011), “Race-specific associations of myeloperoxidase with atherosclerosis in a population-based sample: The Dallas Heart Study”, *Atherosclerosis*, 219, pp. 833–838.

68. Chevrier I, Tregouet D A, Castel S M, et al (2006), “Myeloperoxidase genetic polymorphisms modulate human neutrophil enzyme activity: genetic determinants for atherosclerosis?”, *Atherosclerosis*, 188), pp.150-154.
69. Contois J.H, McConnell J.P, Sethi A.A, Csako G, Devaraj S, Hoefner D, Warnick G.R (2009), “Apolipoprotein B and Cardiovascular Disease Risk: Position Statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices”, *Clinical Chemistry*, 55(3), pp.407-419.
70. Cox A.J, Azeem A, Yeboah J, Soliman E.J, Aggarwal S.R, Bertoni A.G, Carr J, Freedman B.I, Herrington D.M, Bowden D.W (2013), “Heart Rate–Corrected QT Interval Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Individuals With Type 2 Diabetes: The Diabetes Heart Study”, *Diabetes Care*, pp.2-6.
71. Crandall MA, Corson MA (2008), “Use of biomarkers to develop treatment strategies for atherosclerosis”, *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 10 (4), pp. 304-315.
72. da Luz PL, Favarato D, Faria-Neto Jr JR, Lemos P, Chagas ACP, (2008), “High ratio of triglycerides to HDL-cholesterol ratio predicts extensive coronary disease”, *Clinics*, 63, pp.427-432.
73. Datwyler S.A, Hsu S.C, Matias M.S (2007), “Evaluation of the architect *R* myeloperoxidase (MPO) assay in development”, *Abbott diagnostics, USAE*, pp.3-7.
74. Delporte C, Boudjeltia K.J, Noyon C, Furtmüller B.G, Nuyens V, et al. (2014), “Impact of myeloperoxidase-LDL interactions on enzyme activity and subsequent posttranslational oxidative modifications of apoB-100”, *Journal of Lipid Research*, 55, pp.747-757.

75. Domigan NM, Charlton TS, Duncan MW, Winterbourn CC, Kettle AJ (1995), "Chlorination of tyrosyl residues in peptides by myeloperoxidase and human neutrophils", *The American Society for Biochemistry and Molecular Biology*, 270(4), pp. 16542-16548.
76. Duivenvoorden R, Mani V, Woodward M, Kallend D, Suchankova G, Fuste V, et al. (2013), "Relationship of serum inflammatory biomarkers with plaque inflammation assessed by FDG PET/CT, The dal-PLAQUE Study", *JACC: Cardiovascular imaging*, 6(10), pp.1087-1094.
77. Duncan B.B, Schmidt M.I (2006), "The epidemiology of low-grade chronic systemic inflammation and type 2 diabetes", *Diabetes technology & therapeutic*, 8(1), pp.7-16.
78. Ebong I.A, Goff D.C, Rodriguez C.J, Chen H, Sibley C.T, Bertoni A.G (2013), "Association of lipids with incident heart failure among adults with and without diabetes mellitus: Multiethnic study of atherosclerosis", *Circ Heart Fail*, 6, pp.371-378.
79. Emerging Risk Factors Collaboration (2012), "C-Reactive Protein, Fibrinogen, and Cardiovascular Disease Prediction", *N Engl J Med*, 367, pp.1310-1320.
80. Esporcatte R, Rey HC, Rangel FO, Rocha RM, Mendonça Filho HT, Dohmann HF, Albanesi Filho FM (2007), "Predictive value of myeloperoxidase to identify high risk patients admitted to the hospital with acute chest pain", *Arq Bras Cardiol*, 89(6), pp.377-384.
81. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (2012), Joint ESC Guidelines, *European Heart Journal*, 33, pp. 1635–1701.
82. Exner M, Minar E, Mlekusch W, Sabeti S, Amighi S, Lalouschek W, Maurer G, et al. (2006), "Myeloperoxidase predicts progression of carotid stenosis in states of low high-density lipoprotein cholesterol", *Journal of the American College of Cardiology*, 47(11), pp.2212-2218.

83. Fakhrzadeh H, Tabatabaei O.-Malazy (2012), “Dyslipidemia and cardiovascular disease”, *Dyslipidemia-from prevention to treatment*, Kelishadi R, InTech, pp.303-311.
84. Festa A, D’Agostino Jr R, Tracy RP, Haffner SM (2002), “Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study”, *Diabetes*,51(4), pp. 1131–1137.
85. Fischer S, Schatz U, Julius U (2013), “Current standards in diagnosis and therapy of hyperlipoproteinemia”, *Atherosclerosis Supplements*,14, pp.15-18.
86. Fonseca.V, Desouza C, Asnani S, Jialal I (2004), “Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes”, *Endocrine Reviews*, 25 (1), pp. 153-175.
87. Fu Li Juan (2007), “A study on effects of different levels of uric acid on vascular function in metabolic syndrome patients”, www.dissertationtopic.net/doc/1290827.
88. Galijašević S.(2013), “Myeloperoxidase Interactions with Nitric Oxide: A Review of Mechanistic Pathways”, *Bulletin of the Chemists and Technologists of Bosnia and Herzegovina*, 40, pp.1-8.
89. Glew R.H, Kassam H.A, Bhanji G.A, Okorodudu A, VanderJagt D.J (2002), “Serum lipid profiles and risk of cardiovascular disease in three different male populations in northern Nigeria”, *J Health Popul Nutr*, 20(2), pp.166-174.
90. Gorudko I.V, Sokolov A.V, Shamova E.V, Grudinina N.A (2013), “Myeloperoxidase modulates human platelet aggregation via actin cytoskeleton reorganization and store-operated calcium entry”, *Biology Open*, 2, pp.916–923.

91. Gorudko I.V, Kostevich V.A, Sokolov A.V, Buko I.V, Konstantinova E.E, et al (2011), “Increased Myeloperoxidase activity is a risk factor for ischemic heart disease in patients with diabetes mellitus”, *Biomedical Chemistry*, 5 (3), pp. 307–312.
92. Granér M, Tikkanen E, Rimpilä O, Tikkanen H, Ripatti S, et al (2013), “Diagnostic efficacy of myeloperoxidase to identify acute coronary syndrome in subjects with chest pain”, *Annals of Medicine*, 45, pp. 322–327.
93. Hazen S.L (2004), “Myeloperoxidase and plaque vulnerability”, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 24, pp. 1143-1146.
94. Hamid R. Tahmasebpour, Anne R. Buckley, Peter L. Cooperberg, Cathy H. Fix (2005), “Sonographic examination of the carotid arteries”, *RadioGraphics*, 25, pp. 1561–1575.
95. Harrison D, Kathy K, Griendling K, Hornig B, Drexler H (2003), “Role of oxidative stress in atherosclerosis”, *American Journal of Cardiology*, 92(3), pp. 7-11.
96. Hayashi Y, Okumura K, Matsui H, Imamura A, et al. (2007), “Impact of low-density lipoprotein particle size on carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus”, *Metabolism Clinical and Experimental*, 56, pp. 608– 613.
97. Heilman K, Zilmer M, Zilmer K, Lintrop M, Kampus P, et al (2009), “Arterial stiffness, carotid artery intima-media thickness and plasma myeloperoxidase level in children with type 1 diabetes”, *Diabetes Res Clin Pract*, 84(2), pp.168-173.
98. Hermus L, Lefrandt J.D, Tio R.A, Breek J.C, Zeebregt C.J, et al. (2010), “Carotid plaque formation and serum biomarkers”, *Atherosclerosis*, 213, pp.21-29.

99. Heslop C.L, Frohlich J.J, Hill J.S (2010), “Myeloperoxidase and C-Reactive Protein have combined utility for long-term prediction of cardiovascular mortality after coronary angiography”, *Am Coll Cardiol*, 55; pp. 1102-1109.
100. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y (2009), “Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases”, *Circulation Journal*, 73, pp.411-418.
101. Howarth S. P. S, King-Im J. U, Gillard J. H (2007), “Atherosclerotic plaque characterisation by imaging”, *Imaging of Carotid Artery Stenosis*, Bernhard Schaller, Springer Wien New York, Springer-Verlag/Wien, pp.108-110.
102. Irie Y, Katakami N, Kaneto H, Nishio M, Kasami R, et al. (2013), “The Utility of Carotid Ultrasonography in Identifying Severe Coronary Artery Disease in Asymptomatic Type 2 Diabetic Patients Without History of Coronary Artery Disease”, *Diabetes Care*, 36, pp.1327–1334.
103. Jornayvaz F.R, Brulhart-Meynet M.C, James R.W (2009), “Myeloperoxidase and paraoxonase-1 in type 2 diabetic patients”, *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 19, pp. 613-619.
104. Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M (2005), “Type 2 diabetes as a coronary heart disease equivalent”, *Diabetes Care*, 28, pp.2901–2907.
105. Kashyap S.R, Lara A, Zhang R, Park Y.M, DeFronzo RA (2008), “Insulin reduces plasma arginase activity in type 2 diabetic patients”, *Diabetes Care*, 31(1), pp.134–139.
106. Kataoka Y, Shao M, Wolski K, Uno K, Puri R, et al. (2014), “Myeloperoxidase levels predict accelerated progression of coronary atherosclerosis in diabetic patients: Insights from intravascular ultrasound”, *Atherosclerosis*, 232 (2), pp.377-383.

107. Khalil N.M, Pepato M.T, Brunetti I.L (2008), "Free radical scavenging profile and myeloperoxidase inhibition of extracts from antidiabetic plants: *Bauhinia forficata* and *Cissus sicyoides*", *Biol Res*, 41, pp.165-171.
108. Khan D.A, Sharif M.S, Khan F.A (2011), "Diagnostic performance of high-sensitivity troponin T, myeloperoxidase, and pregnancy-associated plasma protein. A assays for triage of patients with acute myocardial infarction", *Korean J Lab Med*, 31, pp.172-178.
109. Khazaál M.S (2013), "Atherogenic index of plasma (AIP) as a parameter in predicting cardiovascular risk in males compared to the conventional dyslipidemic indices (cholesterol ratios)", *Karbala J. Med.*,6 (1), pp.1594-1598.
110. Klebanoff SJ (2005), "Myeloperoxidase: friend and foe", *J Leukoc Biol*, 77, pp. 598-625.
111. Kossaiyf A, Garcia A, Succar S, Ibrahim A, Moussallem N, et al (2013), "Perspectives on the value of biomarkers in acute cardiac care and implications for strategic management", *Biomarker Insights*, 8, pp. 115–126.
112. Krasniak A, Drozd M, Pasowicz M, Chmiel G, Michalek M, et al (2007), "Factors involved in vascular calcification and atherosclerosis in maintenance haemodialysis patients", *Nephrol Dial Transplant*, 22, pp. 515–521.
113. Kratnov A.E (2014), "Activity of intracellular metabolism at neutrophils in patients with metabolic syndrome", *Research in Endocrinology*, pp.1-3.
114. Kumar A, Kumar Biswas U, Nagtilak S, Ramiah S (2011), "Lipid ratio useful indicator in predicting risk of myocardial infarction in elderly normolipidemic patients: a report from a multi center study", *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, pp.123-126.

115. Kumar R, Fisher M, Macfarlane PW (2004), "Diabetes and the QT interval: time for debate", *British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 4, pp.146-150.
116. Lang R.M, Bierig M, Devereux R.B, et al (2006), "Recommendations for chamber quantification", *Eur J Echocardiography*, pp.91-100.
117. Lee K.W, Park Y.J, Rho Y.N (2011), "Measurement of carotid artery stenosis: correlation analysis between B-mode ultrasonography and contrast arteriography", *J Korean Surg Soc*, 80, pp.348-354.
118. LiTao (2008), "A study on effects of blood uric acid on vascular function and artherosclerosis in metabolic syndrome patients", www.dissertationtopic.net/doc/713616.
119. Li X, Ren H, Xu Z, et al (2012), "Prevalence and risk factors of prolonged QTc interval among Chinese patients with type 2 diabetes", *Experimental Diabetes Research*, doi: 10.1155 / 2012 / 234084, pp.1-7.
120. Mäkelä R (2009), "Role of -463-G/A promoter polymorphiism of myeloperoxidase in the development of atherosclerosis", *Tampere*, pp. 40-52.
121. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, et al. (2007), "2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)", *Eur Heart Journal*, 28, pp. 1462–1536.
122. Marso S.P, Mercado N, Maehara A, Weisz G, Mintz G.S, et al. (2012), "Plaque composition and clinical outcomes in acute coronary syndrome patients with metabolic syndrome or diabetes", *JACC: Cardiovascular imaging*, 5(3), pp.542-552.

123. Mateo I, Morillas P, Quiles J, Castillo J, Andrade H, et al (2011), “What measure of carotid wall thickening is the best atherosclerotic loading score in the hypertensive patient: Maximum or mean value?”, *Rev Esp Cardio*, 64(5), pp. 417-420.
124. Mathew M, Tay E, Cusi K (2010), “Elevated plasma free fatty acids increase cardiovascular risk by inducing plasma biomarkers of endothelial activation, myeloperoxidase and PAI-1 in healthy subjects”, *Cardiovascular Diabetology*, pp. 1-9.
125. Meuwese M.C, Stroes E.S.G, Hazen S.L, van Miert J.N, Kuivenhoven J.A, et al.(2007), “Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals, The EPIC-Norfolk Prospective Population Study”, *J Am Coll Cardiol*, 50 (2), pp.159–165.
126. Michael ML, Katharina A, Michael U (2006), “New techniques in CT Angiography”, *Radio Graphics*, 26, pp.45–62.
127. Michael RJ, Gregory VG, Michael HL (2008), “Imaging of the carotid arteries: the role of duplex ultrasonography, magnetic resonance arteriography, and computerized tomographic arteriography”, *Vasc Med*, 13, pp. 281.
128. Michael YM, Christopher TW (2011), “Scope of diagnostic imaging, basic radiology”, *a LANGE medical book*, The McGraw-Hill Companies, 2nd edition 2011, pp. 1-15.
129. Misra A, Shrivastava U (2013), “Obesity and dyslipidemia in south Asians”, *Nutrients*, 5, pp. 2708-2733.
130. Mo Y, Zhou J, Li M, Wang Y, Bao Y, et al (2013), “Glycemic variability is associated with subclinical atherosclerosis in Chinese type 2 diabetic patients, *Cardiovascular Diabetology*, pp. 12-15.

131. Moldoveanu E, Tanaseanu^b C, Tanaseanu^c S, et al. (2006), “Plasma markers of endothelial dysfunction in type 2 diabetics”, *European Journal of Internal medicine*, 17(1), pp. 38-42.
132. Moradi S, Kerman SRJ, Rohani F, Salari F (2012), “Association between diabetes complications and leukocyte counts in Iranian patients”, *Journal of Inflammation Research*, 5, pp. 7–11.
133. Nicholls S.J, Hazen S.L (2005), “Myeloperoxidase and cardiovascular disease”, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25, pp.1102-1111.
134. Nicholls S.J, Hazen S.L (2009), “Myeloperoxidase, modified lipoproteins, and atherogenesis”, *Journal of Lipid Research*, 50, pp. 346-351.
135. Olza J, Aguilera C.M, Gil-Campos M, Leis R, Bueno G, et al (2012), “Myeloperoxidase is an early biomarker of inflammation and cardiovascular risk in prepubertal obese children”, *Diabetes Care*, 35, pp.2373–2376.
136. Paramesh S, Mahesh B, Suchetha K, Vijay Rd, Pushpalathad KC (2011), “A study on lipid profile and myeloperoxidase level in Type II diabetes mellitus with respect to age and gender”, *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 2 (1), pp.335.
137. Pereira T (2012), “Dyslipidemia and cardiovascular risk: Lipid ratios as risk factors for cardiovascular disease”, *Dyslipidemia - From Prevention to Treatment*, Kelishadi R, InTech, pp.281-285.
138. Pfützner A, Forst T (2006), “High-sensitivity C-reactive protein as cardiovascular risk marker in patients with diabetes mellitus”, *Diabetes Technol Ther*,8(1), pp.28-36.
139. Purushothaman R, Purushothaman M, Alviar C.L, Tarricone A, et al.(2013), “Increased Myeloperoxidase expression is associated with increase in intra-plaque hemorrhage, iron content, inflammation and neovascularization in diabetic atherosclerosis: Implications for plaque progression”, *J Cardiovasc Dis Diagn*, 1(4), pp.1-6.

140. Putzer G, Roetzheim R, Ramirez AM, Sneed K, Brownlee, Campbell RJ (2004), “Compliance with recommendations for lipid management among patients with type 2 diabetes in an academic family practice”, *Frequency of Achieving Lipid Goals*, JABFP, 17(2).
141. Rensen SS, Slaats Y, Nijhuis J, Jans A, Bieghs V, et al (2009), “Increased hepatic myeloperoxidase activity in obese subjects with nonalcoholic steatohepatitis”, *Am J Pathol.*, 175, pp.1473-1482.
142. Rizk N.M, Yousef M (2012), “Association of lipid profile and waist circumference as cardiovascular risk factors for overweight and obesity among school children in Qatar”, *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 5, pp. 425–432.
143. Roelke L.H, Rodrigues S.L, Lotufo P.A, Mill J.G (2013), “Correlation between the intima-media thickness of the proximal and distal common carotids”, *Arq Bras Cardiol*,101(3), pp. 211-216.
144. Roman R. M, Wendland A.E, Polanczyk C.A (2007), “Myeloperoxidase and coronary arterial disease: From research to clinical practice”, *Arq Bras Cardiol*, 91(1), pp.11-18.
145. Rudolph V, Andrié R.P, Rudolph T.K, Friedrichs K, Klinke A, et al. (2010), “Myeloperoxidase acts as a profibrotic mediator of atrial fibrillation”, *Nat Med*, 16(4), pp. 470–474.
146. Rudolph T.K, Schaper N, Klinke A, Demir C, Goldmann B, et al (2013), “Liberation of vessel-adherent myeloperoxidase reflects plaque burden in patients with stable coronary artery disease”, *Atherosclerosis*, 231, pp. 354-358.
147. Santra S, Basu A.K, Roychowdhury P, Banerjee R, Singhanian P, et al (2011), “Comparison of left ventricular mass in normotensive type 2 diabetes mellitus patients with that in the nondiabetic population”, *J Cardiovasc Dis Res*, 2(1), pp.50-56.

148. Schindhelm R.K, van der Zwan L.P, Teerlink T, Scheffer P.G (2009), “Myeloperoxidase: A useful biomarker for cardiovascular disease risk stratification”, *Clinical Chemistry*, 55, pp.1462-1470.
149. Searle j, Shih J, Muller R, O Vollert J, Müller C, et al (2013), “The role of myeloperoxidase (MPO) for prognostic evaluation in sensitive cardiac troponin I negative chest pain patients in the emergency department”, *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 2(3), pp. 203 –210.
150. Shechter M, Marai I, Marai S, Sherer Y, Sela BA, et al (2007), “The association of endothelial dysfunction and cardiovascular events in healthy subjects and patients with cardiovascular disease”, *Isr Med Assoc J*, 9, pp. 271-276.
151. Shetty S, Kumari N.S, Madhu LN (2012), “Variations in serum myeloperoxidase levels with respect to hyperglycemia, duration of diabetes, BMI, sex and aging in type 2 diabetes mellitus”, *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 3(2), pp.352-354.
152. Shimodaira M, Niwa T, Nakajima K, Kobayashi M, Hanyu N, Nakayama T (2014), “Correlation between serum lipids and 1-hour postload plasma glucose levels in normoglycemic individuals”, *Journal of Clinical Lipidology*, 8 (2), pp.217-222.
153. Shiu S.W.M, Xiao S.M, Wong Y, Chow W.S, et al (2014), “Carbamylation of LDL and its relationship with myeloperoxidase in type 2 diabetes mellitus”, *Clinical Science*, 126, pp.175–181.
154. Sniderman A, McQueen M, Contois J, Williams K, Furberg C.D (2010), “Why is non-high-density lipoprotein cholesterol a better marker of the risk of vascular disease than low-density lipoprotein cholesterol?”, *Journal of Clinical Lipidology*, 4, pp. 152–155.

155. Stein J.H, Korcarz C. E, Hurst R.T, Lonn E, Kendall C.B, et al (2008), “Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: A consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force endorsed by the Society for Vascular Medicine”, *Journal of the American Society of Echocardiography*, 21(2), pp.93-109.
156. Stenvinkel P, Rodríguez-Ayala E, Massy Z.A, et al (2006), “Statin treatment and diabetes affect Myeloperoxidase activity in maintenance hemodialysis patients”, *Clin J Am Soc Nephrol*, 1, pp. 281–287.
157. Suman S, Suchetha N, Kathyayani P, Geethashri A, Ramitha K, Chethana KR (2010), “Body mass, level of glucose and serum myeloperoxidase in offsprings of diabetic”, *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 1(3), pp. 456-459.
158. Tang W.H.W, Wu Y, Nicholls S.J, Hazen S.L (2011), “Plasma Myeloperoxidase Predicts Incident Cardiovascular Risks in Stable Patients Undergoing Medical Management for Coronary Artery Disease”, *Clin Chem*, 57(1), pp. 33–39.
159. Tangvarasittichai S, Poonsub P, Tangvarasittichai O (2010), “Association of serum lipoprotein ratios with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus”, *Indian J Med Res*, 131, pp. 641-648.
160. Tavora F.R, Ripple M, Li L, Burke A.P (2009), “Monocytes and neutrophils expressing myeloperoxidase occur in fibrous caps and thrombi in unstable coronary plaques”, *BMC Cardiovascular Disorders*, pp. 9-27.
161. Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Leonhardt W, et al (1999), “Increased intimal-medial thickness in newly detected type 2 diabetes: risk factors”, *Diabetes Care*, 22, pp.333-338.

162. Theuma P, Fonsaca V.A (2004), "Inflammation, insulin resistance, and atherosclerosis", *Metabolic syndrome and related disorders*, 2, pp.105-110.
163. Tiwari B.K, Pandey K.B, Abidi A.B, Rizvi S.I (2013), "Markers of oxidative stress during diabetes mellitus", *Journal of Biomarkers*, pp.2-4.
164. Tumova E, Sun W, Jones P.H, Vrablik M, Ballantyne C.M, Hoogeveen R.C (2013), "The impact of rapid weight loss on oxidative stress markers and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals", *Journal of Obesity*, pp. 2-10.
165. Unverdorben M, von Holt K, Winkelmann BR (2009), "Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease: part II: role of cigarette smoking in cardiovascular disease development", *Biomark Med*,3(5), pp.617-653.
166. Van der Zwan LP, Teerlink T (2010), "Plasma MPO is inversely associated with endothelium – dependent vasodilation in elderly subjects with abnormal glucose metabolism", *Elsevier*, 59, pp. 269.
167. Van der Zwan L.P, Scheffer P.G, Dekker J.M, et al (2010), "Hyperglycemia and oxidative stress strengthen the association between Myeloperoxidase and blood pressure", *Hypertension*, 55, pp.1366-1372.
168. Vasques A.C.J, Rosado L.E.F, Rosado G.P, Ribeiro R.C.L, Franceschini S. D.C.C, et al (2009), "Plasmatic lipid profile indicators related to insulin resistance", *Rev Assoc Med Bras*, 55(3), pp. 342-346.
169. Vita JA, Brennan ML, Gokce N, Mann SA, Goormastic M (2004), "Serum myeloperoxidase levels independently predict endothelial dysfunction in humans", *Circulation*, 110, pp.1134-1139.
170. Wang A.Y-M, Lam C. W-K, Chan I. H-S, Wang M, Lui S-F, Sanderson J.E (2010), "Prognostic Value of Plasma Myeloperoxidase in ESRD Patients", *American Journal of Kidney Diseases*, 56 (5), pp. 937-946.

171. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw JE (2011), "IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030", *Diabetes Research and Clinical Practice*, (94), pp. 311-321.
172. Wiersma JJ, Meuwese MC, Miert JN, Kastelein A (2008), "Diabetes mellitus type 2 is associated with higher levels of Myeloperoxidase", *Med Sci Monit*, 14(8), pp.406-410.
173. Wilhelm S (2011), "Ultrasonography in vascular diagnosis", *A Therapy-Oriented Textbook and Atlas*, Second edition, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, pp. 1-22.
174. Wong N.D, Gransar H, Narula J, Shaw L, Moon J.H, et al. (2009), "Myeloperoxidase, subclinical atherosclerosis, and cardiovascular disease events", *J. Am. Coll. Cardiol. Img.*, 2, pp.1093-1099.
175. Xie L, Wang Z (2010), "Correlation between echocardiographic left ventricular mass index and electrocardiographic variables used in left ventricular hypertrophy criteria in Chinese hypertensive patients", *Hellenic J Cardiol*, 51, pp. 391-401.
176. Zhang C, Yang J, Jennings L.K (2004), "Leukocyte-derived myeloperoxidase amplifies high-glucose-induced endothelial dysfunction through interaction with high-glucose-stimulated", *Vascular non-leukocyte-derived reactive oxygen species*, *Diabetes*, 53, pp. 2951.
177. Zhang R, Brennan M-L, Fu X, Aviles R.J, Pearce G.L, Penn M.S, Topol E.J, Sprecher D.L, Hazen S.L (2001), "Association between Myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease", *JAMA*, 286 (17), pp.2136-2142.
178. Ziegler D, Zentai C, Perz S (2008), "Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population", *Diabetes Care*, 31, pp.556-561.

PHỤ LỤC

MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU (CHO NHÓM ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2)

Số:.....

1. Họ và tên:.....Tuổi:

2. Giới tính: 1. Nam

 2. Nữ

3. Địa chỉ:

4. Ngày vào viện:

5. Số vào viện:

6. Khoa điều trị:.....

7. Chẩn đoán đái tháo đường:

 1. Cũ

 2. Mới

8. Thời gian phát hiện bệnh:năm.....tháng.

9. Tiền sử có tăng huyết áp hoặc đang điều trị huyết áp

 1. Có

 2. Không

10. Huyết áp: Tâm thu:.....mmHg

 Tâm trương:.....mmHg

11. Vòng bụng:.....cm

12. Chỉ số khối cơ thể (BMI).....: Cân nặng.....kg; Chiều cao.....cm

13. Glucose máu tĩnh mạch lúc đói:.....mmol/L

14. HbA1C:.....%

15. CRP:.....mg/L

16. Fibrinogen:.....mg/dl

17. Bạch cầu trung tính:.....G/L

18. MPO:.....pmol/L.

19. Bilan Lipid:

- Cholesterol huyết tương:.....mmol/L

- Triglycerit huyết tương:.....mmol/L

- HDL-C:.....mmol/L

- LDL-C.....mmol/L

20. Điện tim:

- Thiếu máu cơ tim: 1: Có

2: Không

- Chỉ số Sokolow-Lyon: - SV1+RV5:.....; - RV5 hoặc RV6:.....

- QTc:.....ms (QT:.....; RR:.....)

21. Siêu âm tim:

- Đường kính thất trái cuối tâm trương (LVDs):

- Chiều dày vách liên thất cuối tâm thu (IVSd):

- Chiều dày thành sau thất trái cuối tâm trương (PWd):

- EF:

- Rối loạn chức năng tâm trương: 1. Có 2. Không

22. Siêu âm động mạch cảnh:

-IMT động mạch cảnh:.....mm

- Có mảng xơ vữa: 1. Có 2. Không

- Bề dày nhất của động mạch cảnh:.....

Ngày.....tháng.....năm.....

Người thực hiện

MẪU PHIẾU NGHIÊN CỨU (CHO NHÓM CHỨNG)

Số:.....

1. Họ và tên:.....tuổi:.....

2. Giới tính: 1. Nam 2. Nữ

3. Địa chỉ:.....

4. Ngày khám:/...../20....

5. Huyết áp:

Tâm thu:.....mmHg;

Tâm trương:.....mmHg

6. Vòng bụng:.....cm

7. Chỉ số khối cơ thể (BMI).....:

Cân nặng.....kg

Chiều cao.....cm

8. Glucose máu:

9. Định lượng MPO:.....pmol/L

Ngày.....tháng.....năm.....

Người thực hiện

MỘT SỐ HÌNH ẢNH MINH HỌA



Hình 1. Máy siêu âm tim tại Bệnh viện Đa khoa Tiền Giang



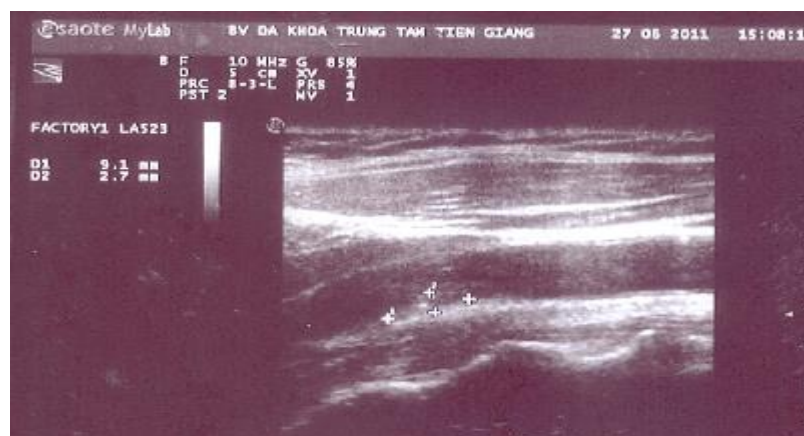
Hình 2. Siêu âm động mạch cảnh tại Bệnh viện Đa khoa Tiền Giang



Hình 3. *IMT động mạch cảnh chung phải dày 2mm
(Bệnh nhân Trần Thị M)*



Hình 4. *Mảng xơ vữa động mạch cảnh chung 7,7x4,3mm
(Bệnh nhân Nguyễn Thị M)*



Hình 5. *Mảng xơ vữa động mạch cảnh trong 9,1x2,7mm
(Bệnh nhân Đỗ Thị S)*

**DANH SÁCH ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU
NHÓM BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÝP 2**

STT	Họ và tên	Tuổi	Giới	Số bệnh án	Ngày khám
1	Đặng Thị B.	70	Nữ	117680	17/03/2011
2	Đoàn Thị H.	71	Nữ	118176	20/03/2011
3	Nguyễn Thị A.	63	Nữ	116497	20/03/2011
4	Bùi Thị L.	73	Nữ	118498	21/03/2011
5	Võ Thị Đ.	49	Nữ	118855	22/03/2011
6	Đoàn Thị H.	64	Nữ	117945	24/03/2011
7	Dương Thị M.	64	Nữ	117041	04/04/2011
8	Huỳnh Thị Thu V.	68	Nữ	118610	04/04/2011
9	Bùi Văn Tr.	75	Nam	119283	28/03/2011
10	Nguyễn Thị L.	61	Nữ	113108	20/03/2011
11	Nguyễn Thị Đ.	52	Nữ	119271	05/04/2011
12	Nguyễn Văn N.	43	Nam	119862	05/04/2011
13	Đỗ Thị L.	74	Nữ	119809	06/04/2011
14	Võ Thị Ch.	72	Nữ	1110484	06/04/2011
15	Nguyễn Văn Ch.	52	Nam	1110804	07/04/2011
16	Phạm Thị Nh.	74	Nữ	119830	07/04/2011
17	Trần Thị Th.	85	Nữ	1110061	07/04/2011
18	Nguyễn Văn T.	45	Nam	119656	10/04/2011
19	Từ Văn Th.	59	Nam	1111838	18/04/2011
20	Trần Văn Th.	71	Nam	1112219	24/04/2011
21	Nguyễn Thị L.	76	Nữ	1111152	25/04/2011
22	Lê Thị T.	57	Nữ	1111375	02/05/2011

23	Nguyễn Văn	X.	68	Nam	111273	06/05/2011
24	Nguyễn Thị	Th.	74	Nữ	1113369	12/05/2011
25	Nguyễn Thị	M.	80	Nữ	1114365	12/05/2011
26	Lê Thị	H.	64	Nữ	1113935	14/05/2011
27	Nguyễn Thị	M.	57	Nữ	1114653	14/05/2011
28	Cao Thị	B.	65	Nữ	1113883	16/05/2011
29	Nguyễn Văn	N.	60	Nam	1114288	16/05/2011
30	Lê Văn	L.	54	Nam	1112054	20/05/2011
31	Lê Xuân	H.	60	Nam	1115656	20/05/2011
32	Nguyễn Ngọc	Đ.	52	Nam	1115209	22/05/2011
33	Nguyễn Thị	T.	67	Nữ	1115077	22/05/2011
34	Nguyễn Thị	X.	81	Nữ	1115853	25/05/2011
35	Huỳnh văn	S.	81	Nam	1114776	25/05/2011
36	Đặng Thị	M.	75	Nữ	111477	28/05/2011
37	Nguyễn Thành	L.	58	Nam	1115111	28/05/2011
38	Nguyễn Quốc	Tr.	54	Nam	1115165	02/06/2011
39	Trần Văn	Tr.	49	Nam	1115137	02/06/2011
40	Võ Thị	O.	56	Nữ	1117010	10/06/2011
41	Trần Thị	M.	61	Nữ	1117808	10/06/2011
42	Nguyễn Thị	B.	61	Nữ	1115552	12/06/2011
43	Đặng Thị	H.	74	Nữ	1118754	14/06/2011
44	Nguyễn Thị	A.	59	Nữ	1118637	20/06/2011
45	Lê Thị	K.	52	Nữ	1118795	20/06/2011
46	Nguyễn Thiện	T.	49	Nam	1118655	22/06/2011
47	Hà Thị	L.	79	Nữ	1118682	22/06/2011

48	Nguyễn Thị	X.	52	Nữ	11034391	24/06/2011
49	Nguyễn Thị	T.	79	Nữ	11019996	26/06/2011
50	Võ Văn	D.	74	Nam	11020395	26/06/2011
51	Huỳnh Văn	Ph.	79	Nam	11019970	27/06/2011
52	Nguyễn Văn	B.	58	Nam	11202286	27/06/2011
53	Đoàn Thị	C.	76	Nữ	11019096	28/06/2011
54	Đỗ Thị	S.	55	Nữ	11020566	28/06/2011
55	Nguyễn Thị	Th.	55	Nữ	11020864	02/07/2011
56	Võ Thị Thu	L.	60	Nữ	11020863	02/07/2011
57	Nguyễn Thị	B.	61	Nữ	11021031	03/07/2011
58	Lê Thanh	L.	53	Nam	11023439	20/07/2011
59	Nguyễn Thị	H.	76	Nữ	11023157	20/07/2011
60	Lê Thị	Ng.	75	Nữ	11023198	28/07/2011
61	Trần Thị	B.	59	Nữ	11024008	28/07/2011
62	Nguyễn Thị	B.	74	Nữ	11022943	29/07/2011
63	Ngô Thị	R.	66	Nữ	11024615	06/08/2011
64	Trần Thị	S.	80	Nữ	11025144	06/08/2011
65	Võ Thành	Q.	55	Nam	11023941	10/08/2011
66	Võ Thị	A.	71	Nữ	13016950	15/05/2013
67	Biện Thị	B.	55	Nữ	13016778	18/05/2013
68	Cao Thị	M.	56	Nữ	13017122	18/05/2013
69	Đỗ Thị	N.	55	Nữ	13016946	18/05/2013
70	Hà Thị	B.	63	Nữ	13016306	18/05/2013
71	Phạm Thị	Kh.	71	Nữ	13017063	19/05/2013
72	Lê Thị	T.	49	Nữ	13026224	22/07/2013

73	Lê Thị	H.	53	Nữ	13025970	22/07/2013
74	Huỳnh Ngọc	L.	78	Nữ	13026040	23/07/2013
75	Phan Văn	N.	53	Nữ	13025982	25/07/2013
76	Lê Thị	Đ.	80	Nữ	13026165	25/07/2013
77	Nguyễn Thị	Th.	51	Nữ	13026210	25/07/2013
78	Lê Văn	Ch.	62	Nam	13026847	26/07/2013
79	Trần Thị	H.	64	Nữ	13026466	26/07/2013
80	Nguyễn Thị	D.	83	Nữ	13026707	26/07/2013
81	Mai Văn	N.	63	Nam	13026851	27/07/2013

Tiền Giang, ngày 15 tháng 8 năm 2015

Xác nhận của BVĐKTT Tiền Giang

Bệnh viện Đa khoa Trung tâm Tiền Giang xác nhận các đối tượng trên đã được khám, làm siêu âm và làm các xét nghiệm tại BVĐKTT Tiền Giang.

Người lập bảng

GIÁM ĐỐC