

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

NGUYỄN VĂN VY HẠU

**NGHIÊN CỨU CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ
VÀ HÌNH ẢNH HỌC CỘNG HƯỞNG TỪ SỌ NÃO
Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2
CÓ RỐI LOẠN THẦN KINH NHẬN THỨC**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2020

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

NGUYỄN VĂN VY HẠU

**NGHIÊN CỨU CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ
VÀ HÌNH ẢNH HỌC CỘNG HƯỞNG TỪ SỌ NÃO
Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2
CÓ RỐI LOẠN THẦN KINH NHẬN THỨC**

**Chuyên ngành: NỘI KHOA
Mã số: 9 72 01 07**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

**Người hướng dẫn khoa học:
PGS.TS. HOÀNG MINH LỢI
GS.TS. NGUYỄN HẢI THỦY**

HUẾ- 2020

Lời Cảm Ơn

Để có được thành quả ngày hôm nay, với tất cả tình cảm, sự kính trọng và lòng biết ơn sâu sắc, tôi xin chân thành cảm ơn đến:

Dại Học Huế, Trường Đại học Y Dược, Ban chủ nhiệm Bộ môn Nội, Phòng Đào tạo sau Đại học, Quý Thầy cô giáo trong Bộ môn Nội đã tận tình hướng dẫn, cung cấp tài liệu, động viên củng cố niềm tin và ý chí cho tôi vượt qua các chặng đường khó khăn.

Ban Giám Đốc Bệnh viện Đa khoa Gia Đình Đà Nẵng, Khoa Chẩn đoán hình ảnh và Trung tâm Nội tiết Đái tháo đường Family đã tạo điều kiện cho tôi thu thập số liệu đề tài, và thời gian để tôi có thể hoàn tất việc học tập.

Tôi xin gửi đến tất cả các thân chủ lời cảm ơn chân thành đã tin tưởng đồng ý tham gia vào mẫu nghiên cứu, cho phép tôi được lấy số liệu để hoàn thành luận án.

Với tất cả lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc nhất, tôi xin được gửi lời cảm ơn chân thành đến Thầy, GS.TS Nguyễn Hải Thủy, Thầy PGS. TS. Hoàng Minh Lợi và Thầy PGS. TS. Nguyễn Đình Toàn, những người Thầy đã tận tình quan tâm, động viên, giúp đỡ và trực tiếp hướng dẫn tôi trong suốt thời gian học tập cũng như quá trình nghiên cứu hoàn thành luận án này.

Với những tình cảm thân thương, tôi xin trân trọng dành lời cảm ơn đến Ba Má, Vợ, em trai và con trai yêu quý đã hết lòng yêu thương, chăm sóc, chia sẻ những khó khăn trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Đà Nẵng, tháng 08 năm 2020

Nguyễn Văn Vy Hậu

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu và kết quả trong luận án này là trung thực và chưa từng được ai công bố trong bất kỳ công trình nghiên cứu khoa học nào.

Tác giả luận án

MỤC LỤC

Trang

Trang phụ bìa	
Lời cảm ơn	
Lời cam đoan	
Mục lục	
Danh mục các chữ viết tắt	
Danh mục các bảng	
Danh mục các biểu đồ	
Danh mục các hình	
Danh mục các sơ đồ	
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
1. Tính cấp thiết đề tài luận án	1
2. Mục tiêu của luận án.....	2
3. Ý nghĩa khoa học.....	3
4. Ý nghĩa thực tiễn	3
Chương 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	4
1.1. Cơ chế bệnh sinh và yếu tố nguy cơ rối loạn thần kinh nhận thức ở bệnh nhân đái tháo đường type 2	4
1.2. Đại cương về rối loạn thần kinh nhận thức	16
1.3. Đặc điểm hình ảnh cộng hưởng từ sọ não ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 có rối loạn thần kinh nhận thức	24
1.4. Các tổn thương điển hình của rối loạn thần kinh nhận thức	37
1.5. Các nghiên cứu liên quan về rối loạn thần kinh nhận thức ở bệnh nhân đái tháo đường type 2	42
Chương 2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	46
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	46
2.2. Phương pháp nghiên cứu	48
2.3. Phương pháp thu thập - xử lý số liệu.....	66
2.4. Đạo đức trong nghiên cứu	69
Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	71
3.1. Đặc điểm chung một số yếu tố nguy cơ và tình trạng kiểm soát đái tháo đường của đối tượng nghiên cứu	71

3.2. Phân tích đặc điểm tổn thương cộng hưởng từ sọ não và phân tầng rối loạn thần kinh nhận thức ở đối tượng nghiên cứu.....	76
3.3. Mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ và cộng hưởng từ sọ não với các mức độ rối loạn thần kinh nhận thức.....	82
3.4. Phân tích tương quan giữa các YTNC, tổn thương CHT sọ não và RLTKNT qua thang điểm MMSE, MoCA.....	100
3.5. Phương trình dự báo nguy cơ tổn thương teo não và vi mạch não.....	105
Chương 4 BÀN LUẬN.....	108
4.1. Đặc điểm một số yếu tố nguy cơ, tình trạng kiểm soát đái tháo đường ở đối tượng nghiên cứu.....	108
4.2. Khảo sát đặc điểm tổn thương trên hình ảnh học cộng hưởng từ sọ não và phân tầng rối loạn thần kinh nhận thức ở đối tượng nghiên cứu	123
4.3. Đánh giá mối liên quan và tương quan giữa các yếu tố nguy cơ và hình ảnh học cộng hưởng từ sọ não với các mức độ rối loạn chức năng thần kinh nhận thức ở đối tượng nghiên cứu.....	133
4.4. Phương trình hồi quy đa biến dự báo nguy cơ tổn thương não trên bệnh nhân đái tháo đường	148
KẾT LUẬN	149
ĐỀ XUẤT VÀ KIẾN NGHỊ	151
CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC LIÊN QUAN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

BẢNG CHỮ VIẾT TẮT

TIẾNG VIỆT

CNTT

CNTTr

CHT

CLVT

CĐ-ĐH

ĐMC

ĐMCC

ĐMCT

ĐMCC P/ T

ĐMCT P/T

ĐTĐ

HATT

HATTr

HCCH

HĐTL

RL

RLTKNT

SSTT

TĐHV

TGĐTĐ

TGTHA

THA

THCS

THPT

TKNT

TKNB

TTT

TMCT

VB, VM

VM ĐTĐ

XV ĐMC

XVMM

YTNC

DỊCH NGHĨA

Chức năng tâm thu

Chức năng tâm trương

Cộng hưởng từ

Cắt lớp vi tính

Cao đẳng- Đại học

Động mạch cảnh

Động mạch cảnh chung

Động mạch cảnh trong

Động mạch cảnh chung phải/ trái

Động mạch cảnh trong phải/ trái

Đái tháo đường

Huyết áp tâm thu

Huyết áp tâm trương

Hội chứng chuyển hóa

Hoạt động thể lực

Rối loạn

Rối loạn thần kinh nhận thức

Sa sút trí tuệ

Trình độ học vấn

Thời gian đái tháo đường

Thời gian tăng huyết áp

Tăng huyết áp

Trung học cơ sở

Trung học phổ thông

Thần kinh nhận thức

Thần kinh ngoại biên

Thủy tinh thể

Thiếu máu cơ tim

Vòng bụng, vòng hông

Võng mạc đái tháo đường

Xơ vữa động mạch cảnh

Xơ vữa mạch máu

Yếu tố nguy cơ

TIẾNG ANH

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
AD	Alzheimer Disease
ADA	American Diabetes Association
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
AGEs	Advanced glycation end-Product
ALFF	Amplitude of Low-Frequency Fluctuations
ASD	Arterial Spin Labeling
ASE	American Society of Echocardiography
BMI	Body Mass Index
CT	Cholesterol
DSM5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)
EF	Ejection Fraction
Go	Fasting glucose
GCA	Global Cortical Atrophy
IDF	International Diabetes Federation
IMT	Intima-Media Thickness
IVIM	IntraVoxel Incoherent Motion
LVMI	Left Ventricular Mass Index
Major NCD	Major Neurocognitive Disorder
MCI	Mild Cognitive Impairment
MMSE	Mini-Mental State Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MTA	Medial Temporal lobe Atrophy
Mild NCD	Mild Neurocognitive Disorder
NCD	Neurocognitive Disorder
QTc	
TG	Triglycerid
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
WHO	World Health Organization
WML	White Matter Lesion

DỊCH NGHĨA

Hiệp hội các nhà lâm sàng nội tiết Hoa Kỳ
Bệnh Alzheimer
Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ
Hệ số khếch tán biểu kiến
Sản phẩm đường hóa bậc cao
Tiếp cận tần số dao động thấp
Đánh dấu spin động mạch não
Hội siêu âm tim Hoa Kỳ
Chỉ số khối cơ thể
Cholesterol
Cẩm nang chẩn đoán và thống kê rối loạn tâm thần phiên bản thứ 5
Phân suất tổng máu
Glucose máu lúc đói
Teo vỏ đại não
Liên đoàn đái tháo đường quốc tế
Bề dày lớp nội trung mạc
Chuyển động rời rạc của phân tử
Chỉ số khối cơ thất trái
Rối loạn thần kinh nhận thức điển hình
Suy giảm nhận thức nhẹ
Thang đánh giá trạng thái tâm thần tối thiểu của Folstein
Thang đánh giá nhận thức Montreal
Teo não thùy thái dương giữa
Rối loạn thần kinh nhận thức nhẹ
Rối loạn thần kinh nhận thức
Thời gian tâm thu điện học của tim điều chỉnh theo nhịp tim
Triglycerid
Nghiên cứu dự báo Đái tháo đường Vương Quốc Anh
Tổ chức Y tế Thế giới
Thoái hóa chất trắng

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Phân loại các dấu hiệu RLTKNT cần tìm trên CHT	25
Bảng 1.2.	Các tiêu chí quan trọng đánh giá RLTKNT	25
Bảng 1.3.	Các vị trí tổn thương nhồi máu não vùng chiến lược	27
Bảng 1.4.	Tổng hợp các tổn thương trên CHT sọ não ở bệnh nhân ĐTĐ type 2	34
Bảng 2.1.	Phân loại béo phì của WHO (2004) dành cho người châu Á trưởng thành.....	51
Bảng 2.2.	Thang đánh giá trạng thái tâm thần tối thiểu của Folstein (Mini-Mental State Examination: MMSE).....	57
Bảng 2.3.	Đánh giá kết quả kiểm tra MMSE	58
Bảng 2.4.	Thang đánh giá nhận thức Montreal (Montreal Cognitive Assessment) (Phiên bản Tiếng Việt Verion 7,1)	59
Bảng 2.5.	Thang điểm phân độ Koedam.....	63
Bảng 2.6.	Các vị trí tổn thương nhồi máu não vùng chiến lược	65
Bảng 3.1.	Đặc điểm chung và một số yếu tố nguy cơ.....	71
Bảng 3.2.	Đặc điểm về tình trạng huyết áp của đối tượng nghiên cứu.....	72
Bảng 3.3.	Tình trạng kiểm soát huyết áp theo mục tiêu của ADA	72
Bảng 3.4.	Đặc điểm về đái tháo đường, nồng độ glucose máu và HbA1c	73
Bảng 3.5.	Tình trạng kiểm soát glucose máu đói và HbA1c theo mục tiêu ADA.....	73
Bảng 3.6.	Đặc điểm thành phần lipid máu của đối tượng nghiên cứu.....	73
Bảng 3.7.	Tình trạng kiểm soát lipid máu theo mục tiêu ADA	74
Bảng 3.8.	Đặc điểm điện tim đồ và siêu âm tim của đối tượng nghiên cứu....	74
Bảng 3.9.	Tình trạng rối loạn chức năng tim mạch.....	74
Bảng 3.10.	Khảo sát bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh.....	74
Bảng 3.11.	Tình trạng xơ vữa động mạch và dày lớp nội trung mạc.....	75

Bảng 3.12.	Tỷ lệ biến chứng vỡ mạch máu não và thần kinh ngoại biên.....	75
Bảng 3.13.	Tổng hợp tình trạng biến chứng mạch máu não 75	75
Bảng 3.14.	Phân loại tổn thương cộng hưởng từ sọ não ở đối tượng nghiên cứu.....	76
Bảng 3.15.	Phân tầng các mức độ tổn thương vi mạch trên CHT	76
Bảng 3.16.	Phân tầng các mức độ tổn thương teo não trên CHT	77
Bảng 3.17.	Tổn thương định khu hay gặp trong nhồi máu não lỗ khuyết.....	78
Bảng 3.18.	Phân tầng RLTKNT theo thang điểm MMSE.....	78
Bảng 3.19.	Phân tầng RLTKNT theo thang điểm MoCA.....	78
Bảng 3.20.	Phân tầng RLTKNT theo phân loại DSM 5	78
Bảng 3.21.	Phân bố mức điểm MMSE và MoCa theo phân loại RLTKNT DSM 5.....	79
Bảng 3.22.	Giá trị dưới đường cong ROC và điểm cắt trong phát hiện RLTKNT của các thang điểm MMSE và MoCA.....	79
Bảng 3.23.	Phân tầng các rối loạn lĩnh vực chức năng nhận thức theo độ tuổi	80
Bảng 3.24.	Phân tầng các rối loạn lĩnh vực chức năng nhận thức theo MoCA	80
Bảng 3.25.	Phân tầng các rối loạn lĩnh vực chức năng TKNT theo DSM 5....	81
Bảng 3.26.	Phân tích liên quan các rối loạn lĩnh vực chức năng TKNT theo DSM 5.....	81
Bảng 3.27.	Phân tích mối liên quan giữa các YTNC, biến chứng mạch máu não và biểu hiện tim mạch với tổn thương teo não	82
Bảng 3.28.	Phân tích mối liên quan giữa các YTNC, biến chứng mạch máu não và biểu hiện tim mạch với tổn thương vi mạch não	83
Bảng 3.29.	Phân tích mối liên quan giữa mục tiêu kiểm soát HbA1c, lipid máu, huyết áp với tổn thương CHT sọ não	84

Bảng 3.30.	Phân tích liên quan giữa YTNC với RLTKNT theo phân loại DSM 5.....	87
Bảng 3.31.	Phân tích liên quan YTNC bất thường và tình trạng kiểm soát đái tháo đường với RLTKNT theo phân loại DSM 5	88
Bảng 3.32.	Mối liên quan giữa tổn thương teo não với RLTKNT theo DSM 5.....	90
Bảng 3.33.	So sánh mối liên quan giữa tổn thương vi mạch não và đa tổn thương trên CHT với RLTKNT theo DSM 5.....	91
Bảng 3.34.	So sánh mối liên quan giữa tổn thương CHT sọ não với RLTKNT qua giá trị điểm số trung bình MMSE và MoCA ...	91
Bảng 3.35.	So sánh mối liên quan giữa các tổn thương não trên CHT với các ngưỡng điểm phân loại RLTKNT qua MoCA.....	92
Bảng 3.36.	So sánh mối liên quan giữa các tổn thương não trên CHT sọ não với ngưỡng điểm phân loại RLTKNT qua MMSE.....	93
Bảng 3.37.	So sánh mối liên quan giữa tổn thương não trên CHT với RLTKNT qua thang điểm MoCA & MMSE kèm biến chứng võng mạc ở đối tượng ĐTĐ type 2	94
Bảng 3.38.	So sánh mối liên quan giữa tổn thương não trên CHT với RLTKNT qua thang điểm MoCA & MMSE kèm biến chứng rối loạn IMT động mạch cảnh	95
Bảng 3.39.	So sánh mối liên quan giữa tổn thương não trên CHT với RLTKNT qua thang điểm MoCA & MMSE kèm biến chứng hạ huyết áp tư thế.....	96
Bảng 3.40.	Mối liên quan giữa tổn thương não trên CHT với RLTKNT qua thang điểm MoCA ở đối tượng đái tháo đường type 2 có biến chứng.....	97
Bảng 3.41.	Mối liên quan giữa tổn thương não trên CHT với RLTKNT qua thang điểm MMSE ở đối tượng đái tháo đường type 2 có biến chứng.....	98

Bảng 3.42.	Phân tích mối liên quan giữa tổn thương định khu teo não trên CHT với các rối loạn lĩnh vực chức năng thần kinh nhận thức ...	99
Bảng 3.43.	Phân tích mối liên quan giữa tổn thương vi mạch máu trên CHT sọ não với các rối loạn lĩnh vực chức năng thần kinh nhận thức.....	99
Bảng 3.44.	Phân tích mối liên quan giữa các rối loạn lĩnh vực chức năng thần kinh nhận thức với tổn thương khác trên CHT	100
Bảng 3.45.	Diện tích dưới đường cong ROC giữa các yếu tố nguy cơ với tổn thương não (teo não+ vi mạch não) trên cộng hưởng từ	100
Bảng 3.46.	Diện tích dưới đường cong ROC giữa các yếu tố nguy cơ với tổn thương teo não trên cộng hưởng từ	101
Bảng 3.47.	Diện tích dưới đường cong ROC giữa yếu tố nguy cơ với tổn thương vi mạch não trên cộng hưởng từ.....	102
Bảng 3.48.	Mối tương quan giữa MMSE, MoCA với tổn thương trên CHT sọ não	103
Bảng 3.49.	Diện tích dưới đường cong ROC và điểm cắt MMSE và MoCA trong đánh giá teo não và tổn thương vi mạch máu não trên CHT sọ não	104
Bảng 3.50.	Phân tích hồi quy đa biến nhị phân giữa YTNC với tổn thương teo não	105
Bảng 3.51.	Kiểm định độ nhạy, độ đặc hiệu của phương trình dự báo teo não.....	105
Bảng 3.52.	Phân tích hồi quy đa biến nhị phân giữa YTNC với đa tổn thương não	106
Bảng 3.53.	Kiểm định độ nhạy (Se), độ đặc hiệu (Sp) của phương trình dự báo đa tổn thương não	107

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Giá trị dưới đường cong ROC của hai thang điểm MMSE và MoCA.....	79
Biểu đồ 3.2.	Diện tích dưới đường cong ROC giữa các yếu tố nguy cơ với tổn thương não trên CHT (teo não+ vi mạch não)	101
Biểu đồ 3.3.	Diện tích dưới đường cong ROC giữa YTNC với tổn thương teo não trên CHT.....	102
Biểu đồ 3.4.	Diện tích dưới đường cong ROC giữa yếu tố nguy cơ với tổn thương vi mạch não trên cộng hưởng từ.....	102
Biểu đồ 3.5.	Diện tích dưới đường cong ROC và độ nhạy, độ đặc hiệu của MMSE và MoCA trong đánh giá tổn thương vi mạch máu não và teo não trên CHT	104
Biểu đồ 3.6.	Kiểm định độ nhạy (Se) và độ đặc hiệu (Sp) của phương trình dự báo teo não	106
Biểu đồ 3.7.	Kiểm định độ nhạy (Se) và độ đặc hiệu (Sp) của phương trình dự báo đa tổn thương não.....	107

DANH MỤC HÌNH ẢNH

Hình 1.1.	Ảnh hưởng của tăng huyết áp với RLTKNT	7
Hình 1.2.	Tổn thương nội mạc mạch máu do quá trình viêm dưới tác động của tình trạng cường insulin và tăng glucose máu	10
Hình 1.3.	Đề kháng insulin và suy giảm tín hiệu insulin tại màng synap.....	11
Hình 1.4.	Sự khác nhau trong cơ chế tạo ra trường tái tưới máu mô não ở đối tượng đái tháo đường và người bình thường.....	12
Hình 1.5.	Mối liên quan giữa ĐTĐ type 2 với giảm lưu lượng máu não (CBF) khi nghỉ ngơi và sau khi gây kích thích giãn mạch bằng hít CO ₂	13
Hình 1.6.	Vai trò protein Drp1 và GSK3 β trong bệnh lý Alzheimer	14
Hình 1.7.	Tổng quan về hình ảnh trên CHT cấu trúc ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 (hình: b-g) và kỹ thuật CHT tiên tiến đánh giá tổn thương não (hình:h-k)	24
Hình 1.8.	Nhồi máu não vùng chiến lược tại vùng đồi thị trên T2W, FLAIR	28
Hình 1.9.	Những hình ảnh mô tả về nhồi máu não vùng chiến lược.....	28
Hình 1.10.	Bản đồ ALFF và ReHo trên rs-fMRI so sánh hai nhóm đái tháo đường và nhóm chứng	31
Hình 1.11.	Hình ảnh tăng tín hiệu dạng mũ và dải quanh não thất trên chuỗi xung T2W và FLAIR.....	35
Hình 1.12.	Tổn thương tăng tín hiệu ở thùy DW1 bệnh nhân nữ 63 tuổi, hôn mê.....	36
Hình 1.13.	Tổn thương tăng tín hiệu không đối xứng ở vỏ não bệnh nhân nam 45 tuổi hôn mê hạ glucose máu	36
Hình 1.14.	Tổn thương não phù hợp với chẩn đoán Alzheimer	37
Hình 1.15.	Tổn thương dạng tiền Alzheimer.....	38

Hình 1.16.	Hình ảnh tổn thương cho thấy nhồi máu chiến lược vùng cấp máu động mạch não sau liên quan đến hồi hải mã	38
Hình 1.17.	RLTKNT mạch máu nhưng thùy thái dương bình thường.....	39
Hình 1.18.	Thoái hóa trán thái dương ở bệnh nhân có RLTKNT mạch máu.....	40
Hình 1.19.	Nhồi máu lỗ khuyết hai bên vùng đồi thị	40
Hình 1.20.	Xung xóa dịch FLAIR bỏ sót tổn thương nhồi máu lỗ khuyết vùng đồi thị	40
Hình 1.21.	Thoái hóa FTLĐ với teo não tập trung vùng thái dương và trán, không có teo não vùng đỉnh chằm.....	41
Hình 1.22.	Hình ảnh T2WI và FLAIR với teo não dạng lưỡi dao “knife blade” ở thùy thái dương bên trái trong khi thùy thái dương phải teo nhẹ	41
Hình 2.1.	Phương pháp đo IMT động mạch cảnh	55
Hình 2.2.	Phân độ teo não bằng thang điểm MTA trên CHT sọ não	62
Hình 2.3.	Phân độ các tổn thương teo não theo MTA trên CHT sọ não	63
Hình 2.4.	Phân độ 2-3 theo thang điểm Koedam.....	64
Hình 2.5.	Phân độ tổn thương chất trắng theo thang điểm Fazekas	65
Hình 2.6.	Nhồi máu não vùng chiến lược tại vùng đồi thị trên T2W, FLAIR	66
Hình 2.7.	Những hình ảnh mô tả về nhồi máu não vùng chiến lược.....	66

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1.	Cơ chế bệnh sinh và tiến triển biến chứng đái tháo đường type 2.....	4
Sơ đồ 1.2.	Tổng quan cơ chế bệnh sinh sự chết tế bào não	8
Sơ đồ 1.3.	Sơ đồ biểu hiện liên kết cấu trúc, chức năng và hiệu quả các vùng não.....	16
Sơ đồ 2.1.	Sơ đồ nghiên cứu	70

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. Tính cấp thiết đề tài luận án

Theo IDF (2019), thế giới hiện nay có khoảng 463 triệu người mắc bệnh đái tháo đường, dự kiến tăng đến 700 triệu người vào năm 2045, được xem là một đại dịch không lây nhiễm với tỷ lệ tử vong xếp hàng thứ 3 sau bệnh ung thư và tim mạch. Tiêu tốn hàng tỉ đô la mỗi năm cho chăm sóc y tế, gây tàn phế và tăng gánh nặng lên người thân [72]. Đái tháo đường cũng là nguyên nhân làm gia tăng sa sút trí tuệ lên 50%-100% bao gồm cả Alzheimer và sa sút trí tuệ mạch máu, với nhiều cơ chế bệnh sinh vẫn chưa được biết rõ ràng và còn đang tiếp tục nghiên cứu [20], [37], [36], [37]. Bởi các lý do đó mà việc tầm soát sớm rối loạn thần kinh nhận thức cũng như các yếu tố nguy cơ có thể can thiệp được nhằm chặn đứng biến chứng nặng của hai bệnh lý này là vấn đề các nhà khoa học hiện nay đang quan tâm.

Theo UKPDS có đến 50% bệnh nhân xuất hiện biến chứng tim mạch ngay tại thời điểm chẩn đoán đái tháo đường type 2. Gần đây, người ta quan tâm đến bệnh não đái tháo đường (diabetic encephalopathy) mà đặc trưng là tình trạng rối loạn thần kinh nhận thức ngày một gia tăng và tiến triển nhanh [12], [11], [41], [40], [53], [79], [177].

Nghiên cứu ACCORD cho thấy, cứ tăng 1% HbA1c làm suy giảm chức năng nhận thức (cognitive decline) đi nhanh chóng; ngoài ra, các đối tượng bị rối loạn thần kinh nhận thức thì càng dễ xuất hiện nguy cơ hạ glucose máu nặng. Cá nhân hóa điều trị và dự phòng nguy cơ hạ glucose máu ở bệnh nhân sa sút trí tuệ trở thành một trong những vấn đề ADA quan tâm từ những năm 2015 đến nay song song với liệu pháp dinh dưỡng quản lý các biến chứng tim mạch nhằm nâng cao chất lượng sống ở bệnh nhân đái tháo đường [17], [21].

Rối loạn thần kinh nhận thức là một hội chứng có thể do nhiều bệnh lý khác nhau tác động đến, có thể hồi phục hoặc không hồi phục được. Đặc trưng là tình trạng suy giảm tiến triển ít nhất một trong sáu lĩnh vực chức năng nhận thức: chức năng điều hành, ngôn ngữ, học tập- trí nhớ, thị giác không gian, tập trung chú ý và nhận thức xã hội. Rối loạn thần kinh nhận thức điển hình hay sa sút trí tuệ thường nối tiếp sau rối loạn thần kinh nhận thức nhẹ và bệnh Alzheimer chiếm tỷ lệ nhiều nhất kể đến là sa sút trí tuệ mạch máu và các thể sa sút trí tuệ khác [9],[137].

Theo nghiên cứu Gregg EW và cộng sự (2003), Biessels G.J (2015), Stoeckel LE, Arvanitakis Z (2016) đái tháo đường đã làm gia tăng nguy cơ tiến triển đến

Alzheimer gấp ba lần so với những người không mắc đái tháo đường. Độ tuổi khởi bệnh rối loạn thần kinh nhận thức ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 tiến triển nhanh hơn 7,8 năm. Tình trạng béo phì, lối sống tĩnh tại, mức độ đề kháng insulin, kiểm soát kém HbA1c, huyết áp và lipid máu... không những gia tăng các biến chứng tim mạch mà còn đẩy nhanh rối loạn các chức năng thần kinh nhận thức [40],[41],[64],[79],[140]. Nghiên cứu thử nghiệm ACCORD- MIND cho thấy việc kiểm soát huyết áp lý tưởng có thể bảo vệ tốt cho tim mạch nhưng có thể làm gia tăng nguy cơ rối loạn thần kinh nhận thức [21]. Do đó, việc tìm hiểu các yếu tố nguy cơ cũng như mục tiêu kiểm soát đái tháo đường là những vấn đề quan trọng, thiết yếu cần được làm sáng tỏ góp phần cho bác sỹ lâm sàng và người bệnh có thể chủ động dự phòng và ngăn ngừa tiến triển rối loạn thần kinh nhận thức.

Nhiều nghiên cứu trên thế giới từ 2003 đến năm 2018, các tác giả tập trung phân tích mối liên quan giữa thay đổi nhận thức với các tổn thương trên hình ảnh học cộng hưởng từ sọ não như teo não, tổn thương mạch máu, nhồi máu não im lặng, nhồi máu não lỗ khuyết, thoái hóa chất trắng... ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. Thế mặc bệnh thường gặp là Alzheimer hay sa sút trí tuệ mạch máu hay tổn thương hỗn hợp chiếm ưu thế cho đến nay vẫn chưa thống nhất và đang được tiếp tục đề nghị nghiên cứu [9], [41], [97], [137], [154], [162].

Đã có nhiều nghiên cứu trên thế giới và Việt Nam về rối loạn thần kinh nhận thức nói chung và rối loạn thần kinh nhận thức ở bệnh nhân đái tháo đường nói riêng. Tuy nhiên, nghiên cứu về các yếu tố nguy cơ, tình trạng kiểm soát đái tháo đường cũng như xác định tổn thương hay gặp trên hình ảnh học cộng hưởng từ sọ não có liên quan gì đến các lĩnh vực chức năng thần kinh nhận thức thì chưa được khảo sát kỹ tại Việt Nam.

Xuất phát từ những vấn đề trên chúng tôi thực hiện đề tài: ***“Nghiên cứu các yếu tố nguy cơ và hình ảnh học cộng hưởng từ sọ não ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 có rối loạn thần kinh nhận thức”*** nhằm ba mục tiêu:

2. Mục tiêu của luận án

- 2.1. Khảo sát đặc điểm một số yếu tố nguy cơ và tình trạng kiểm soát đái tháo đường ở đối tượng đái tháo đường type 2 có rối loạn thần kinh nhận thức.
- 2.2. Khảo sát đặc điểm hình ảnh học cộng hưởng từ sọ não và phân tầng rối loạn thần kinh nhận thức ở đối tượng đái tháo đường type 2.
- 2.3. Đánh giá mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ và hình ảnh học cộng hưởng từ sọ não với các mức độ rối loạn chức năng thần kinh nhận thức ở đối tượng đái tháo đường type 2.

3. Ý nghĩa khoa học

Đái tháo đường là một nguyên nhân làm tăng tỷ lệ sa sút trí tuệ lên trên 50%-100%, bao gồm Alzheimer và sa sút trí tuệ mạch máu [36]. Đái tháo đường ảnh hưởng lên sa sút trí tuệ thông qua nhiều cơ chế bệnh sinh và tăng tổn thương nhu mô não do ảnh hưởng lên hệ thống mạch máu não. Do đó, nghiên cứu về rối loạn thần kinh nhận thức trên bệnh nhân đái tháo đường là một vấn đề thời sự, đặc biệt trong giai đoạn đại dịch đái tháo đường hiện nay.

Đề tài nghiên cứu nhằm tìm ra mối liên quan giữa rối loạn thần kinh nhận thức và hình ảnh học sọ não ở bệnh nhân đái tháo đường sẽ góp phần làm sáng tỏ các thể nguyên nhân rối loạn thần kinh nhận thức đặc trưng của bệnh đái tháo đường, một điều hiện nay còn rất nhiều bàn cãi. Nó cũng góp phần giải thích tính đa dạng của rối loạn thần kinh nhận thức ở bệnh nhân đái tháo đường.

Góp phần cung cấp các cơ sở khoa học về yếu tố nguy cơ, cơ chế bệnh sinh, đặc điểm tổn thương não để hướng đến đến thuật ngữ bệnh não đái tháo đường (diabetic encephalopathy) là một biến chứng của ĐTĐ ảnh hưởng đến chức năng thần kinh nhận thức [41], [79].

4. Ý nghĩa thực tiễn

Đề tài nghiên cứu sử dụng thang điểm MMSE, MoCA, ADL và IADL là những thang điểm mà bác sĩ nội khoa dễ thực hành hàng ngày để tầm soát các rối loạn thần kinh nhận thức.

Đề tài khảo sát đặc điểm một số yếu tố nguy cơ cũng như các mối liên quan giữa kiểm soát glucose máu, huyết áp, lipid máu với tổn thương não cũng như thay đổi các lĩnh vực chức năng thần kinh nhận thức. Từ các kết quả nghiên cứu này có thể cảnh báo cho các bác sĩ lâm sàng tầm soát sớm các rối loạn thần kinh nhận thức ở bệnh nhân đái tháo đường.

Ngoài ra, hình ảnh học cộng hưởng từ sọ não trong nghiên cứu cũng là những xung thường quy trong thực hành hàng ngày nên có thể đưa ra ứng dụng trong thực tiễn và xây dựng protocol cộng hưởng từ sọ não cho bệnh nhân đái tháo đường và các hướng dẫn phân tích kết quả.

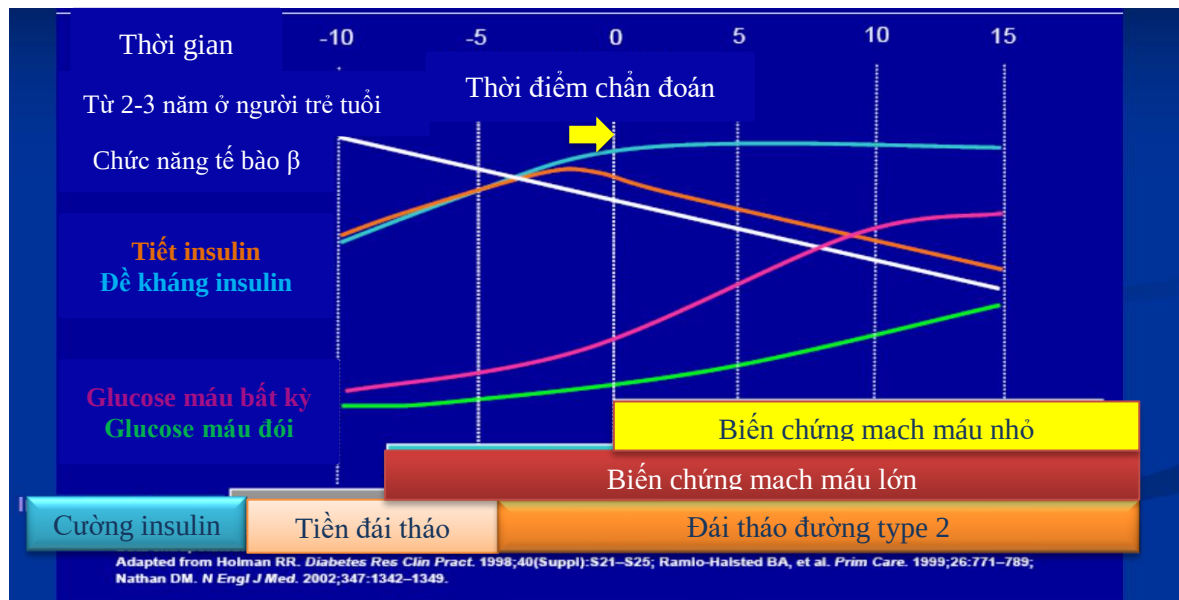
Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ YẾU TỐ NGUY CƠ RỐI LOẠN THẦN KINH NHẬN THỨC Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2

1.1.1. Đại cương về đái tháo đường và biến chứng

Đái tháo đường (ĐTĐ) là một rối loạn chuyển hóa glucose máu mạn tính do tình trạng thiếu hụt insulin hoặc giảm tiếp nhận insulin tại mô đích. Sự gia tăng nồng độ glucose máu kéo dài đã ảnh hưởng lên quá trình sống của tế bào trong cơ thể. Hệ quả làm gia tăng các biến chứng trên hệ thống mạch máu và thần kinh.



Sơ đồ 1.1. Cơ chế bệnh sinh và tiến triển biến chứng đái tháo đường type 2 [10]

Theo UKPDS, ngay tại thời điểm chẩn đoán đái tháo đường type 2 đã có 50% biến chứng tim mạch, hay nói cách khác biến chứng tim mạch đã xuất hiện từ rất sớm ngay trong giai đoạn tiền ĐTĐ hoặc HCCH. Trong đó biến chứng mạch máu lớn đã xuất hiện từ 10 năm trước thời điểm mắc bệnh và biến chứng mạch máu nhỏ khoảng 5 năm trước [81]. Các biến chứng mạch máu lớn hay gặp là nhồi máu cơ tim, suy tim, đột quỵ nhồi máu não, xơ vữa động mạch; các biến chứng mạch máu nhỏ hay gặp là bệnh võng mạc ĐTĐ, bệnh thận ĐTĐ và bệnh lý thần kinh ngoại biên [1].

Qua các nghiên cứu UKPDS, DCCT, đã cung cấp các cơ sở khoa học chứng minh việc kiểm soát tốt glucose máu và các yếu tố nguy cơ có thể góp phần giảm tỷ lệ biến chứng và tử vong ở bệnh nhân đái tháo đường. Những năm gần đây, Hội đái tháo đường Hoa kỳ (ADA), Liên đoàn ĐTĐ Quốc tế (IDF) hay tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã nhìn nhận ĐTĐ là một trong những nguyên nhân dẫn đến tỷ lệ tử vong tim mạch hàng đầu so với các nguyên nhân khác và nhấn mạnh đến vai trò kiểm soát glucose máu an toàn có thể ngăn ngừa tiến trình phát triển biến chứng [5], [10], [12], [81].

1.1.2. Yếu tố nguy cơ rối loạn thần kinh nhận thức ở bệnh nhân ĐTĐ type 2

Đái tháo đường không chỉ là nguy cơ rối loạn thần kinh nhận thức (RLTKNT) mạch máu mà còn bệnh Alzheimer. Trong đó, thừa cân béo phì và hút thuốc lá có liên quan đến cả RLTKNT mạch máu và không phải mạch máu. Cường insulin là cơ chế bệnh sinh quan trọng của ĐTĐ type 2 và bệnh lý Alzheimer [178]. Các bệnh lý đi kèm ở bệnh nhân ĐTĐ như: tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, béo phì và trầm cảm liên quan đến gia tăng tỷ lệ RLTKNT trên thế giới.

Qua nhiều thực nghiệm ở đối tượng ĐTĐ type 2 đã đưa ra các bằng chứng để chứng minh sự tác động của các yếu tố nguy cơ sau đây đến RLTKNT bao gồm: Các yếu tố nguy cơ không can thiệp được như: yếu tố di truyền, chủng tộc, tuổi tác, giới tính, thời gian mắc bệnh đái tháo đường. Các yếu tố nguy cơ có thể can thiệp được như: trình độ học vấn thấp, lối sống tĩnh tại, thừa cân, béo phì, chế độ dinh dưỡng không lành mạnh, hút thuốc lá, rượu bia, nồng độ glucose máu, HbA1c, mức độ kiểm soát huyết áp và rối loạn lipid máu...

Độ tuổi khởi bệnh của các RLTKNT ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 tiến triển nhanh hơn 7,8 năm so với các đối tượng có RLTKNT không có bệnh lý ĐTĐ [64]. Theo Hội Alzheimer và RLTKNT Việt Nam, khuyến cáo nên tầm soát suy giảm nhận thức mạch máu ở độ tuổi ≥ 75 tuổi và những đối tượng có tiền sử đột quỵ hay thiếu máu não thoáng qua [14]. Theo Biessels G.J., nên tầm soát RLTKNT ở đối tượng ≥ 65 tuổi có mắc bệnh đái tháo đường type 2 [41], [137].

Dựa trên các cơ sở nghiên cứu của World Alzheimer (2014), NICE (2015), AHRQ (2017), và báo cáo của Livingston (2017), ADA (2019) cho thấy vai trò kiểm soát các YTNC có ý nghĩa quan trọng giúp dự phòng và đẩy lùi sự phát triển của RLTKNT [19], [162], [164].

1.1.2.1. Tăng glucose máu

Qua nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước các tác giả ghi nhận sự gia tăng RLTKNT ở đối tượng ĐTĐ ngày càng trẻ hóa, diễn tiến nhanh đến các giai đoạn RLTKNT điển hình như Alzheimer và sa sút trí tuệ mạch máu. Một số nghiên cứu tiền cứu đã đánh giá ảnh hưởng của ĐTĐ type 2 có ảnh hưởng đến chức năng thần kinh nhận thức theo thời gian hay không? Trong nghiên cứu Utrecht Diabetic Encephalopathy cho thấy đối tượng ĐTĐ type 2 có rối loạn chức năng nhận thức thùy trán và các rối loạn này diễn tiến chậm trong suốt thời gian mắc bệnh [153]. Tuy nhiên, nghiên cứu của tác giả Hassing L.B. và cộng sự (2004) cho thấy ĐTĐ type 2 làm đẩy nhanh tốc độ RLTKNT [65].

Nghiên cứu ACCORD- MIND trên 3000 đối tượng mắc bệnh ĐTĐ type 2 cùng độ tuổi, cho thấy vai trò kiểm soát glucose máu ở nhóm điều trị tích cực (thấp hơn mục tiêu khuyến cáo điều trị) có chức năng nhận thức tốt hơn so với nhóm điều trị chuẩn [178]. Tuy nhiên, nếu đưa xuống mức thấp quá gây hạ glucose máu nặng thì làm gia tăng suy giảm nhận thức.

Trong nghiên cứu Rotterdam trên 6370 đối tượng người cao tuổi, ghi nhận: ĐTĐ type 2 và rối loạn dung nạp glucose máu là yếu tố nguy cơ quan trọng của RLTKNT làm

tăng nguy cơ mắc Alzheimer lên gấp đôi. Những bệnh nhân sử dụng insulin có nguy cơ RLTKNT lên gấp 4 lần so với những đối tượng còn lại [178].

Những cá nhân không mắc bệnh đái tháo đường nhưng có nồng độ glucose máu cao đều có nguy cơ gia tăng tiến triển RLTKNT. Tỷ lệ nguy cơ RLTKNT gấp 1,8 lần ở những đối tượng có nồng độ glucose máu trung bình 6,4 mmol/l và các tác giả đề nghị xem glucose máu là yếu tố nguy cơ độc lập của RLTKNT [44].

1.1.2.2. Béo phì

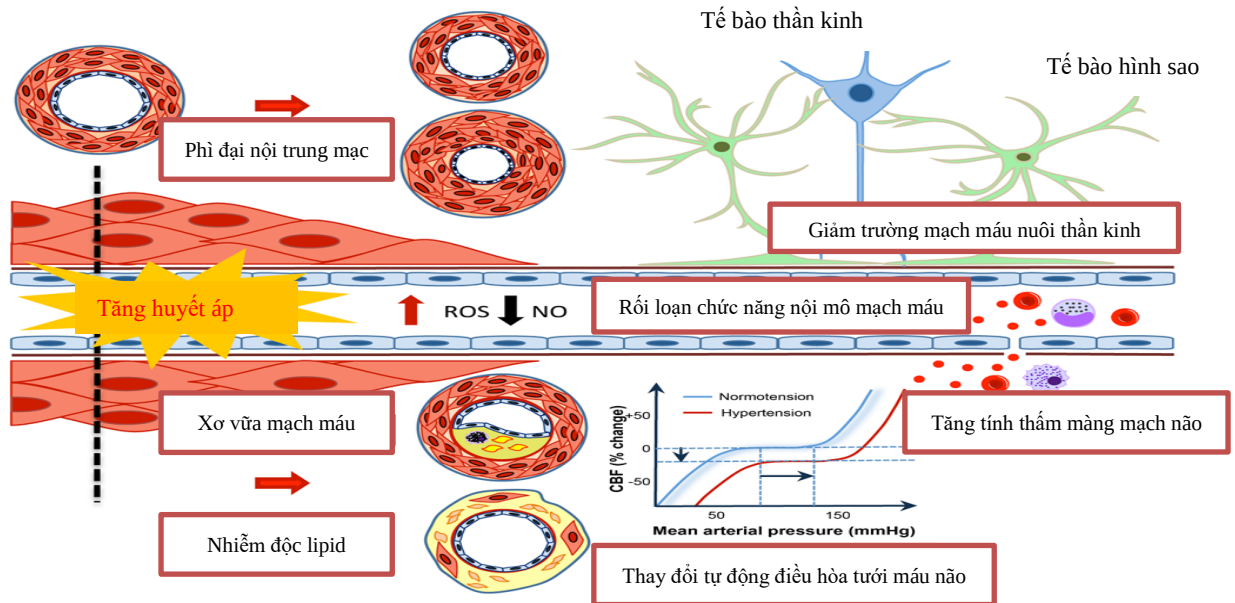
Tình trạng thừa cân béo phì trong độ tuổi trung niên cũng được xem là yếu tố nguy cơ liên quan đến RLTKNT. Tình trạng thừa cân qua chỉ số BMI ở phụ nữ lớn tuổi cũng là một yếu tố nguy cơ hàng đầu làm gia tăng 36% bệnh lý Alzheimer [159], [160]. Trong các thành tố cấu thành nên hội chứng chuyển hóa thì béo phì là yếu tố quan trọng đầu tiên khởi nguồn cho các rối loạn tiếp sau như tăng glucose máu, tăng huyết áp, giảm HDL.C,... Béo phì cũng có liên quan đến quá trình trao đổi chất leptin, một hormon kiểm soát dự trữ và huy động chất béo. Sự suy giảm nồng độ leptin trong nội bào làm tăng lượng amyloid- β ngoại bào và phosphoryl hóa protein tau trên động vật thí nghiệm. Kiểm soát chuyển hóa leptin có kết quả cải thiện hiệu quả nhận thức, giảm lắng đọng amyloid- β ngoại bào và giảm phosphoryl hóa protein tau. Trong bệnh Alzheimer, giảm nồng độ leptin trong máu tương quan nghịch với mức độ RLTKNT [130].

Điểm số thấp về nhận thức có mối tương quan với tình trạng béo phì và tăng huyết áp; béo phì xuất hiện càng sớm thì RLTKNT nặng hơn trong tương lai. Ngoài ra, tình trạng đề kháng insulin có vai trò quan trọng hơn nồng độ glucose máu làm gia tăng nguy cơ RLTKNT nhẹ và RLTKNT điển hình [178]. Tình trạng béo phì, đề kháng insulin và gia tăng nồng độ glucose máu ở giai đoạn hội chứng chuyển hóa hay tiền ĐTĐ hoặc ĐTĐ đều làm gia tăng nguy cơ RLTKNT từ mức độ nhẹ đến điển hình và đặc biệt phát triển thành Alzheimer trong tương lai [136], [167].

1.1.2.3. Tăng huyết áp

Theo ADA (2019), tăng huyết áp được định nghĩa là HA $\geq 140/90$ mmHg [18]. Ở những đối tượng vừa có ĐTĐ và tăng huyết áp làm gia tăng nguy cơ tim mạch xơ vữa và biến chứng mạch máu nhỏ quan trọng nhất là đột quỵ và RLTKNT. Một vài nghiên cứu cho thấy điều trị huyết áp đạt mục tiêu tác dụng có lợi trên bệnh RLTKNT [57], [102], [114]. Theo ADA, mục tiêu khuyến cáo kiểm soát HA ở bệnh nhân ĐTĐ là $< 140/90$ mmHg, những đối tượng ĐTĐ có tăng huyết áp có bệnh lý tim mạch do xơ vữa hay nguy cơ tim mạch do xơ vữa trong 10 năm $\geq 15\%$ thì HA cần đưa về $< 130/80$ mmHg [18].

Kiểm soát tốt HA theo khuyến cáo có tác dụng dự phòng nguy cơ tim mạch do xơ vữa và giảm tỷ lệ mắc bệnh RLTKNT [114]. Tuy nhiên, việc đưa huyết áp về mức quá tích cực ở bệnh nhân ĐTĐ làm gia tăng tỷ lệ RLTKNT. Tổn thương não ở bệnh nhân điều trị thuốc hạ huyết áp quá mức dưới $< 100/70$ cao hơn gấp 3 lần so với nhóm điều trị huyết áp ở mức $< 130/90$ mmHg [38], [177].



Hình 1.1. Ảnh hưởng của tăng huyết áp với RLTKNT [177]

Các nghiên cứu cho thấy RLTKNT gia tăng ở những người THA so với những người không THA. Ngoài ra, thời gian mắc bệnh, mức độ THA và THA trong độ tuổi trung niên có liên quan với nguy cơ gia tăng RLTKNT. Ngoài ra, người ta cũng chứng minh vai trò các thuốc kháng hệ RAA không những kiểm soát huyết áp mà còn có vai trò giảm tiến triển RLTKNT [57].

1.1.2.4. Rối loạn lipid máu

Sự gia tăng nồng độ LDL.C có liên quan trực tiếp đến xơ vữa mạch máu. Đây là thành tố đưa đến các tai biến tim mạch như nhồi máu não, nhồi máu cơ tim, tắc mạch ngoại biên, những biến cố hay gặp ở bệnh nhân ĐTĐ. Theo ADA, mục tiêu điều trị rối loạn lipid máu cũng cá nhân hóa, những đối tượng có biến chứng tim mạch từ trước thì khuyến cáo LDL.C < 1,8 mmol/l và những đối tượng chưa có biến chứng tim mạch thì khuyến cáo LDL.C < 2,6 mmol/l [18],[17].

Song song với các biến chứng mạch máu lớn do rối loạn LDL.C thì tăng triglycerid (TG) và axit béo lại góp phần tăng biến chứng mạch máu nhỏ. Tăng TG sẽ hạn chế sự lưu thông dòng chảy ở mạch máu nhỏ và có thể gây tắc nghẽn sự tưới máu mô, tăng axit béo và TG lâu dài sẽ dẫn đến đề kháng insulin và rối loạn tín hiệu dẫn truyền insulin trong não. Một số nghiên cứu khác còn chứng minh khi tăng lipid máu, các tế bào thần kinh nói riêng và các tế bào nội mô nói chung sẽ bị ngộ độc ceramid một chất có thể phá hủy tế bào do gây rối loạn hoạt động phân bào của tế bào thần kinh và mạch máu [10], [11].

Một vài nghiên cứu cho thấy điều trị đưa lipid máu về giới hạn thấp cũng không tốt cho chức năng nhận thức và thuốc điều trị giảm cholesterol máu nhóm statin cũng không hoàn toàn có lợi ích bảo vệ tế bào não [35],[153].

1.1.2.5. Cường cortisol và rối loạn chức năng trục hạ đồi– tuyến yên- thượng thận (HPA)

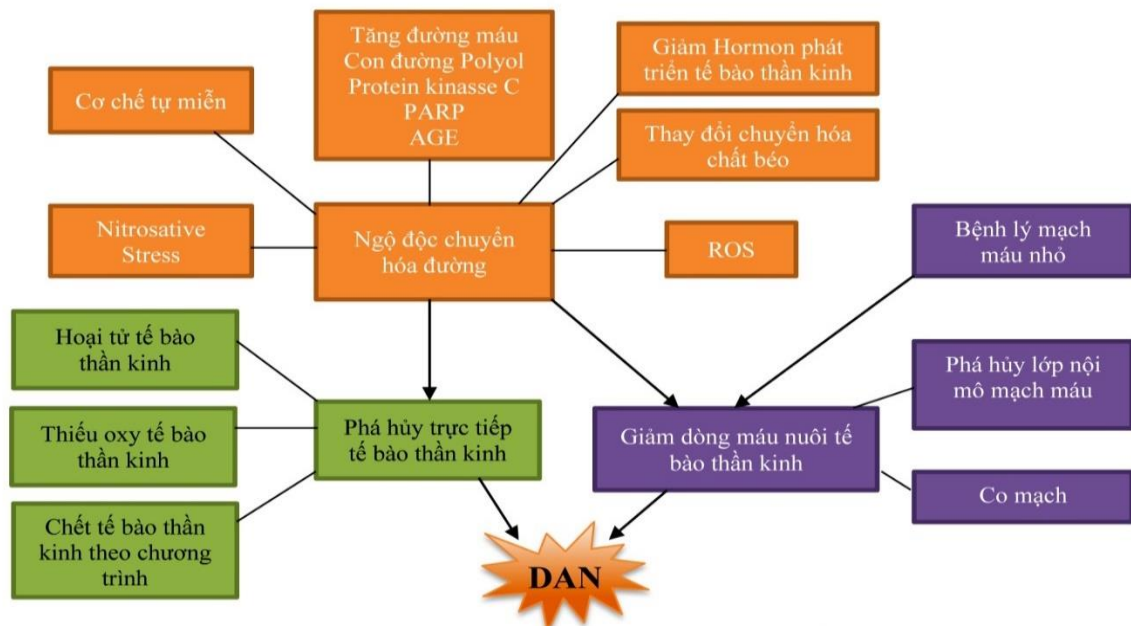
Trục HPA là hệ thống thần kinh nội tiết tham gia vào phản ứng của cơ thể chống lại các stress từ thể chất hoặc tâm lý. Trục HPA khởi xướng việc tăng tiết cortisol, có chức

năng huy động các nguồn lực và đáp ứng với stress. Trục HPA cũng tham gia vào các quá trình khác như đói, khát và cảm xúc...

Trong ĐTD type 2, cơ chế điều hòa ngược kiểm soát của trục HPA có thể bị suy giảm, dẫn đến mức cortisol tăng cao mạn tính (bệnh nhân ĐTD khó “tắt” phản ứng stress trong khi không bị stress). Cortisol có tác dụng phụ trong não, vùng đồi thị và thùy thái dương là đặc biệt nhạy cảm với các tác động của glucocorticoid. Những bệnh nhân ĐTD type 2 và rối loạn trục HPA cho thấy giảm trí nhớ xa liên quan đến teo hồi hải mã. Tương tự như vậy, cortisol lúc đói cao hơn ở những người lớn tuổi mắc bệnh ĐTD type 2 có liên quan đến suy giảm nhiều lĩnh vực chức năng thần kinh nhận thức khác nhau mà không chỉ riêng suy giảm trí nhớ.

1.1.3. Cơ chế bệnh sinh rối loạn thần kinh nhận thức ở bệnh nhân ĐTD type 2

Người ta không biết RLTKNT diễn ra từ khi nào trong quá trình phát triển bệnh ĐTD type 2. Theo Yaffle K và cộng sự (2004) và một số nghiên cứu khác đã chứng minh RLTKNT đã diễn ra từ những giai đoạn rất sớm khi bị rối loạn glucose đói và ở giai đoạn hội chứng chuyển hóa [171].



Sơ đồ 1.2. Tổng quan cơ chế bệnh sinh sự chết tế bào não [86]

Theo nghiên cứu của Hoogendijk, E.O (2016) cho thấy RLTKNT liên quan đến hội chứng chuyển hóa và gia tăng các phản ứng viêm, trong đó tăng glucose máu là yếu tố chính có liên quan đến HCCH và suy giảm thần kinh nhận thức [68], [178].

Kappelle L.J, (2016) và Bisseles G.J (2018) đã đưa ra thuật ngữ bệnh não đái tháo đường để hướng đến các đối tượng ĐTD bị RLTKNT, các tác giả đã đưa ra các cơ sở khoa học về cơ chế bệnh sinh RLTKNT và hình ảnh học sọ não ở bệnh nhân ĐTD [41], [79].

Có thể tóm tắt các cơ chế bệnh sinh quan trọng trong RLTKNT ở bệnh nhân ĐTD như sau: sự phá hủy cấu trúc tế bào thần kinh xảy ra qua 3 nhóm cơ chế (1): rối loạn chuyển hóa và đáp ứng viêm hệ thống, (2): cơ chế mạch máu làm giảm tưới máu mô, (3): cơ chế tổn thương cấu trúc tế bào thần kinh.

1.1.3.1. Cơ chế rối loạn chuyển hóa và đáp ứng viêm hệ thống

Tế bào thần kinh không dự trữ oxygen, nó được cung cấp năng lượng qua các hoạt động chuyển hóa mô xảy ra ngay trong tế bào thần kinh qua hệ thống ty thể tại nguyên sinh chất. Não chiếm 2% trọng lượng cơ thể người trưởng thành nhưng cần đến 15% năng lượng toàn bộ cơ thể hàng ngày cung cấp để hoạt động bình thường, nguồn năng lượng này nhiều hơn bất cứ cơ quan nào khác trong cơ thể kể cả cơ bắp. Quá trình tiêu thụ năng lượng cao nhất trong hoạt động tinh thần và kích thích giác quan kể cả khi giấc ngủ hoạt động cung cấp năng lượng vẫn tiếp diễn. Hầu hết năng lượng này dùng để duy trì trạng thái nghỉ của tế bào thần kinh và khôi phục lại nồng độ ion sau khi truyền qua synap [63].

(i). Tăng glucose máu và các sản phẩm đường hóa bậc cao

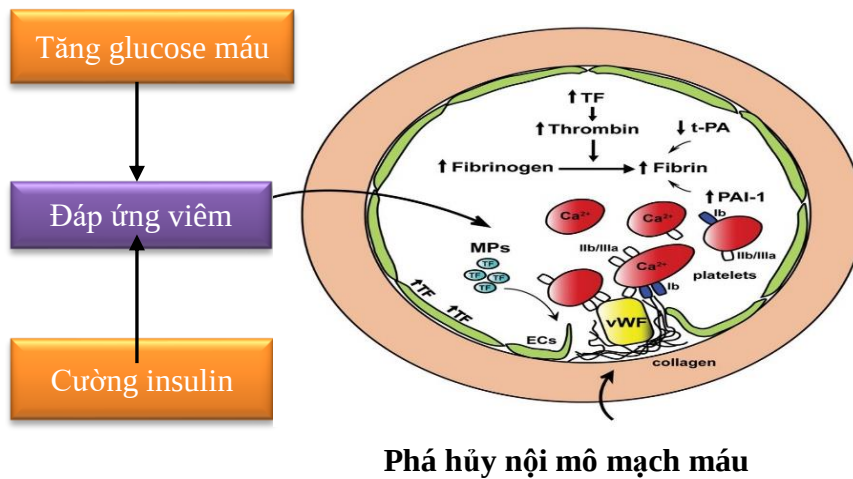
Tăng glucose máu làm gia tăng sản xuất các sản phẩm đường hóa bậc cao AGEs, các rối loạn qua con đường polyol, gia tăng hoạt hóa protein kinase C, PARP và chuyển hóa glucose theo con đường hexosamine ở bệnh nhân đái tháo đường đã đẩy nhanh tiến trình phá hủy cấu trúc tế bào, tăng tính thấm thành mạch, rối loạn chức năng nội mô mạch máu và tăng đông máu [11], [99].

Bình thường quá trình trao đổi chất và lão hóa tự nhiên sản xuất các sản phẩm đường hóa bậc cao (AGEs) từ protein chuyển hóa chậm. Các thụ thể của AGEs có nhiều tế bào trong cơ thể (nội mô mạch máu, gan, phổi, thận và mạch máu ngoại vi), AGEs kích hoạt đáp ứng viêm và tiết các cytokine như IL6, IL12, TNF α và gia tăng quá trình oxy hóa tại tế bào đích. Tăng glucose máu kéo dài trong bệnh ĐTĐ type 2 làm gia tăng sản xuất AGEs vượt quá mức bình thường và stress oxy hóa, giảm tín hiệu insulin tại tế bào thần kinh, gia tăng quá trình glycosylated các amyloid β và phosphoryl hóa protein tau, gây ngộ độc và phá hủy tế bào thần kinh và ảnh hưởng đến chức năng nhận thức [41], [62], [86], [148].

(ii). Đáp ứng viêm, stress oxy hóa và vai trò trí nhớ miễn dịch ở bệnh nhân ĐTĐ

Phản ứng viêm là một hiện tượng phổ biến mặc dù không phải duy nhất của sinh lý bệnh ĐTĐ type 2 và RLTKNT. Viêm cũng xảy ra trong bối cảnh của sự lão hóa tự nhiên, nhưng phản ứng này tăng lên được xem là nền tảng cho các bệnh thoái hóa mạn tính như bệnh Alzheimer và các loại RLTKNT khác, cũng như trong các bối cảnh như viêm khớp, đau xơ cơ, xơ vữa động mạch và đột quỵ. Các phản ứng từ các tế bào miễn dịch được kích hoạt sẽ giải phóng các cytokine tiền viêm như TNF- α , Interleukin-6. Đặc biệt các mô mỡ ở vùng bụng cũng tham gia vào đáp ứng viêm và tăng phóng thích các cytokine tiền viêm ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 [131].

Viêm được cho là đóng vai trò quan trọng trong RLTKNT thông qua các tác động trực tiếp vào tế bào não (cytokine có thể vượt qua hàng rào máu não) và/ hoặc đẩy nhanh các tổn thương lên hệ thống mạch máu như: rối loạn lớp nội mô mạch máu, gây tăng đông và cuối cùng là tắc nghẽn mạch máu do tình trạng co cứng mạch và tổn thương xơ vữa.. Ở bệnh nhân ĐTĐ type 2, có mối tương quan nghịch giữa nồng độ cao của các cytokine tiền viêm với mức điểm số thấp về nhận thức thần kinh; trong đó chức năng điều hành và trí nhớ bị ảnh hưởng nhiều nhất [41].



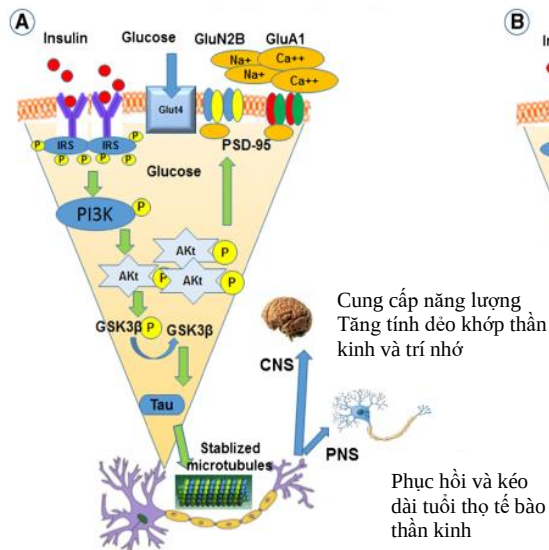
Hình 1.2. Tổn thương nội mạc mạch máu do quá trình viêm dưới tác động của tình trạng cường insulin và tăng glucose máu [41]

Quá trình viêm và stress oxy hóa không chỉ ảnh hưởng trực tiếp lên hệ thống thần kinh mà còn kích thích một chuỗi trí nhớ miễn dịch gây các phá hủy tế bào qua trung gian tế bào lympho TCD4 và tế bào diệt tự nhiên; hệ quả làm giảm thể tích đồi thị và tăng nguy cơ RLTKNT ở bệnh nhân ĐTĐ lớn tuổi, ngay cả khi nồng độ cytokine tiền viêm TNF- α thấp (vì tình trạng đa hình của gen TNF- α đã làm giảm nồng độ chất này) [41], [131].

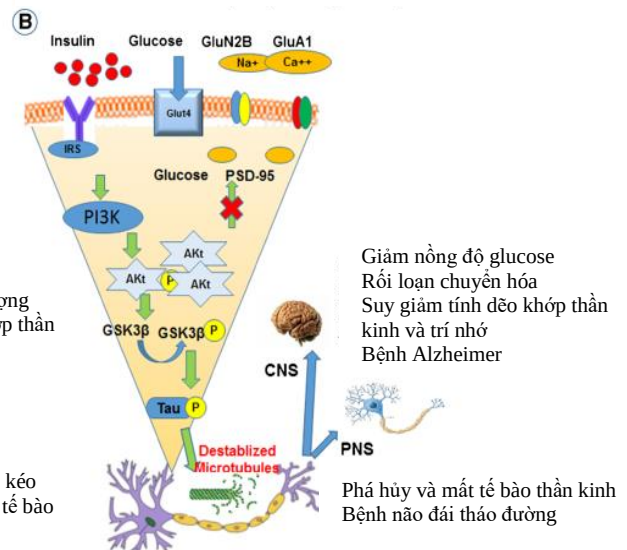
(iii). Cường insulin và rối loạn tín hiệu insulin trong nhu mô não

Thụ thể insulin có nhiều ở vùng não chiến lược về nhận thức (vùng đồi thị, hạch đáy, vỏ não, hạch hạnh nhân, hồi hải mã), và kích hoạt các con đường gia tăng tín hiệu insulin là cần thiết cho chức năng nhận thức não bộ. Bất thường tín hiệu insulin và giảm độ nhạy của thụ thể tiếp nhận insulin ở tế bào thần kinh đuôi gai trong bệnh Alzheimer ảnh hưởng rất nhiều đến trí nhớ và teo hồi hải mã, đã đưa đến giả thuyết rối loạn chức năng trao đổi chất ảnh hưởng đến chức năng của thụ thể insulin. Tín hiệu insulin giúp tăng cường trí nhớ và giúp cho các khớp nối thần kinh dẻo dai hơn ở hồi hải mã. Insulin cũng điều chỉnh nồng độ của một số chất dẫn truyền thần kinh có vai trò trong việc hình thành trí nhớ chẳng hạn như acetylcholin, norepinephrine và epinephrine và thúc đẩy sự tích tụ thụ thể GABA trên màng tế bào. Vì vậy, tín hiệu insulin có vai trò quan trọng trong duy trì chức năng thần kinh nhận thức, liên quan đến thụ thể tiếp nhận insulin hơn là nồng độ insulin máu. Do đó việc điều trị insulin không ngăn ngừa tiến trình suy giảm chức năng TKNT. Cụ thể hơn, sự hấp thu của insulin qua hàng rào máu não giảm trong khi đối mặt với insulin ở ngoại vi tăng là điều dễ nhận thấy ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. Điều này tạo ra một trạng thái giảm insulin não, mà kết quả của quá trình này làm giảm men phân hủy insulin và giảm men phân hủy amyloid- β . Tiến trình này kéo dài làm tích tụ amyloid- β trong não, góp phần lắng đọng và sự hình thành mảng bám amyloid- β . Giảm tín hiệu insulin não cũng ức chế các enzym tham gia trong chuỗi phosphoryl hóa protein tau, mà cuối cùng góp phần vào sự hình thành của các đám rối xơ hóa tế bào thần kinh [20],[30], [41],[131], [177].

Dẫn truyền tín hiệu insulin tại synap



Đề kháng insulin tại synap



Hình 1.3. Đề kháng insulin và suy giảm tín hiệu insulin tại màng synap [141]

Hình 1.3 cho thấy tín hiệu insulin ở tế bào thần kinh của người bình thường (A) và người ĐTĐ (B). Trong điều kiện sinh lý bình thường insulin liên kết với các thụ thể IRS tại các khớp thần kinh và kích hoạt quá trình phosphoryl hóa tế bào, từ đó kích hoạt phosphoinositide 3- kinase (PI3K), phosphoryl hóa GluTA1 và GluN2B tại các khớp synap thần kinh. Tình trạng đề kháng insulin làm giảm tín hiệu insulin nội bào do insulin không kết nối với các thụ thể tại màng sau synap. Điều này dẫn đến giảm quá trình phosphoryl hóa GluN2B và GluA1; hệ quả là làm giảm tính dẻo thần kinh và ảnh hưởng đến trí nhớ.

Tình trạng đề kháng insulin và giảm tín hiệu insulin dẫn đến giảm giải phóng glutamate ở hồi hải mã là cơ chế quan trọng trong bệnh sinh Alzheimer. Giảm hoạt động thụ thể insulin đã tạo nhiều sản phẩm như ceton gây ảnh hưởng đến quá trình lưu trữ và tiếp nhận thông tin tại hồi hải mã. Vì vậy, rối loạn nồng độ insulin não và giảm tín hiệu insulin não ở những người có bệnh ĐTĐ type 2 góp phần vào RLTKNT [116], [86], [177].

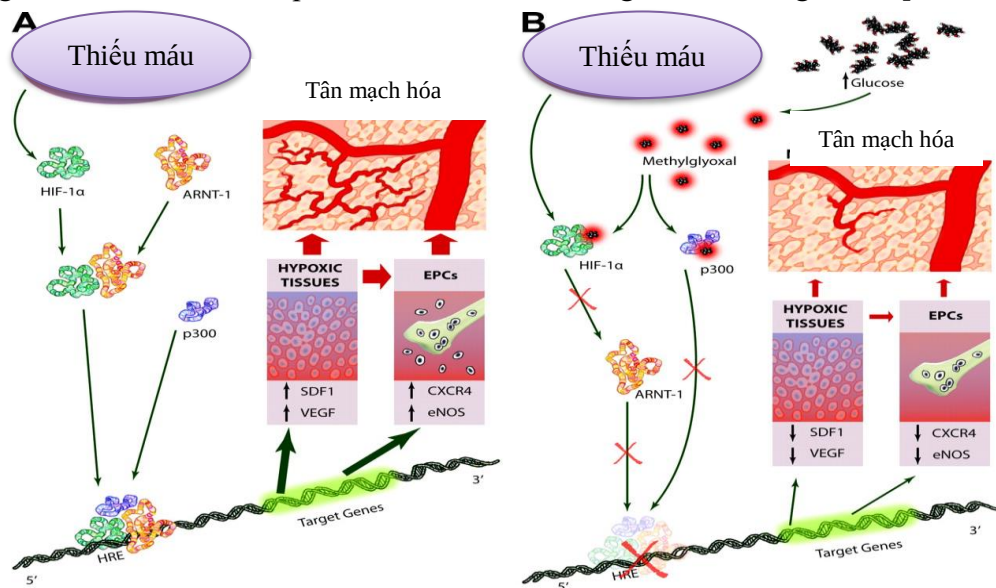
Cholerton Brenna (2016) và Manuel Rodriguez Perdigon (2016) cho thấy tình trạng đề kháng insulin đã thúc đẩy quá trình tạo các mảng bám amyloid β và tăng phosphoryl hóa protein tau có liên quan đến sự phát triển Alzheimer [46], [0].

Nghiên cứu Bell GA (2017) đã kích thích thụ thể insulin bằng cách tiêm trực tiếp insulin vào đồi thị đã cải thiện khả năng học tập của các con chuột bình thường. Mark DR (2009) nghiên cứu trên con chuột bị ĐTĐ thì hiệu quả kém hơn. RLTKNT không chỉ có mỗi cơ chế giảm tín hiệu dẫn truyền của insulin qua thụ thể. Biessels và cộng sự (2005) đã nghiên cứu cách điều trị tăng độ nhạy của thụ thể insulin tại não cho thấy nồng độ amyloid β và phosphoryl hóa protein tau cũng đã giảm ở các con chuột mắc bệnh Alzheimer [35].

Tóm lại, cường insulin, kháng insulin, suy giảm tín hiệu dẫn truyền của thụ thể insulin ở màng synap đã thúc đẩy RLTKNT đặc biệt là bệnh Alzheimer [41], [116], [178]. Hiện nay các sản phẩm như acid α lipoic có vai trò quan trọng trong việc điều trị đề kháng insulin và tăng axit béo, làm gia tăng thụ thể GluA1, GluN2B có ý nghĩa trong điều trị bệnh lý Alzheimer [0].

1.1.3.2. Cơ chế mạch máu và rối loạn tưới máu mô

Cơ chế mạch máu tham gia vào quá trình phá hủy tế bào thần kinh này được biết đến sau hàng loạt các rối loạn chuyển hóa ảnh hưởng đến bệnh lý mạch máu nhỏ, rối loạn nội mô mạch máu gây phá hủy cấu trúc mạch máu, rối loạn sự đàn hồi thành mạch và tình trạng co mạch hệ quả làm giảm sự lưu thông dòng tưới máu não. Tăng glucose máu gây giảm các chất giãn mạch nitric oxide (NO) và tăng các chất co mạch endothelin-1 làm giảm sự giãn nở của các mạch máu. Theo thời gian, hiện tượng này làm thay đổi cấu trúc trong thành mạch mà kết quả là sự hình thành mảng xơ vữa động mạch [62].



Hình 1.4. Sự khác nhau trong cơ chế tạo ra trường tái tưới máu mô não ở đối tượng đái tháo đường và người bình thường [62]

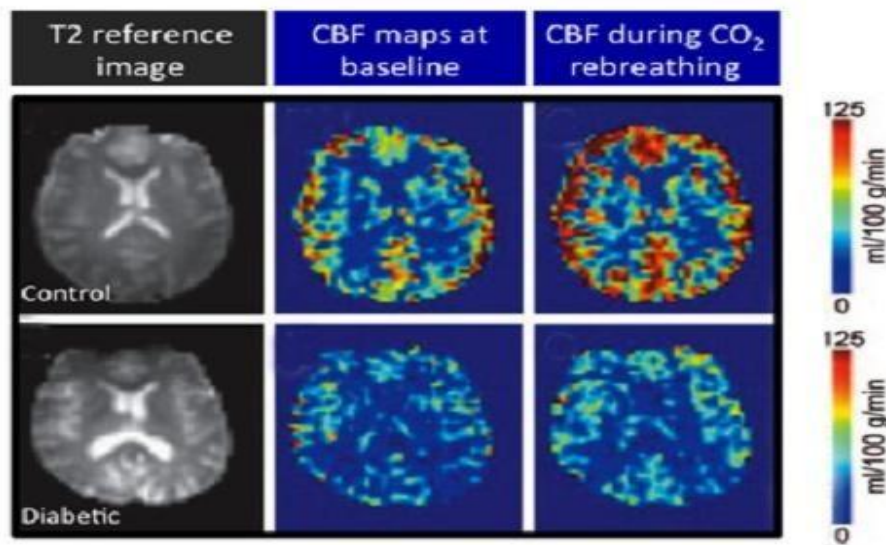
Theo Ferdinando Giacco (2010), ghi nhận vai trò của phân tử ARNT-1 và P300 như một coenzym trong quá trình kết hợp với tín hiệu HIF-1α khi có tình trạng thiếu máu mô xảy ra và kích hoạt chuỗi phản ứng của gen hoạt hóa phân tử EPCs có vai trò kích thích tạo ra trường tái tưới máu nuôi khi có sự tắc nghẽn xảy ra [62]. Tuy nhiên, chính nồng độ glucose máu tăng ở bệnh nhân ĐTĐ đã kích hoạt tạo ra các phân tử methylglyoxal ức chế hoạt động các coenzyme ARNT-1 và P300 và không kích thích được tùy xương giải phóng các yếu tố EPCs [40], [62].

Trong giai đoạn đầu của bệnh, tăng glucose máu kéo dài gây giảm nồng độ nitric oxide (NO), một chất giãn mạch phụ thuộc nội mô mạch máu và tăng nồng độ của endothelin-1 một chất gây co mạch. Điều này dẫn đến giảm khả năng giãn mạch máu để thích ứng với nhu cầu gia tăng lưu lượng máu cho não bộ. Trong giai đoạn sau của bệnh, với nồng độ các endothelin-1 tăng cao và giảm nồng độ NO mãn tính làm giảm độ đàn hồi mạch máu và thay đổi cấu trúc trong thành mạch mà kết quả là sự hình thành mảng xơ vữa động mạch.

Nghiên cứu khám nghiệm tử thi các bệnh nhân bị bệnh ĐTĐ type 1 hoặc type 2 phụ thuộc insulin đã cho thấy những thay đổi liên quan đến bệnh lý mạch máu não bao gồm thoái

hóa não lan tỏa, giả vôi hóa, hủy myelin lan tỏa của dây thần kinh sọ não, tủy sống và xơ hóa thần kinh. Dày lớp đáy mao mạch màng tế bào, các dấu hiệu của tổn thương vi mạch ĐTĐ cũng được tìm thấy trong não của bệnh nhân ĐTĐ.

Các tác giả cũng ghi nhận tỷ lệ tưới máu não giảm rõ rệt đo được khi sử dụng chất phóng xạ xenon và mức độ giảm tương quan với thời gian mắc bệnh ĐTĐ. Tỷ lệ tưới máu não ở những bệnh nhân mắc bệnh ĐTĐ cũng tương tự trong bệnh Alzheimer với RLTKNT [87]. Thật vậy, người lớn bị bệnh ĐTĐ cho thấy giảm lưu lượng máu não ở cả hai bán cầu, đặc biệt là ở các vùng trán và giảm sự giãn nở mạch máu sau các đáp ứng với các kích thích giãn mạch (như cho hít CO_2) [87] (Hình 1.5).



Copyright 2007 American Diabetes Association. From *Diabetes Care*®, Vol. 30, 2007;1193-1199.
Reprinted with permission from the American Diabetes Association.

Hình 1.5. *Mối liên quan giữa ĐTĐ type 2 với giảm lưu lượng máu não (CBF) khi nghỉ ngơi và sau khi gây kích thích giãn mạch bằng hít CO_2 [87]*

Việc giảm lưu lượng máu não, cùng với sự kích thích của các thụ thể thromboxane A_2 xảy ra trên bệnh nhân ĐTĐ, gây đáp ứng co mạch và làm tăng thiếu máu cục bộ trên não. Tác động song hành của thiếu máu cục bộ và tăng glucose máu có thể gây tổn thương cấu trúc não, gây tích lũy lactate, nhiễm toan, tình trạng này kéo dài sẽ ảnh hưởng ra nhiều khu vực kế cận trong nhu mô não [41].

Một cơ chế khác là sự tích lũy của glutamate trong sự kết hợp của tăng glucose máu và thiếu máu cục bộ. Glutamate là một amino acide kích thích chất dẫn truyền thần kinh đã được chứng minh là gây tổn thương tế bào thần kinh trong não [41].

Theo Jeremy J. Pruzin và cộng sự (2018), chứng minh ĐTĐ type 2 thường dẫn đến RLTKNT mạch máu và Alzheimer do tổn thương teo não và vi mạch máu não: thoái hóa chất trắng, nhồi máu não đa ổ, nhồi máu não vùng chiến lược... sự hình thành mảng bám amyloid β và các chuỗi protein tau trong tế bào sợi trục dưới tác động của các rối loạn chuyển hóa glucose, đề kháng insulin, gia tăng cytokin tiền viêm và stress oxy hóa gây phá hủy hàng rào máu não và thoái hóa tế bào thần kinh [116].

1.1.3.3. Cơ chế tổn thương cấu trúc tế bào thần kinh

Cơ chế tổn thương cấu trúc tế bào thần kinh cũng được biết đến qua các thay đổi như thiếu oxy mô não, hoại tử tế bào thần kinh và chết tế bào theo chương trình tác động trực tiếp làm hủy tế bào thần kinh.

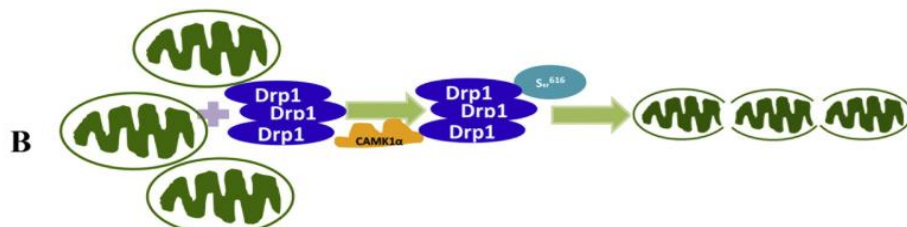
Quá trình phân hủy ATP trong não là nguồn cung cấp năng lượng quan trọng cho tế bào thần kinh và tế bào đệm thần kinh. Do đó bộ não như một pin hoá học của ATP phải được sạc lại liên tục. Não không có kho dự trữ năng lượng trừ tế bào hình sao có lượng nhỏ glycogen, không có nguồn năng lượng dự phòng như creatine phosphat. Phần lớn ATP được cung cấp nhờ quá trình phosphoryl hóa glucose qua các kênh vận chuyển nằm ở chân tế bào hình sao quanh mạng lưới mao mạch não. Axit béo cũng tham gia vào quá trình chuyển hóa tạo ra cetone cung cấp năng lượng cho tế bào. Quá trình chuyển hóa kỵ khí glycolysis của glycogen cũng cung cấp năng lượng cho tế bào não nhưng không đáng kể.

(i) *Rối loạn chức năng ty thể ở tế bào thần kinh:*

Ty thể trong tế bào thần kinh tạo thành một mạng lưới hoạt động diễn ra thường xuyên quá trình phân chia và tổng hợp để cung cấp năng lượng cho các hoạt động tế bào thần kinh. Sự hoạt động của ty thể liên quan đến nguyên phân và giảm phân có sự tham gia của một số protein trong đó có phân tử Drp1.



Phosphoryl hóa phân tử Drp1 vị trí 637 ức chế phân mảnh ty thể



Phosphoryl hóa phân tử Drp1 vị trí 616 gia tăng phân mảnh ty thể

Hình 1.6. Vai trò protein Drp1 và GSK3 β trong bệnh lý Alzheimer [173]

Rối loạn hoạt động phân tử Drp1 có liên quan trực tiếp đến bệnh lý ty thể. Sự phosphoryl hóa Drp1 gây ra bởi GK3 β và ức chế sự phân chia ty thể, gây ra sự chết do theo chương trình trong bệnh lý Alzheimer [173].

Các nghiên cứu gần đây cũng đã chứng minh được vai trò của các chất ức chế GSK3 β trong điều trị bệnh lý Alzheimer có liên quan đến vai trò hai phân tử microARN 30 và microARN 499 trong việc duy trì hoạt động tế bào thần kinh. Tác động trực tiếp của hai phân tử này lên quá trình phosphoryl hóa Drp1 và từ đó ngăn chặn được phân mảnh ty thể, cung cấp đầy đủ năng lượng cho tế bào thần kinh hoạt động. Tuy nhiên, nếu quá trình stress oxy hóa tiếp tục diễn ra thì con đường chuyển hóa này vẫn bị ức chế khiến tế bào thần kinh hình sao và sợi trục bị phá vỡ do thiếu năng lượng [156], [170].

Yan và cộng sự (2015) đã nghiên cứu vai trò GSK3 β trong quá trình phosphoryl hóa Drp1 làm tăng quá trình phân mảnh ty thể và gia tăng mảng bám các chuỗi amyloid β . Phân tử TAT-Drp1-SpS có vai trò ức chế hoạt động của phân tử GSK3 β và do đó có tác dụng điều trị bệnh Alzheimer [41], [156], [173].

(ii) Rối loạn chuyển hóa glutamate:

Cơ chế bệnh sinh qua các rối loạn chuyển hóa glutamate, sự hình thành mảng bám amyloid β , rối loạn hoạt động thụ thể bề mặt các cúc synap thần kinh là NMDARs và AMPARs cũng như rối loạn chuyển hóa qua các kênh Ca⁺⁺ chất truyền tin thứ hai tại lưới nội bào và gia tăng quá trình phosphoryl hóa GSK3 β . Tất cả các quá trình này được hoạt hóa bởi quá trình viêm và stress oxy hóa. Hệ quả là các tế bào hình sao và các tế bào sợi trục bị thay đổi cấu trúc và chết tế bào theo chương trình, ảnh hưởng đến chức năng thần kinh nhận thức [45]. Chính sự tham gia của phân tử NLRP3 đã kích hoạt quá trình viêm trong bệnh lý Alzheimer, Parkinson và RLTKNT khác, sau khi ghi nhận sự tồn tại phân tử này rất nhiều trong tế bào thần kinh tại đồi thị [156], [170], [172]. Tiến trình thoái hóa não được chặn đứng qua một thử nghiệm thành công ở động vật thí nghiệm bởi phân tử MCC950, một phân tử ức chế hoạt động NLRP3 [156], [170], [173].

1.1.4. Hạ glucose máu

Hạ glucose máu từ vừa đến nặng có liên quan đến rối loạn thần kinh nhận thức trên bệnh ĐTĐ. Nguyên nhân của hạ glucose máu phụ thuộc vào việc tiêm insulin tích cực hoặc chế độ dinh dưỡng không đảm bảo, người cao tuổi mắc nhiều bệnh lý nội khoa kèm theo. Trong giai đoạn hạ glucose máu cấp tính, người ta đã chứng minh rằng trí nhớ tức thời, trí nhớ làm việc, trí nhớ xa, thị giác không gian, rối loạn thần kinh nhận thức toàn bộ đều giảm sút. Hạ glucose máu lặp đi lặp lại đều gây những tổn thương não không hồi phục ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 [120], [171].

Gần đây hơn, qua nghiên cứu DCCT theo dõi trong 18 năm cho thấy không có mối liên hệ giữa nhiều đợt hạ glucose máu nghiêm trọng và rối loạn chức năng nhận thức ở bệnh nhân ĐTĐ type 1 [84]. Kết quả này có vẻ như đi ngược với nhận định của các tác giả khác nghiên cứu trên đối tượng ĐTĐ type 2 hoặc đối tượng lớn tuổi [180]. Điều này chứng minh tính dẻo tế bào thần kinh ở những người trẻ tuổi khác với người lớn tuổi mắc bệnh đái tháo đường.

1.1.5. Sự tác động gộp nhiều cơ chế bệnh sinh

Các yếu tố nguy cơ như tuổi cao là một yếu tố quan trọng làm dễ tổn thương não hơn so với các yếu tố khác. Bên cạnh đó, các yếu tố như kiểm soát glucose máu kém, THA, rối loạn lipid máu, béo phì, tình trạng đề kháng insulin, suy giảm tín hiệu insulin, hay sự tạo thành các sản phẩm đường hóa bậc cao, các phản ứng viêm và stress oxy hóa góp phần tác động rất lớn đến RLTKNT ở bệnh nhân ĐTĐ.

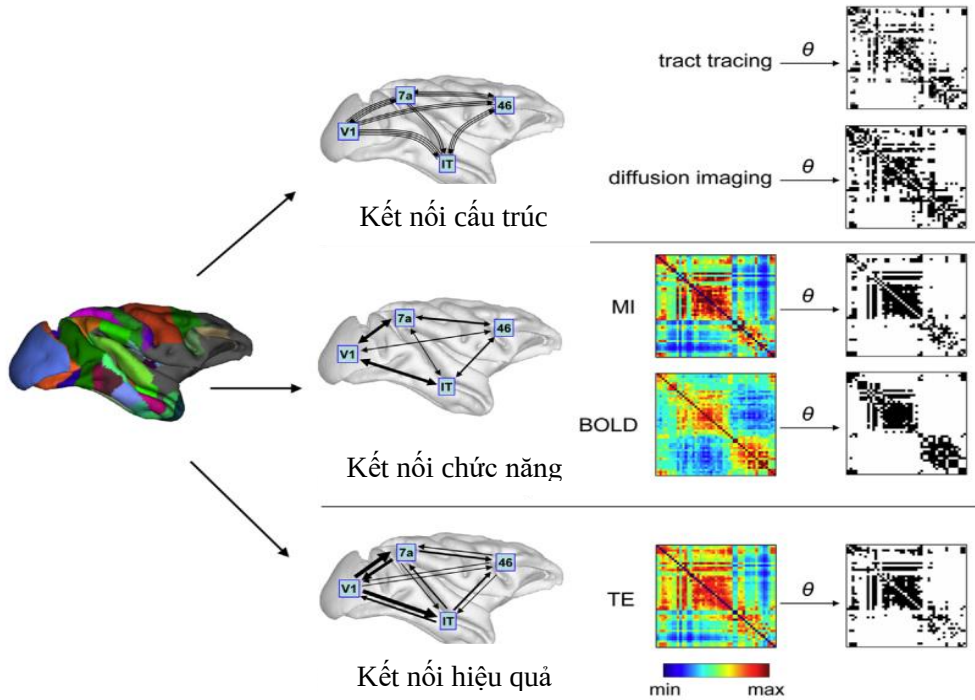
Trên thực tế các cơ chế bệnh sinh liên kết với nhau theo nhiều hướng phức tạp dẫn đến các thay đổi cấu trúc và chức năng mạch máu, rối loạn trao đổi chất và tổn thương tế

bào thần kinh trong ĐTD type 2. Như vậy, với ba cơ chế tuy khác nhau nhưng có tác động cộng gộp và đẩy nhanh các tiến trình phá hủy cấu trúc tế bào thần kinh dẫn đến bệnh Alzheimer và SSTT mạch máu phát triển. Sự chết tế bào theo chương trình có thể là dấu chấm hết cho sự phục hồi tế bào não khi quá trình thoái hóa bắt đầu lan rộng [28], [41], [51], [116], [178].

1.2. ĐẠI CƯƠNG VỀ RỐI LOẠN THẦN KINH NHẬN THỨC

1.2.1. Cơ cấu và chức năng các vùng não bộ

Liên kết vùng (Brain connectome): là bản đồ tổng thể về các liên kết thần kinh bên trong não. Nó có thể nằm ở mức độ vi mô với một bức tranh chi tiết về các tế bào thần kinh và các khớp thần kinh; hoặc có thể nằm ở mức độ vĩ mô với tất cả các liên kết về cấu trúc và chức năng của kiến trúc vùng vỏ (cortical) và dưới vỏ (subcortical) trong não.



Sơ đồ 1.3. Sơ đồ biểu hiện liên kết cấu trúc, chức năng và hiệu quả các vùng não [143]

Sơ đồ bên phải biểu hiện bằng màu và hình ảnh trắng đen thể hiện kết nối chức năng (quan hệ tuyến tính giữa các vùng não) và kết nối hiệu quả (ảnh hưởng trực tiếp giữa các vùng não) [143]

Đại não: là thành phần chính của não, gồm hai phần chính là bán cầu não phải và trái, chúng được ngăn cách bởi khe não dọc. Lớp bề mặt ngoài của não được gọi là vỏ não. Vỏ não có màu nâu xám gọi là “chất xám”. Bên dưới vỏ não hay bề mặt não bộ, các sợi liên kết neuron thần kinh với nhau tạo nên vùng màu trắng, gọi là chất trắng. Một số rãnh lớn trên vỏ não chia não thành các thùy, người ta chia mỗi bán cầu đại não thành 4 thùy chính là: thùy trán, thùy thái dương, thùy đỉnh, thùy chẩm. Bên trong đại não là hệ thống các khoang chứa dịch gọi là não thất. Có 4 não thất, các não thất này kết nối với nhau bởi các lỗ và ống thông.

Đại não dày 2-3mm gồm 6 lớp cấu tạo chủ yếu bởi các tế bào hình tháp chiếm 40% khối lượng não bộ. Đại não là trung tâm phản xạ có điều kiện điều khiển mọi hoạt động cơ

bản của các cơ quan vận động và các hoạt động phức tạp như vùng hiểu tiếng nói và chữ viết ..., là trung tâm thần kinh trung ương với các hoạt động thần kinh cao cấp có chức năng đặc biệt như tư duy, tình cảm ...

Các nhà khoa học đã “vẽ bản đồ” đại não bằng cách nhận dạng những vùng có mối liên kết chặt chẽ với các chức năng đã được xác định. Chức năng của đại não được khảo sát theo các vùng não được phân chia. Dựa theo chức năng, cấu trúc và cách sắp xếp của các tế bào thần kinh, đại não được chia thành 4 vùng thùy chính và có chức năng như sau:

- + Thùy trán (frontal lobe) (Bao gồm thùy trán và thùy trước trán): Thùy trán chịu trách nhiệm cho các chức năng như lời nói, trí tuệ, hành vi, kỹ năng vận động. Vỏ não trán trước đóng vai trò quan trọng về trí nhớ, sự thông minh, khả năng tập trung, tính cách. Tham gia những chức năng “nâng cao” những đặc trưng phức tạp, tinh tế của con người như tính toán, lập kế hoạch, tưởng tượng, giải quyết các vấn đề khó khăn và những tình huống xã hội.

- + Thùy đỉnh (parietal lobe): phân tích đồng thời các tín hiệu nhận được từ các vùng khác nhau của não, từ đó tổng hợp đưa ra các thông tin, cảm nhận, ý nghĩa mới của sự vật, xử lý xúc giác và điều khiển sự chuyển động.

- + Thùy thái dương (temporal lobe): có chức năng xử lý thông tin liên quan đến thính giác và ngôn ngữ. Tham gia vào bộ nhớ thị giác, giúp nhận biết sự vật, khuôn mặt, tham gia vào bộ nhớ ngôn ngữ, phân tích cảm xúc và phản ứng của người khác. Từ điển ngữ nghĩa của con người xem như được đặt tại đây.

- + Thùy chẩm (occipital lobe): xử lý thông tin liên quan đến thị giác.

- + Hệ viền liên quan đến cảm xúc. Trong hệ thống này có vùng hạ đồi, một phần của vùng đồi thị, hạnh nhân liên quan hành vi cảm xúc và hồi hải mã liên quan đến khả năng ghi nhớ thông tin [8], [31], [143]

1.2.2. Định nghĩa và phân loại rối loạn thần kinh nhận thức

Rối loạn thần kinh nhận thức là tình trạng đặc trưng suy giảm nhận thức mắc phải ở một hay nhiều lĩnh vực chức năng nhận thức bao gồm: chức năng điều hành, thị giác không gian, học tập- trí nhớ, tốc độ xử lý thông tin, ngôn ngữ và nhận thức xã hội [119], [163].

Cẩm nang chẩn đoán và thống kê các rối loạn tâm thần DSM- (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) được Hội Tâm thần học Hoa Kỳ (APA) đưa ra lần đầu tiên năm 1952. Qua nhiều năm, các cẩm nang DSM II 1968, DSM III 1980, DMS IV 1994, DSM IV-R 2000 và DSM 5 2013 ra đời với nhiều tiến bộ và các tiêu chuẩn trắc nghiệm tâm lý thần kinh dùng để đánh giá suy giảm nhận thức hành vi và các tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh được xây dựng một cách cụ thể để ứng dụng vào thực tế lâm sàng. DSM 5 được xem là tiêu chuẩn vàng vững chắc cho các nghiên cứu và thực hành lâm sàng.

Theo phân loại DSM 5, RLTKNT phân làm RLTKNT nhẹ, RLTKNT điển hình và mê sảng. Trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ tập trung nghiên cứu về RLTKNT nhẹ và điển hình, phân loại này tùy vào mức độ nghiêm trọng của bệnh, ví dụ một người có thể mắc RLTKNT nhẹ hoặc điển hình do Alzheimer.

RLTKNT nhẹ (mild neurocognitive disorder): tương ứng với suy giảm nhận thức nhẹ (MCI: Mild cognitive impairment) là tình trạng suy giảm một hay nhiều lĩnh vực nhận thức (sự tập trung chú ý, chức năng điều hành, học tập và trí nhớ, chức năng ngôn ngữ, thị giác không gian và nhận thức xã hội) nhưng không ảnh hưởng đến tính độc lập trong hoạt động sống hàng ngày.

RLTKNT điển hình (major neurocognitive disorder): tương ứng với khái niệm sa sút trí tuệ (dementia), là tình trạng suy giảm một hay nhiều lĩnh vực nhận thức (sự tập trung chú ý, chức năng điều hành, học tập và trí nhớ, chức năng ngôn ngữ, thị giác không gian và nhận thức xã hội) và ảnh hưởng đến tính độc lập trong các hoạt động sống hàng ngày. Bao gồm các thể: bệnh Alzheimer, sa sút trí tuệ mạch máu, bệnh Parkinson, Creutzfeldt-Jakob, sa sút trí tuệ thể trán- thái dương, sa sút trí tuệ thể Lewy, sa sút trí tuệ hỗn hợp...

Trong thực hành lâm sàng các khái niệm “sa sút trí tuệ” và “suy giảm nhận thức nhẹ” vẫn dùng cho các giai đoạn bệnh lý suy giảm nhận thức trong các hướng dẫn chẩn đoán và điều trị, tuy nhiên sa sút trí tuệ thường sử dụng cho các rối loạn thần kinh nhận thức ở người lớn tuổi, còn những rối loạn thần kinh nhận thức do chấn thương hay do lạm dụng chất gây nghiện ở người trẻ tuổi thì ít được sử dụng [7], [14], [119].

Trong nội dung luận án này chúng tôi sử dụng thuật ngữ “RLTKNT nhẹ” và “RLTKNT điển hình” theo phân loại DSM 5 [119].

1.2.3. Dịch tễ học

Năm 2017 theo thống kê ghi nhận khoảng 50 triệu người người mắc RLTKNT và gần 10 triệu trường hợp phát hiện mới mỗi năm, cứ mỗi 3 giây trên thế giới ghi nhận có một trường hợp mắc bệnh. Số lượng này tăng lên gấp đôi mỗi 20 năm và dự kiến có khoảng 131 triệu người vào năm 2050 [9], [163]. Tình trạng RLTKNT thường tập trung vào các quốc gia đang phát triển, 58% người mắc RLTKNT đang sống ở quốc gia có thu nhập thấp đến trung bình, đến năm 2050 con số này sẽ tăng lên 68%. Tiêu tốn cho chăm sóc y tế lên đến hàng trăm tỷ đô la mỗi năm [124], [162].

Ở Việt Nam, năm 2001 Viện Sức khỏe Tâm thần Quốc gia nghiên cứu ở Thái Nguyên cho biết tỷ lệ hiện mắc sa sút trí tuệ là 7,9%. Năm 2005, Phạm Thắng và cộng sự thấy ở Ba Vì thuộc Hà Tây (cũ), tỷ lệ hiện mắc suy giảm nhận thức nhẹ là 1,4% và sa sút trí tuệ là 4,63% [3], [9].

Theo điều tra dân số năm 2017, nước ta đã có 95,57 triệu người, tuổi thọ trung bình của Việt Nam đã tăng từ 68,6 tuổi năm 1999 lên tới 73,2 tuổi năm 2014, và dự báo sẽ lên 78 tuổi vào năm 2030. Tính đến hết năm 2017, cả nước có 11 triệu người trên 60 tuổi chiếm khoảng 11,95% dân số, trong đó có khoảng gần 2 triệu người từ 80 tuổi trở lên [6], [7]. Gần đây nhiều nghiên cứu cho thấy RLTKNT xuất hiện rất sớm trước 65 tuổi. Đã có nhiều bằng chứng khoa học cho thấy ĐTD làm gia tăng tỷ lệ RLTKNT mạch máu và bệnh Alzheimer [41], [116], [178].

1.2.4. Các thang trắc nghiệm đánh giá chức năng thần kinh nhận thức

Theo Lindsay A. Zilliox và cộng sự (2016), bài kiểm tra tâm thần kinh MMSE và MoCA là hai thang điểm có giá trị trong lâm sàng để tầm soát RLTKNT ở bệnh nhân ĐTD [178]. Để đơn giản hơn trong thực hành đánh giá thần kinh nhận thức đã có rất nhiều thang điểm lượng hóa chức năng nhận thức được ứng dụng khá phổ biến. Trong phạm vi luận án chúng tôi điểm qua các thang điểm được chấp nhận dịch sang tiếng Việt và được thực hành nghiên cứu trên lâm sàng tại Việt Nam.

1.2.4.1. Thang đánh giá trạng thái tâm thần tối thiểu của Folstein (*Mini-Mental State Examination: MMSE*)

Lịch sử: Thang được Folstein xây dựng năm 1975, nhằm đánh giá chức năng nhận thức thông thường, được sử dụng khi thăm khám lâm sàng, nhất là các đối tượng suy giảm nhận thức, lú lẫn. Thang đánh giá trạng thái tâm thần tối thiểu của Folstein có giá trị như một trắc nghiệm để tầm soát và lượng giá tình trạng suy giảm nhận thức, tập trung chủ yếu trên các chức năng chú ý, trí nhớ ngắn hạn, dài hạn và khả năng định hướng [60].

Nghiên cứu thực nghiệm: Thang điểm MMSE có nhiều nghiên cứu ứng dụng cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu cao, có giá trị hỗ trợ chẩn đoán rối loạn thần kinh nhận thức. Tại Việt Nam, thang điểm MMSE đã được sử dụng rộng rãi trong lâm sàng thần kinh và tâm thần [14].

Cấu trúc thang: Thang điểm MMSE được xây dựng nhằm đánh giá chức năng chú ý, định hướng, trí nhớ... được cấu trúc bởi bộ câu hỏi ngôn ngữ, số và hình ảnh, gồm ba phần:

Phần 1 (định hướng, trí nhớ, chú ý): định hướng không gian, thời gian có 10 câu hỏi. Trí nhớ tức thì, nhắc lại ba từ được nghe. Chú ý và khả năng tính nhẩm: 100 trừ 7, làm năm lần. Trí nhớ gần, nhắc lại ba từ mà bệnh nhân đã nghe khi kiểm tra trí nhớ tức thì (sau ít nhất ba phút).

Phần 2 (khả năng ngôn ngữ): có tám câu hỏi: hai câu hỏi về gọi tên đồ vật; một câu hỏi yêu cầu nhắc lại một câu; một câu hỏi gồm ba yêu cầu: cầm tờ giấy, gấp và vứt xuống đất (hiểu ngôn ngữ nói); một câu yêu cầu bệnh nhân đọc và làm theo nội dung trong tờ giấy (hiểu ngôn ngữ đọc); một câu yêu cầu bệnh nhân viết một câu hoàn chỉnh (khả năng ngôn ngữ viết).

Phần 3: yêu cầu sao lại hình vẽ.

Nhận xét chung về thang điểm MMSE: Thang đánh giá trạng thái tâm thần tối thiểu của Folstein được áp dụng đánh giá chức năng nhận thức rộng rãi trên lâm sàng đặc biệt với các bệnh và rối loạn có suy giảm nhận thức.

Ưu điểm: dễ làm, thời gian tiến hành ngắn khoảng 5 đến 10 phút, người tiến hành có thể là người làm chuyên khoa tâm lý, tâm thần hoặc không chuyên khoa sâu.

Hạn chế: thang đánh giá trạng thái tâm thần tối thiểu của Folstein không cho phép phân biệt các bệnh lý cũng như không cho phép phân biệt nguyên nhân và đánh giá chưa sâu từng chức năng nhận thức.

1.2.4.2. Thang đánh giá nhận thức Montreal (MoCA: Montreal Cognitive Assessment)

Lịch sử: Thang điểm MoCA được Ziad Nasreddine biên soạn từ 1999-2000 ở Montreal, Quebec; đây là thang điểm dùng để đánh giá suy giảm nhận thức được áp dụng rộng rãi trên nhiều quốc gia. MoCA đã được ứng dụng và triển khai nghiên cứu trên 200 quốc gia, vùng lãnh thổ và tại các trung tâm nghiên cứu lớn, các phiên bản được dịch ra tùy thuộc vào nét văn hóa, nền giáo dục khác nhau mà thay đổi việc gọi tên các con vật sao cho phù hợp. Đến nay, phiên bản đã dịch ra nhiều thứ tiếng trong đó có phiên bản tiếng Việt và tại Việt Nam qua các nghiên cứu gần đây đã ứng dụng khá nhiều [176].

Nghiên cứu thực nghiệm: Nhiều nghiên cứu lâm sàng ứng dụng thang điểm MoCA trong tầm soát và đánh giá RLTKNT trên thế giới và tại Việt Nam. Năm 2005, chính tác giả Nasreddine thực hiện nghiên cứu tầm soát suy giảm nhận thức nhẹ (MCI) và Alzheimer giai đoạn sớm và ghi nhận thang điểm MoCA có độ nhạy cao hơn MMSE.

Một số nghiên cứu ứng dụng và so sánh hai thang điểm MoCA và MMSE trong đánh giá suy giảm thần kinh nhận thức, ghi nhận thang điểm MoCA có độ nhạy và đánh giá tốt hơn các lĩnh vực chức năng nhận thức so với thang điểm MMSE. Hội đột quỵ và Bộ y tế Canada khuyến cáo sử dụng thang điểm MoCA trong đánh giá sa sút trí tuệ mạch máu. Gần đây thang điểm MoCA được ứng dụng rộng rãi trong đánh giá nhiều chức năng thần kinh nhận thức như bệnh Parkinson, Huntington, xơ cứng rải rác, sa sút trí tuệ mạch máu [7], [178].

1.2.5. Các trắc nghiệm đánh giá chức năng nhận thức đặc hiệu

1.2.5.1. Sự tập trung chú ý: Chú ý (attention) là khả năng hướng hoạt động nhận thức vào một việc nào đó mà không bị sao nhãng; tập trung (concentration) là khả năng duy trì sự chú ý trong một khoảng thời gian. Đánh giá sự chú ý rất quan trọng để phân tích các lĩnh vực nhận thức khác vì nếu bệnh nhân không chú ý sẽ ảnh hưởng đến việc nhận định các chức năng nhận thức khác, đặc biệt là trí nhớ và chức năng điều hành. Để đánh giá sự chú ý (simply memory) có thể sử dụng các trắc nghiệm như trắc nghiệm đọc xuôi dãy số (digit span forward) hoặc đọc ngược dãy số (digit span backward). Để đánh giá sự chú ý phức tạp (complex attention) có thể sử dụng các trắc nghiệm như nối điểm phần B (trail making test B) và trắc nghiệm gạch bỏ chữ (letter cancellation) [7].

1.2.5.2. Trí nhớ: Trí nhớ tức thì hay trí nhớ làm việc (working memory) được đánh giá bằng các trắc nghiệm đánh giá sự chú ý. Trí nhớ gần (recent memory) liên quan đến khả năng học thông tin mới. Để đánh giá trí nhớ gần, có thể sử dụng (1) các trắc nghiệm nhớ lời (verbal memory) như nhớ danh sách từ (word list recall), hoặc nhớ câu truyện (story recall); và (2) nhớ hình (visual memory) như trắc nghiệm nhớ hình ảnh. Trí nhớ xa (remote memory) đánh giá bằng cá yêu cầu bệnh nhân nói về các sự kiện lớn hoặc tên những nhân vật nổi tiếng.

1.2.5.3. Ngôn ngữ: Ngay trong quá trình hỏi bệnh đã có thể đánh giá sơ bộ chức năng ngôn ngữ của bệnh nhân. Các trắc nghiệm thường dùng để đánh giá ngôn ngữ là trắc nghiệm định danh của Boston sửa đổi (modified Boston naming), hoặc trắc nghiệm nói lưu loát từ (verbal fluency).

1.2.5.4. Nhận biết hình ảnh trong không gian (visuospatial function): Để đánh giá chức năng này, có thể yêu cầu bệnh nhân vẽ lại những hình mẫu như hình lập phương, hình hai đa giác lồng vào nhau... hay làm trắc nghiệm vẽ đồng hồ (clock drawing test).

1.2.5.5. Chức năng điều hành (executive function): Có thể được đánh giá bằng trắc nghiệm đánh giá thùy trán (frontal assesment battery)

1.2.6. Các phương pháp chẩn đoán nguyên nhân rối loạn thần kinh nhận thức

Một số cận lâm sàng nhất định cần thiết được thực hiện thường quy ở bệnh nhân nghi ngờ RLTKNT được đồng thuận khuyến cáo. Chưa có bằng chứng việc áp dụng thường quy để đánh giá bệnh nhân có RLTKNT.

Các cận lâm sàng chẩn đoán và đánh giá RLTKNT gồm: xét nghiệm máu và các xét nghiệm khác, hình ảnh học cấu trúc não, hình ảnh học chức năng não, điện não, khảo sát gen và sinh thiết não. Khuyến cáo ghi rõ các khảo sát chuyên sâu bao gồm: hình ảnh học, dịch não tủy, điện não, khảo sát gen, sinh thiết não được thực hiện nhằm chẩn đoán thể RLTKNT và nên được đánh giá bởi chuyên gia [7],[169].

1.2.6.1. Các xét nghiệm máu

Các xét nghiệm thường quy cho tất cả các trường hợp nghi ngờ RLTKNT bao gồm công thức máu toàn bộ, tốc độ lắng máu hoặc C-reactive protein (CRP), chức năng thận và điện giải, calcium huyết thanh, glucose máu, các xét nghiệm chức năng gan, các xét nghiệm chức năng tuyến giáp và nồng độ vitamin B12, folate. Bất thường nồng độ vitamin B12 và chức năng tuyến giáp thường được xem là bệnh đi kèm vì có thể ảnh hưởng đến chức năng nhận thức.

Các dấu ấn sinh học khác giúp hỗ trợ chẩn đoán RLTKNT gồm xét nghiệm gen apolipoprotein- E ϵ 4, nồng độ protein tau và β - amyloid trong dịch não tủy đối với bệnh Alzheimer. Các xét nghiệm này không được thực hiện thường quy mà được chỉ định tùy từng trường hợp cụ thể.

1.2.6.2. Khảo sát dịch não tủy

Mục tiêu của khảo sát dịch não tủy là giúp chẩn đoán sớm và hỗ trợ chẩn đoán trong trường hợp chẩn đoán không rõ ràng. Khuyến cáo đề nghị không nên khảo sát dịch não tủy một cách thường quy để chẩn đoán RLTKNT. Hầu hết các nghiên cứu trên các dấu ấn sinh học dịch não tủy gồm định lượng protein tau, tau phosphoryl hóa và beta-amyloid 1-42. Trong bệnh Alzheimer thường giảm nồng độ amyloid β -42 và protein tau toàn phần hoặc phospho-tau trong dịch não tủy với độ nhạy và độ đặc hiệu cao (bằng chứng IIB). Kết hợp amyloid β -42 và protein tau toàn phần trong chẩn đoán sẽ cho độ nhạy 85- 94% và đặc hiệu 83 -100% cao hơn.

1.2.6.3. Điện não

Điện não được nghiên cứu nhằm đánh giá khả năng chẩn đoán phân biệt bệnh Alzheimer với lão hóa bình thường và chẩn đoán phân biệt với các thể RLTKNT khác. Điện não lúc nghỉ thường bất thường lan tỏa và không đặc trưng ở bệnh nhân RLTKNT. Trong các nghiên cứu khác nhau, điện não không giúp chẩn đoán phân biệt bệnh Alzheimer với lão hóa bình thường [7].

1.2.6.4. Khảo sát gene

Khuyến cáo đề nghị: không nên khảo sát gen thường quy khi đánh giá bệnh nhân RLTKNT (GPP), không khuyến cáo khảo sát gene ApoE thường quy để chẩn đoán RLTKNT và để đánh giá nguy cơ tiến triển ở người suy giảm nhận thức nhẹ (IIB). Đối với bệnh Alzheimer: các đột biến gen amyloid precursor protein (APP), Presenilin 1 (PS1), presenilin 2 (PS2) chiếm 50% các trường hợp bệnh Alzheimer khởi phát sớm có tính gia đình.

Apolipoprotein E là một lipoprotein trong não có vai trò sửa chữa bao thần kinh. Có 3 kiểu gen thường gặp mã hóa cho Apolipoprotein E là ApoE ϵ 2 ApoE ϵ 3 ApoE ϵ 4. Allel ApoE ϵ 4 là yếu tố nguy cơ của bệnh Alzheimer khởi phát muộn, nhưng nó không phải là điều kiện cần và đủ để gây bệnh. Kiểu gen APOE không có độ nhạy hoặc độ đặc hiệu cao khi được sử dụng như là test chẩn đoán duy nhất bệnh Alzheimer [7], [41].

1.2.6.5. Sinh thiết não

Trong một số trường hợp chọn lọc đặc biệt, sinh thiết não (thường võ não thùy trán không ưu thế) có thể xem xét là cần thiết khi nghi ngờ RLTKNT do tình trạng viêm, nhiễm trùng, chuyển hóa có thể điều trị được nhưng không thể chẩn đoán bằng các phương tiện khác. Một nghiên cứu hồi cứu sinh thiết cho chẩn đoán trong 75% trường hợp, 11% có biến chứng như chảy máu hoặc co giật. Tuy nhiên chú ý rằng trong nhóm được chọn lọc thực hiện sinh thiết não này thì tỷ lệ nguyên nhân có thể điều trị được thấp chỉ khoảng 10% [7], [41].

1.2.6.6. Đặc điểm hình ảnh học chẩn đoán RLTKNT

Vai trò của khảo sát hình ảnh học: giúp xác định nguyên nhân có thể điều trị được, hỗ trợ chẩn đoán thể RLTKNT và giúp phát hiện sớm nhờ những thay đổi cấu trúc và chức năng nhu mô não xảy ra trước khi xuất hiện các triệu chứng trên lâm sàng. Các khảo sát hình ảnh học gồm hình ảnh học cấu trúc và hình ảnh học chức năng.

Hình ảnh học cấu trúc: có 2 loại hình ảnh học cấu trúc được sử dụng là chụp cắt lớp vi tính (CLVT) và cộng hưởng từ sọ não (CHT). CHT cho hình ảnh các tổn thương cấu trúc, nhồi máu và tổn thương chất trắng tốt hơn. Với các tiêu chuẩn chẩn đoán hiện nay thì CHT đang trở thành điều kiện cần thiết trong quy trình chẩn đoán RLTKNT.

Mục đích khảo sát hình ảnh học cấu trúc ở bệnh nhân nghi ngờ RLTKNT: Thứ 1 là loại trừ một tổn thương cấu trúc não (khối choán chỗ, máu tụ dưới màng cứng, tràn dịch não thất áp lực bình thường) gây suy giảm nhận thức có thể điều trị ngoại khoa được. Thứ 2 là hỗ trợ chẩn đoán thể RLTKNT, đặc biệt là phân biệt bệnh Alzheimer với RLTKNT mạch máu và RLTKNT trán– thái dương.

Hình ảnh học cấu trúc cung cấp bằng chứng của bệnh lý mạch máu não vốn là điều kiện cần để chẩn đoán RLTKNT mạch máu, như các nhồi máu vỏ não, lỗ khuyết và tổn thương chất trắng.

Đặc điểm hình ảnh học trong sa sút trí tuệ thể Lewy và sa sút trí tuệ bệnh Parkinson là teo vỏ não thùy trán lan đến thùy thái dương, thùy chẩm và vùng dưới vỏ. Teo hải mã gặp trong khoảng 50% trường hợp dù không rõ rệt như trong bệnh Alzheimer. Teo thùy chẩm là điểm khác biệt duy nhất với bệnh Alzheimer. Do đó hình ảnh học cấu trúc không giúp ích nhiều trong chẩn đoán bệnh Alzheimer với sa sút trí tuệ thể Lewy và sa sút trí tuệ bệnh Parkinson.

Teo thùy trán và thái dương trên CLVT và CHT có độ đặc hiệu cao nhưng độ nhạy thấp trong chẩn đoán RLTKNT trán – thái dương [7], [41].

Hình ảnh học chức năng: phát hiện những biến đổi chức năng mô não. Kỹ thuật SPECT hoặc PET xác định vùng bị giảm chuyển hóa hoặc giảm tưới máu, chứng tỏ có tổn thương hoặc chết tế bào. SPECT được thực hiện với những chất đánh dấu khác nhau. SPECT tưới máu với chất đánh dấu hexamethylporpyleneamine oxime (HMPAO) và ^{28}F fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG), PET có thể hỗ trợ chẩn đoán trong trường hợp xét nghiệm thường quy và hình ảnh học cấu trúc không giúp chẩn đoán thể RLTKNT. Bằng chứng nghiên cứu cho thấy SPECT có độ nhạy là 77,1% và có độ đặc hiệu là 89,0% trong chẩn đoán bệnh Alzheimer; và chẩn đoán phân biệt với các thể RLTKNT mạch máu và trán– thái dương. SPECT tưới máu hỗ trợ chẩn đoán trong trường hợp nghi ngờ bệnh Alzheimer [41].

Hình ảnh học đánh giá sự hấp thu chất vận chuyển dopamine ở thể vân chất đen trên SPECT với chất đánh dấu iodine I 123-radiolabeled 2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropane (FP-CIT) giúp phân biệt bệnh Alzheimer với sa sút trí tuệ thể Lewy với độ nhạy và độ chuyên biệt cao. Bệnh nhân RLTKNT kết hợp với duy nhất hội chứng Parkinson trên lâm sàng và có hình ảnh giảm bắt giữ chất vận chuyển dopamine trên SPECT giúp định hướng chẩn đoán RLTKNT thể Lewy.

Không có bằng chứng cho thấy SPECT giúp chẩn đoán phân biệt RLTKNT điển hình và RLTKNT nhẹ [7], [41].

PDG-PET cho thấy những vùng giảm chuyển hóa glucose ở vùng thái dương trên/sau và đỉnh, vỏ não hồi đai và hồi trước chên đặc trưng cho bệnh Alzheimer. Trong giai đoạn tiến triển của bệnh Alzheimer có giảm chuyển hóa ở thùy trán. FDG-PET có độ nhạy 93% và độ đặc hiệu 63% khi đối chiếu với chẩn đoán bệnh học của bệnh Alzheimer.

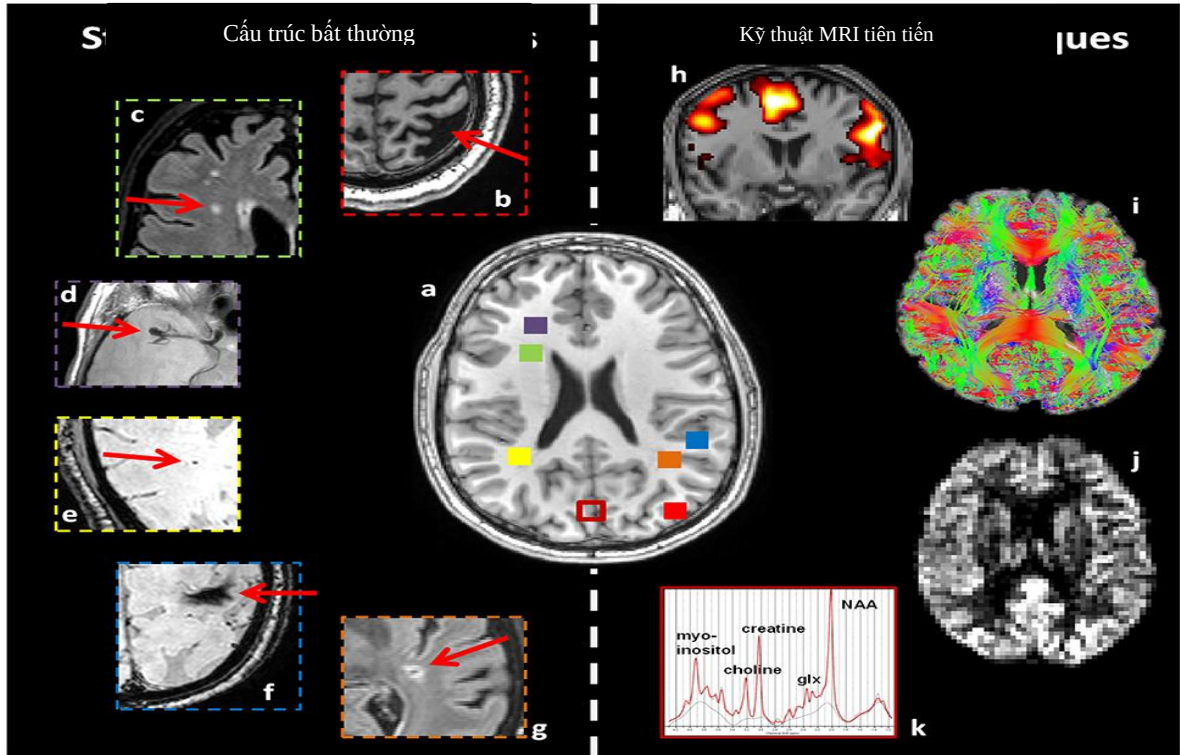
FDG-PET chẩn đoán phân biệt bệnh Alzheimer với các thể SSTT khác với độ đặc hiệu trên 95% trong giai đoạn sớm. PET scan làm tăng độ nhạy và độ đặc hiệu của các tiêu chuẩn chẩn đoán lâm sàng, với độ nhạy 90% và độ đặc hiệu 70% trong các nghiên cứu so sánh với giải phẫu bệnh. Tuy nhiên đây là một khảo sát tốn kém, xâm lấn và ít được sử dụng rộng rãi. Ngoài ra, bằng chứng gần đây cũng không ủng hộ dùng ^{18}F -FDG-PET một cách thường quy trong chẩn đoán bệnh Alzheimer [7].

1.3. ĐẶC ĐIỂM HÌNH ẢNH CỘNG HƯỞNG TỪ SỌ NÃO Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2 CÓ RỐI LOẠN THẦN KINH NHẬN THỨC

1.3.1. Đặc điểm chung về cộng hưởng từ (CHT) sọ não ở đối tượng ĐTĐ type 2

Đái tháo đường type 2 có liên quan đến suy giảm nhanh chức năng nhận thức và hình ảnh học CHT có thể phát hiện các bất thường trong não. Cơ chế bệnh sinh RLTKNT ở bệnh nhân ĐTĐ ngày càng được làm sáng tỏ. Ngoài các tổn thương cấu trúc, CHT còn cho phép khảo sát các tổn thương về tưới máu, chức năng thần kinh, cấu trúc vi chất trắng và chức năng trao đổi chất. Những CHT sọ não tiên tiến gần đây phát hiện thêm các mối liên quan giữa ĐTĐ type 2 với các bất thường trong não có liên quan đến RLTKNT [150].

Hình ảnh học CHT sọ não gợi ý tổn thương suy giảm thần kinh nhận thức bao gồm các dạng tổn thương được tóm tắt như sau:



Hình 1.7. Tổng quan về hình ảnh trên CHT cấu trúc ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 (hình: b-g) và kỹ thuật CHT tiên tiến đánh giá tổn thương não (hình: h-k) [150]

Hình (a), xung T1W cấu trúc não ở người trẻ tuổi khỏe mạnh so sánh với các cấu trúc não trên CHT ở bệnh nhân ĐTĐ type 2: hình (b) teo não (T1WI), hình (c) bệnh não chất trắng (FLAIR), hình (d) phình động mạch (T2WI), hình (e) vi xuất huyết (T2W), (f) xuất huyết lớn (T2W) và hình (g) nhồi máu lỗ khuyết (FLAIR). Hình ảnh CHT tiên tiến: hình (h) [fMRI] CHT chức năng, hình (i) [dMRI] CHT khuếch tán, hình (j) [ADC] CHT khuếch tán biểu kiến, hình (k) [MRS] CHT phổ.

Qua nhiều nghiên cứu các tác giả ghi nhận những tổn thương như: teo não và vi mạch não. Teo não có thể xuất hiện teo não toàn bộ, teo vùng trán thái dương, teo vùng đỉnh chẩm và một số khu vực quan trọng của nhận thức như vùng đồi thị hoặc hồi hải mã.

Tổn thương vi mạch máu não bao gồm: thoái hóa chất trắng ở vỏ não, vùng dưới vỏ và quanh não thất hoặc nhồi máu não im lặng, nhồi máu não lỗ khuyết, nhồi máu não vùng chiến lược hay vi xuất huyết và đặc biệt tìm thấy một số mối liên quan với nồng độ insulin máu, nồng độ HbA1c, tăng hoặc hạ glucose máu, thời gian mắc bệnh ĐTĐ, tăng huyết áp hay tuổi tác với biểu hiện tổn thương chất trắng trên CHT [129],[134], [132], [138], [150], [152], [151], [168], [169].

Vì vậy, khi nghiên cứu về hình ảnh học cộng hưởng từ sọ não, các tác giả khuyên nên ghi các điểm số một cách có hệ thống như bảng 1.1 đối với các tổn thương như: teo não toàn bộ, teo não khu trú và bệnh mạch máu (nhồi máu não, nhồi máu não lỗ khuyết, nhồi máu não vùng chiến lược), vi xuất huyết.

Bảng 1.1. Phân loại các dấu hiệu RLTKNT cần tìm trên CHT [58], [140]

Vùng tổn thương	Dấu hiệu cần tìm trên CHT			
	Alzheimer	SSTT mạch máu	SSTT Trán thái dương	SSTT Lewi bodies
Teo đồi thị, hồi hải mã	+++	++	++	-
Teo thái dương	++	+	+++	-
Teo thùy trán	-	+	+++	-
Teo thùy đỉnh	++	+	-	-
Nhồi máu lỗ khuyết	-	+++	-	-
Thoái hóa chất trắng	-	+++	-	-
Nhồi máu vùng chiến lược	-	+++	-	-

Dấu (+) có tổn thương, dấu (-) không có tổn thương

Bảng 1.2. Các tiêu chí quan trọng đánh giá RLTKNT [58]

Đặc điểm tổn thương	Gợi ý chẩn đoán
Teo vỏ đại não	RLTKNT mạch máu hoặc lão hóa tuổi già
Teo não thùy thái dương giữa	Alzheimer, SSTT trán thái dương
Teo não thùy trán	RLTKNT trán thái dương
WML's- Thoái hóa chất trắng	RLTKNT mạch máu hoặc lão hóa tuổi già
Nhồi máu não vùng chiến lược	RLTKNT mạch máu

1.3.1. Teo não

Teo não được định nghĩa là sự co rút của nhu mô não đây là kết quả của quá trình thoái hóa tế bào thần kinh như mất tế bào thần kinh và các mạng lưới liên kết của tế bào mô đệm. Nhiều nghiên cứu cho thấy tình trạng teo não trên CHT cấu trúc tăng lên ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 và ảnh hưởng đến các chức năng TKNT như: trí nhớ, sự chú ý, chức năng điều hành, tốc độ xử lý thông tin, cảm giác. Tiến triển teo não cũng liên quan đến mức độ RLTKNT [41], [150], [174], [168].

Theo Smith E, Egorova và cộng sự (2008) ghi nhận teo não có liên quan đến RLTKNT. Moran (2013) cũng cho kết luận tương tự với các tác giả trên về mối tương quan giữa RLTKNT ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 với tình trạng teo não trên CHT liên quan

nhiều đến thoái hóa não hơn là bệnh lý mạch máu [104].

Theo Roberts, R. O., Knopman, D. S và cộng sự (2014), nghiên cứu trên 1437 đối tượng ghi nhận ĐTD type 2 có liên quan đến RLTKNT mức độ nhẹ, chức năng điều hành, trí nhớ và ngôn ngữ, liên quan đến tổn thương nhồi máu não dưới vỏ, teo não, thoái hóa chất trắng, giảm thể tích các vùng não. Tác giả còn cho thấy bệnh lý THA cũng ảnh hưởng đến chức năng điều hành thông qua tình trạng tổn thương mạch máu nhỏ và mạch máu lớn [122].

Các thang điểm tiêu chuẩn để đánh giá teo não trên CHT bao gồm:

- (1). Thang điểm GCA đánh giá teo vỏ đại não
- (2). Thang điểm MTA đánh giá teo thùy thái dương giữa
- (3). Thang điểm Kodeam đánh giá teo thùy đỉnh- chẩm

1.3.2. Bệnh lý mạch máu nhỏ- vi mạch máu não (Small Vessel Disease)

Đây là bệnh lý các động mạch não nhỏ, tiểu động mạch, tĩnh mạch và mao mạch của não bị ảnh hưởng bởi nhiều nguyên nhân khác nhau trong đó nguyên nhân ĐTD liên quan chặt chẽ với tổn thương này. Các dấu hiệu thường gặp trên CHT cấu trúc là tổn thương chất trắng, vi xuất huyết, nhồi máu não im lặng, nhồi máu não lỗ khuyết và nhồi máu não vùng chiến lược [41], [150].

Theo Smith E, Egorova và cộng sự (2008) ghi nhận thoái hóa chất trắng trên CHT sọ não có liên quan đến tiến trình từ nhận thức bình thường đến RLTKNT nhẹ và điển hình. Một số tổn thương khác cũng hay gặp trong bệnh lý mạch máu nhỏ như: nhồi máu não lỗ khuyết, thoái hóa chất trắng có liên quan đến RLTKNT mạch máu. Tác giả còn ghi nhận THA và ĐTD làm gia tăng tiến triển RLTKNT [134].

1.3.2.1. Tổn thương não chất trắng (White Matter Lesions: WML)

Tổn thương não chất trắng được quan sát trên chuỗi xung T2W và đặc biệt xung xóa dịch FLAIR. Sinh lý bệnh cơ bản của WML chưa được chứng minh rõ, một số tác giả đồng thuận với giả thiết là do bệnh lý mạch máu: thiếu máu cục bộ hay xơ cứng động mạch hoặc quá trình viêm tác động [53],[58], [74]. Các tổn thương này thường tập trung quanh não thất, não thất bên, nằm trong vùng chất xám dưới vỏ; WMLs ảnh hưởng đến các lĩnh vực chức năng nhận thức như: tốc độ xử lý thông tin, trí nhớ, sự chú ý, chức năng điều hành và tốc độ vận động [38], [41], [150].

Thang điểm Fazekas được sử dụng để đánh giá mức độ tổn thương chất trắng và nhồi máu não lỗ khuyết trong não. Trên hình ảnh CHT sọ não, nhồi máu não lỗ khuyết và tăng tín hiệu chất trắng thường xuất hiện ở bệnh nhân lớn tuổi, thường được xem là bằng chứng quan trọng của bệnh lý mạch máu nhỏ. Đánh giá tốt nhất qua chuỗi xung xóa dịch FLAIR hoặc T2W trên mặt phẳng cắt ngang [58].

Ở người cao tuổi, thang điểm Fazekas có thay đổi trong tiên lượng nguy cơ tổn thương chất trắng. Fazekas 1 được xem là bình thường ở người cao tuổi, Fazekas 2 và Fazekas 3 là bệnh lý, những trường hợp này vẫn có thể thấy được ở những người bình thường, tuy nhiên có thể bị tổn thương não nặng lên trong tương lai.

Inzitari D, Simoni M (2007), nghiên cứu 600 người cao tuổi hoạt động bình thường cho thấy ở nhóm Fazekas 3, 25% đối tượng này đã bị tổn thương chất trắng lan tỏa trong một năm theo dõi [73].

Cũng theo Inzitari D, Simoni M (2009), sau 3 năm theo dõi nhóm đối tượng trên tác giả đã ghi nhận tổn thương não chất trắng mức độ nặng dần lên. Điều đó cho thấy thang điểm Fazekas dự đoán nhanh chóng và chính xác mức độ RLTKNT [74].

1.3.2.2. Nhồi máu não im lặng, nhồi máu não lỗ khuyết và nhồi máu chiến lược

Nhồi máu não im lặng (Silent brain infarcts: SBIs) là những tổn thương nhồi máu khu trú trên CHT có kích thước từ 2-5 mm liên quan đến suy giảm chức năng thần kinh nhận thức và hoàn toàn không gây ra trạng thái yếu liệt như đột quỵ do tổn thương mạch máu lớn. RLTKNT ở bệnh ĐTĐ type 2 liên quan đến các nhồi máu não im lặng và hướng gây ra các rối loạn chú ý, tốc độ vận động và chức năng điều hành [132], [150].

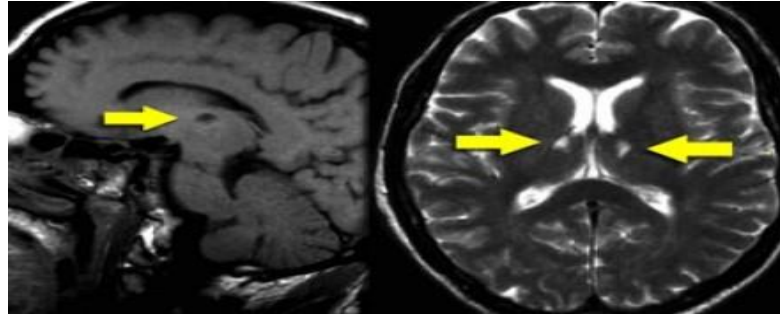
Nhồi máu lỗ khuyết là dạng tổn thương khu trú có đường kính 3-15 mm do tắc nghẽn các động mạch não nhỏ và liên quan đến RLTKNT. Tổn thương này gia tăng ở bệnh nhân ĐTĐ type 2, tiến triển nhanh dần và ảnh hưởng nhiều lĩnh vực thần kinh nhận thức như: tốc độ xử lý thông tin, chức năng điều hành, ngôn ngữ trí nhớ, thị giác không gian và ảnh hưởng đến tình trạng nhận thức chung [132], [150], [168].

Nhồi máu vùng chiến lược: đây là những tổn thương nhồi máu lỗ khuyết nhưng tập trung quanh các khu vực quan trọng đối với hoạt động nhận thức bình thường của não. Các tổn thương này thường dễ bị bỏ sót và thường kết luận chung với các nhồi máu lỗ khuyết hay tổn thương thoái hóa chất trắng dạng nốt khác. Nhồi máu chiến lược được xem trên hình ảnh T2W và FLAIR. Những vị trí tổn thương quan trọng được tóm tắt trong bảng dưới đây:

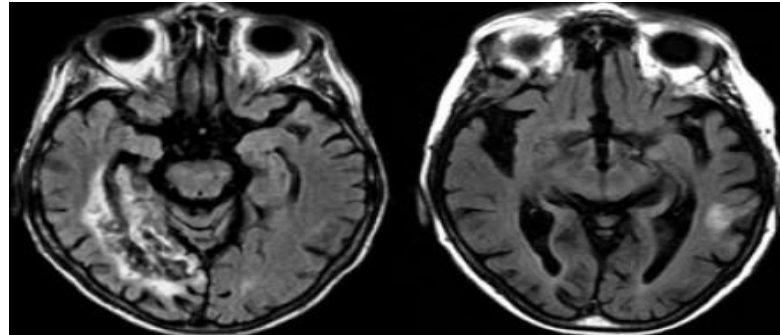
Bảng 1.3. Các vị trí tổn thương nhồi máu não vùng chiến lược [58]

Nhồi máu não vùng chiến lược	
Động mạch não giữa	Vùng đỉnh- thái dương hoặc thái dương chằm liên quan đến hồi góc (Angular Gyrus)
Động mạch não sau	Vùng trung gian đồi thị, vùng dưới thùy thái dương trung gian
Nhồi máu vùng Watershed	Phía trên thùy trán hoặc thùy đỉnh
Nhồi máu não lỗ khuyết	Hai bên đồi thị

Các tổn thương thường xuất hiện hai bên vùng đồi thị thường liên quan đến rối loạn chức năng nhận thức nặng. Ví dụ về nhồi máu não chiến lược trên hình ảnh CHT hai bệnh nhân khác nhau. Xem hình 1.8 và 1.9.



Hình 1.8. Nhồi máu não vùng chiến lược tại vùng đồi thị trên T2W, FLAIR [58]



Hình 1.9. Những hình ảnh mô tả về nhồi máu não vùng chiến lược [58]

Hình bên trái cho thấy nhồi máu não chiến lược vùng dưới thùy thái dương bao gồm hồi hải mã, thuộc khu vực cấp máu của ĐM não sau. Đây là nhồi máu vùng chiến lược vì nó nằm ở bán cầu ưu thế sẽ dẫn đến các RLTKNT. Hình ảnh bên phải ở xung xóa dịch FLAIR mặt cắt ngang cho thấy vùng nhồi máu khác cũng thuộc vùng cấp máu ĐM não sau, thuộc vùng thái dương- chẩm.

Theo Reinhold Schmidt và cộng sự (2004) ghi nhận hình ảnh CHT sọ não có sự khác biệt về các tổn thương chất trắng như: nhồi máu lỗ khuyết, teo đồi thị, hồi hải mã nhưng không có ý nghĩa thống kê, ngược lại tình trạng giãn não thất khác biệt rõ và có ý nghĩa thống kê ở hai nhóm bệnh ĐTĐ và nhóm chứng [129].

Theo G. J. Biessels, nghiên cứu RLTKNT ở nhóm ĐTĐ và nhóm chứng ghi nhận nhồi máu não lỗ khuyết, nhồi máu vùng vỏ não và teo não chiếm tỷ lệ cao ở bệnh nhân đái tháo đường [35],[40].

1.3.2.3. Vi xuất huyết

Các tổn thương này tìm thấy tình cờ trên CHT sọ não và liên quan đến chức năng thần kinh nhận thức, tỷ lệ tổn thương này tăng theo độ tuổi và không liên quan nhiều đến ĐTĐ type 2 có suy giảm thần kinh nhận thức [149],[150].

1.3.3. Giảm tưới máu não (Impaired Cerebral Perfusion)

Tưới máu não được định nghĩa là lượng máu chảy qua một thể tích mô xác định trong một thời gian nhất định, được tính bằng sử dụng hình ảnh khuếch tán biểu kiến (gồm

hai kỹ thuật ASL (Arterial Spin Labeling) và IVIM: (Intra Voxel Incoherent Motion). Kỹ thuật ASL dựa trên ghi hình từ tính của máu động mạch, được sử dụng như một chất đánh dấu mô nội sinh tạm thời trong não. Kỹ thuật IVIM cho phép đánh giá cả nhu mô và cấu trúc vi mạch mô não, dựa trên sự khuếch tán của các phân tử nước trong nhu mô và chuyển động không liên tục của các phân tử nước trong vi mô. Hai kỹ thuật cộng hưởng từ khuếch tán biểu kiến này cho phép đánh giá các thay đổi bất thường trong mạch máu và nhu mô não. Thông qua một số nghiên cứu về cơ chế vật lý phức tạp của cộng hưởng từ khuếch tán biểu kiến đã củng cố cơ sở khoa học của hai kỹ thuật đo này so với kỹ thuật PET.

Brudel và cộng sự (2012) Xiel và cộng sự (2015) lại cho thấy mối liên quan chặt chẽ giữa tưới máu mô và tình trạng nhận thức của bệnh nhân [94].

Novak và cộng sự (2014) đã chứng minh mối liên quan giữa nhận thức với tình trạng tưới máu mô ở bệnh nhân ĐTĐ khi cho sử dụng insulin và nhận thấy sự hồi phục trí nhớ và khả năng nói lưu loát, khi quan sát các vùng trên vỏ não. Điều này cho thấy sự liên quan giữa cơ chế insulin với tình trạng nhận thức ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 [108].

Rusinnek và cộng sự (2015) cho thấy khả năng nói lưu loát liên quan đến tình trạng tưới máu chất xám và trí nhớ có liên quan đến tình trạng tưới máu vùng hồi hải mã được lượng giá bằng kỹ thuật IVIM [123].

Jansen và cộng sự (2016) không tìm thấy một liên quan giữa tưới máu não với tình trạng suy giảm TKNT, nhiều khả năng khi teo não đã ảnh hưởng đến dòng chảy trong nhu mô não [76].

Những kết quả này chứng minh các mối liên quan giữa cấu trúc và chức năng các vùng trong não và cơ chế mạch máu tham gia rất nhiều vào RLTKNT ở bệnh nhân ĐTĐ. Kỹ thuật CHT tiên tiến như ASL và IVIM đã góp phần vào sự hiểu biết về cơ chế bệnh sinh RLTKNT ở bệnh nhân ĐTĐ type 2.

1.3.4. Rối loạn chức năng thần kinh (Neuronal Dysfunction)

Rối loạn chức năng thần kinh là khái niệm để chỉ tất cả các suy yếu của hệ thống thần kinh bao gồm các hoạt động chức năng của các vùng não nhất định và kết nối giữa các khu vực khác nhau. Các tác giả đã chứng minh vai trò CHT chức năng trong khảo sát mức độ các vùng tế bào thần kinh hoạt động như thế nào về mặt thay đổi oxy hóa máu. Khi các tế bào thần kinh hoạt động sẽ cần đến nhu cầu oxy tăng lên và sử dụng xung có biên độ dao động ở tần số thấp (ALFF : Amplitude of low-frequency fluctuation) để đánh giá hoạt động đồng bộ, chức năng kết nối của các tế bào thần kinh tại các vùng não khác nhau [43], [150], [165].

1.3.4.1. Suy giảm chức năng kết nối vùng

Một vài nghiên cứu gần đây quan sát chức năng kết nối các vùng trong não ở bệnh nhân ĐTĐ trong trạng thái não nghỉ ngơi hoàn toàn khi người tham gia không tập trung vào bất cứ điều gì. Kết quả ghi nhận sự suy giảm khả năng kết nối ở vùng hồi hải mã, vùng vỏ não thùy trán, khu vực cấp máu động mạch não sau, não giữa, não trước. Những suy giảm khả năng kết nối tại các vùng não này đã ảnh hưởng đến các rối loạn về trí nhớ, chức năng điều hành, khả năng nói lưu loát của các đối tượng tham gia nghiên cứu [150], [175]. Không dừng lại đó, Xia và cộng sự (2015), đã cho thấy các vùng chức năng có kết nối kém hẳn với nhau ở bệnh nhân ĐTĐ và liên quan đến mức điểm số thấp của các thang điểm đánh giá nhận thức thần kinh và nồng độ HbA1c [165]. Sự gián đoạn khả năng kết nối giữa các vùng trong não có tương quan nghịch với tình trạng đề kháng insulin [150].

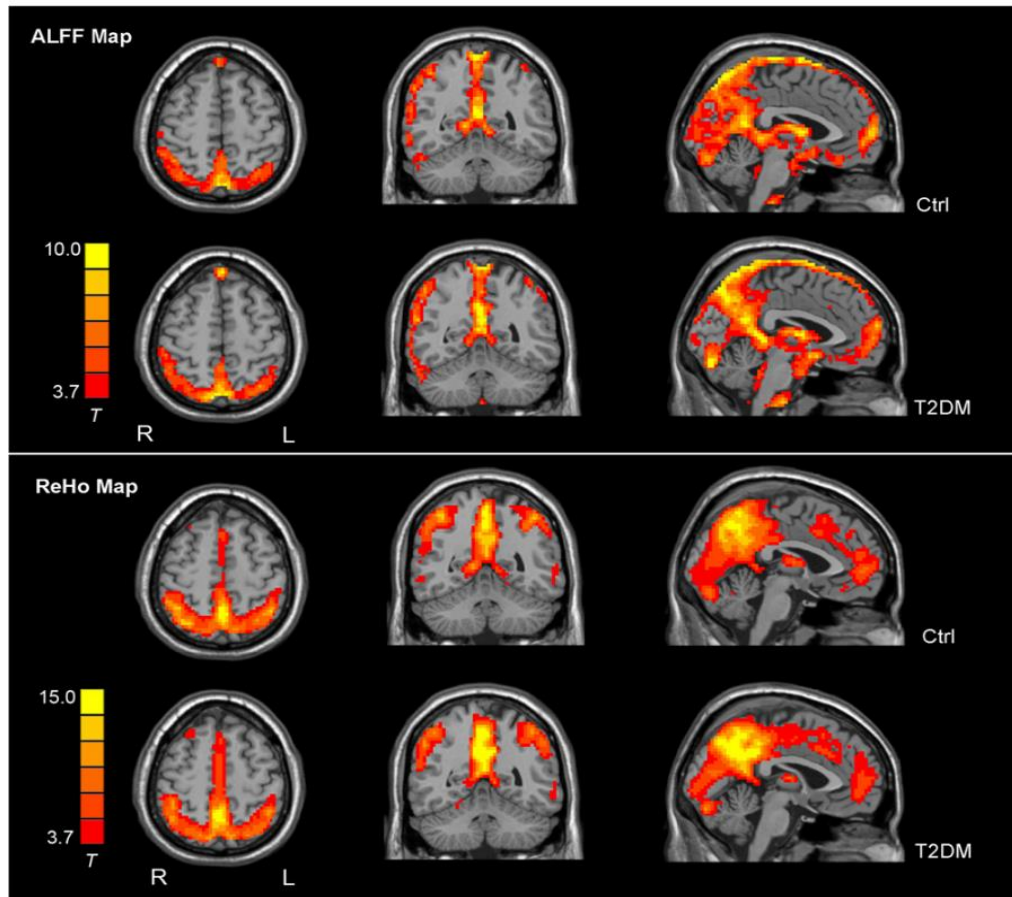
1.3.4.2. Những dao động tín hiệu (Signal Fluctuations)

CHT chức năng (fMRI) dựa trên cơ chế tương phản mức bão hòa oxy máu trong não (BOLD: blood oxygenation level dependent) đã trở thành công cụ quan trọng để đánh giá các phản ứng sinh lý thần kinh với các kích thích cụ thể hoặc các nhiệm vụ về nhận thức. Bên cạnh đó, CHT chức năng trạng thái nghỉ (rs-fMRI) đo các dao động tần số thấp tự phát trong tín hiệu BOLD. Hoạt động tự phát ở trạng thái nghỉ này bị thay đổi ở những đối tượng có bệnh lý RLTKNT mạch máu, Alzheimer và những đối tượng có RLTKNT mức độ nhẹ [33], [149]. Theo Wenqing Xia (2013), Cui và cộng sự (2014) và Zhang Y (2016) trên hình ảnh CHT chức năng sọ não ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 ghi nhận các giá trị ALFF thay đổi mất tính đồng nhất tại các khu vực trong não đặc biệt thùy thái dương và thùy trán liên quan đến RLTKNT thể hiện rõ trong các rối loạn như sự chú ý, chức năng điều hành, tốc độ xử lý thông tin, trí nhớ và điểm nhận thức chung. Giá trị ALFF ở vùng thái dương tỷ lệ nghịch với nồng độ HbA1c và tỷ lệ thuận với suy giảm chức năng tế bào β tuyến tụy [43], [165], [174].

Musen và cộng sự (2013) so sánh CHT chức năng ở hai nhóm đối tượng ĐTĐ và nhóm chứng ghi nhận: tình trạng giảm kết nối não liên quan đến tình trạng đề kháng insulin ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 [61]. Xia và cộng sự đã cho thấy kết quả tương tự khi đo các biên độ CHT chức năng bằng phương pháp tiếp cận tần số dao động thấp (Amplitude of Low-Frequency Fluctuations (ALFF)). Cách tiếp cận ALFF có thể đo các tín hiệu theo thời gian là các điểm ảnh từ đó có thể đánh giá được toàn bộ não, cách tiếp cận ReHo có thể đo các tín hiệu đồng nhất tại các khu vực điểm ảnh. Các tín hiệu này cho phép đánh giá các bất thường xảy ra sớm ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 có nguy cơ suy giảm thần kinh nhận thức trước khi các bất thường về cấu trúc trong não xuất hiện [61],[165].

Một số tác giả Trung Quốc 2014, đã nghiên cứu hình ảnh học CHT chức năng đối tượng mắc ĐTĐ type 2 so sánh với nhóm chứng cùng độ tuổi. Kết quả ghi nhận như sau:

Thay đổi về cấu trúc: không có sự khác biệt giữa hai nhóm bệnh và nhóm chứng trong thay đổi thể tích chất xám và chất trắng, nhưng đối tượng ĐTĐ có giảm thể tích chất xám và chất trắng hơn nhóm chứng. Thay đổi về ALFF và ReHo: ở hai nhóm đều có sự phân bố ALFF và ReHo tập trung ở vùng vỏ não sau, thùy trán, đỉnh và thái dương. Tuy nhiên, ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 ghi nhận ALFF và ReHo giảm đáng kể ở vỏ não thùy chẩm và ReHo giảm đáng kể vùng đồi thị nhưng ALFF và ReHo lại gia tăng vùng não sau, thùy thái dương và thùy trán (Hình 1.10).



Hình 1.10. Bản đồ ALFF và ReHo trên rs-fMRI so sánh hai nhóm đái tháo đường và nhóm chứng [43], [150],[165]

Các tác giả còn ghi nhận chỉ số HOMA IR có mối tương quan nghịch với các kích hoạt ở thùy đỉnh, thùy trán vùng thái dương và vùng ngôn ngữ. Những kết quả này cũng phù hợp với hai nghiên cứu của tác giả Cui Y (2014) và Musen (2013). Điều này cho thấy tình trạng đề kháng insulin ảnh hưởng đến việc kích hoạt tế bào thần kinh ở trạng thái nghỉ, có thể đóng vai quan trọng trong suy giảm thần kinh nhận thức ở bệnh nhân ĐTĐ type 2.

Ngoài ra các nghiên cứu còn cung cấp các cơ sở cho thấy nồng độ insulin thấp trong dịch não tủy, sản phẩm đường hóa bậc cao, lắng đọng amyloid β và tình trạng tưới máu ảnh hưởng rất nhiều đến các dao động não và suy giảm TKNT. Tình trạng béo phì, thời gian mắc bệnh

ĐTĐ, kiểm soát glucose máu kém cũng ảnh hưởng đến ALFF và ReHo [43],[61],[149],[165].

Nghiên cứu Xia 2013 cho thấy CHT chức năng có thể ứng dụng để theo dõi sự thay đổi rất sớm chức năng não liên quan đến ĐTĐ type 2 trước khi xuất hiện các triệu chứng bất thường. Nghiên cứu này khá quan trọng cung cấp những bằng chứng cho cơ chế bệnh sinh RLTKNT ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 nhưng vì cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ nên chỉ có tính chất bước đầu [165].

Theo Biessels G và cộng sự (2018), đã chỉ ra các rối loạn tín hiệu insulin trong mô não ở bệnh nhân Alzheimer đặc trưng là tình trạng thoái hóa thần kinh. Trong khi đặc trưng của ĐTĐ 2 là tình trạng đề kháng insulin, tình trạng này không chỉ ảnh hưởng đến chuyển hóa hệ thống mà còn ảnh hưởng trực tiếp đến não thông qua các rối loạn chuyển hóa insulin trong não dẫn đến sự hình thành các sản phẩm đường hóa bậc cao gây kích hoạt quá trình viêm và tăng tính thấm màng mạch máu não cũng như rối loạn chức năng nội mô mạch máu [41]. Hình ảnh CHT chức năng khi xác lập các mối tương quan giữa thay đổi tín hiệu trên chuỗi xung ALFF với tình trạng đề kháng insulin cũng như trong thay đổi trong cấu trúc như tăng lắng đọng các mảng bám amyloid β và bệnh lý mạch máu nhỏ đều liên quan đến RLTKNT của bệnh nhân ĐTĐ.

1.3.4.3. Chức năng hoạt hóa não

Theo Wenqing Xia (2013), Zhang Y (2016), Macpherson H và cộng sự (2017) ghi nhận tình trạng hoạt hóa não bị thay đổi ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 so với nhóm chứng, đặc biệt liên quan đến kết nối ở các vùng não có chức năng thực thi nhiệm vụ như vỏ não thùy trán, thùy trán-đỉnh và thùy đỉnh.

Nhìn chung tất cả các cộng hưởng từ chức năng cung cấp các cơ sở hình ảnh khoa học về hoạt động thần kinh bị thay đổi từ kết nối chức năng đến suy giảm tín hiệu dẫn truyền và khả năng hoạt hóa não ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 có RLTKNT.

1.3.5. Tổn thương vi cấu trúc chất trắng (White matter microstructure)

Các vùng chất trắng là các đường dẫn truyền tín hiệu trong não được tạo ra từ các bó chất trắng, các sợi trục được bọc trong các lớp myelin. Một số những vùng này được hình thành từ giai đoạn phôi thai, một số khác hình thành sau khi sinh khi có sự tương tác giữa não bộ với thế giới bên ngoài và khi rèn luyện kỹ năng sống. Các kỹ thuật hình ảnh gần đây tập trung nghiên cứu các vùng chất trắng đã biết để so sánh và đánh giá giữa đối tượng ĐTĐ type 2 với các nhóm đối tượng bình thường xem có sự khác biệt đó có liên quan đến RLTKNT thức hay không.

Thay đổi các vùng vi cấu trúc chất trắng có liên quan đến suy giảm chức năng hoàn toàn, hoặc các bó sợi trục bị thay đổi từng phần và có thể khảo sát bằng CHT khuếch tán (dMRI). Trong mô sinh học, các phân tử nước có một đặc tính di chuyển liên tục và ngẫu nhiên từ vị trí này sang vị trí khác theo nhiều hướng khác nhau và được gọi là chuyển động Brown hay hiệu ứng khuếch tán (diffusion effect).

1.3.5.1. Tổn thương cục bộ vi cấu trúc chất trắng (Local Alterations)

Ở bệnh nhân ĐTD type 2 có các bất thường về cấu trúc vi mô đã được một số nghiên cứu gần đây chứng minh. Khuếch tán không đẳng hướng được tìm thấy trong chất trắng và chủ yếu tập trung vùng trán và thái dương, trong khi giá trị khuếch tán biểu kiến (ADC: apparent diffusion coefficient) gia tăng tìm thấy ở một số vùng như hồi hải mã và nhiều vùng chất xám trong não có liên quan đến RLTKNT đặc biệt là trí nhớ [40],[169].

1.3.5.2. Tổn thương mạng lưới kết nối chất trắng (Network Alterations)

Mạng lưới dẫn truyền tín hiệu và kết nối cấu trúc bị thay đổi ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, nó liên quan đến tốc độ dẫn truyền các xung động thần kinh và trí nhớ bị suy giảm biểu hiện bằng gia tăng giá trị ADC và giảm khuếch tán không đẳng hướng. Mạng lưới kết nối chất trắng vùng hồi hải mã bị suy giảm cũng liên quan đến trí nhớ ở bệnh nhân ĐTD type 2 [100], [149].

1.3.5.3. Rối loạn chuyển hóa

Gần đây cộng hưởng từ phổ (Magnetic Resonance Spectrography) có thể đánh giá được sự thay đổi chất thông qua việc định lượng chính xác các đỉnh quang phổ liên quan đến các chất chuyển hóa mô [76]. Trong đối tượng ĐTD sử dụng CHT trên 3 tesla để đánh dấu chất chỉ điểm glucose có độ tin cậy cao hơn nhiều. Ngoài ra, một số tác giả còn sử dụng CHT phổ với chất đánh dấu ^{13}C (Carbon đồng vị 13) để nghiên cứu nồng độ glucose trong nhu mô não.

Trên cơ sở hiệu giá các quang phổ qua các chất chỉ điểm mô, một số tác giả ghi nhận có sự gia tăng nồng độ GABA ở đối tượng ĐTD hoặc nhóm đối tượng có HbA1c cao kèm RLTKNT [149]. Điều này cho thấy có sự thay đổi trong hệ thống dẫn truyền hệ thống GABAergic ở đối tượng ĐTD có RLTKNT. Tuy nhiên, do vẫn còn đó nhiều tác giả chưa nhất quán nên cần nhiều nghiên cứu đa trung tâm thực hiện CHT định lượng để đánh giá mức độ tưới máu toàn bộ não có suy giảm hay không ở đối tượng ĐTD type 2 có RLTKNT. Tổng hợp các tổn thương hay gặp trên CHT sọ não qua tổng hợp các nghiên cứu:

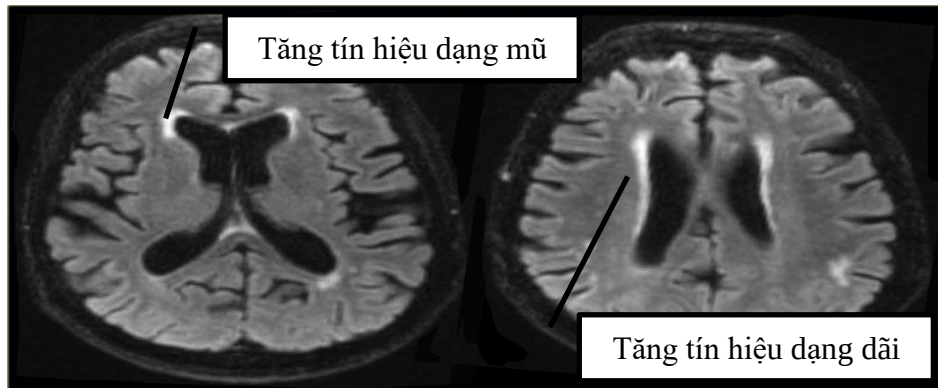
Bảng 1.4. Tổng hợp các tổn thương trên CHT sọ não ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 [92], [150]

Phân loại tổn thương não	Kỹ thuật CHT	Kết quả nghiên cứu	Tài liệu liên quan
Teo não	T1W1, T2W1, FLAIR, IR	Teo não gia tăng liên quan đến suy giảm thần kinh nhận thức	[150], [169]
Bệnh lý vi mạch			
Thoái hóa chất trắng	T2WI, FLAIR	- Thoái hóa chất trắng khu trú gia tăng liên quan đến suy giảm TKNT	[150]
Vi xuất huyết Nhồi máu não im lặng	T1WI, T2WI T2*WI, FLAIR	Không có bằng chứng liên quan giữa vi xuất huyết với suy giảm TKNT Tiến triển nhồi máu não im lặng liên quan đến suy giảm TKNT	[150]
Nhồi máu não lỗ khuyết	T1WI, T2WI FLAIR	Nhồi máu não lỗ khuyết liên quan đến RLTKNT	[150]
Giảm tưới máu não	ASL, PC-MRI IVIM	Giảm tưới máu não liên quan đến RLTKNT	[149], [150]
Rối loạn chức năng thần kinh			
Chức năng kết nối	fMRI	Giảm chức năng kết nối thần kinh liên quan đến RLTKNT đặc biệt gia tăng ở đối tượng ĐTĐ type 2	[43][150] [165]
Biến động tín hiệu dẫn truyền	ALFF	Thay đổi ALFF có liên quan đến RLTKNT	[150], [165]
Rối loạn hoạt hóa não	fMRI (activation)	Thay đổi tình trạng hoạt hóa não liên quan đến RLTKNT	[150], [174]
Tổn thương đường dẫn truyền chất trắng (White matter tract Abnormallities)			
Tổn thương cục bộ một vùng chất trắng	dMRI (diffusion measures)	Bất thường vùng thái dương có liên quan đến bộ nhớ	[149], [150]
Tổn thương mạng lưới kết nối chất trắng	dMRI (connectivity)	Bất thường các đường dẫn truyền khi mạng lưới chất trắng thay đổi có liên quan đến suy giảm thần kinh nhận thức	[150]
Rối loạn chuyển hóa	MRS	Thiếu cơ sở để chứng minh thay đổi chuyển hóa não có liên quan đến chức năng nhận thức.	[76], [149]

Cùng với các kỹ thuật chẩn đoán trong tương lai, giá trị CHT có thể xác định sớm các RLTKNT. Các giả thuyết về ứng dụng CHT như một “bio-marker” để chứng minh các yếu tố sinh học khác có ảnh hưởng trực tiếp đến nhận thức của bệnh nhân đái tháo đường, góp phần chứng minh ĐTĐ là một yếu tố nguy cơ độc lập phát triển suy giảm TKNT. Việc củng cố các bằng chứng khoa học này, cần tiếp tục có các nghiên cứu tiến cứu qua thời gian dài hơn trong tương lai.

1.3.6. Sự lão hóa tự nhiên

Tình trạng lão hóa tự nhiên ảnh hưởng đến não có thể trùng lặp với hình ảnh RLTKNT trên CHT sọ não. Như những mô tả trên, có thể có một số mức độ teo não mặc dù chủ yếu là tổn thương chất trắng có tiến triển lan tỏa xung quanh các cạnh não thất và không điển hình vùng đỉnh trán thay vì tổn thương chất trắng lan tỏa thường xuất hiện quanh não thất như thoái hóa não do RLTKNT. Ngoài ra cũng ghi nhận tình trạng teo não ở thùy thái dương giữa.



Hình 1.11. Hình ảnh tăng tín hiệu dạng mũ và dải quanh não thất trên chuỗi xung T2W và FLAIR [58]

Thang điểm MTA bằng 2 ở đối tượng trên 75 tuổi có thể là bình thường. Khi não lão hóa đi có sự gia tăng lắng đọng chất sắt ngày càng tăng cao tại các khu vực của não: chủ yếu là hạch nền, bó lưới, hạnh nhân. Cũng có thể thấy một dải tăng tín hiệu trên hình ảnh T2W và FLAIR xung quanh não thất (Hình 1.11).

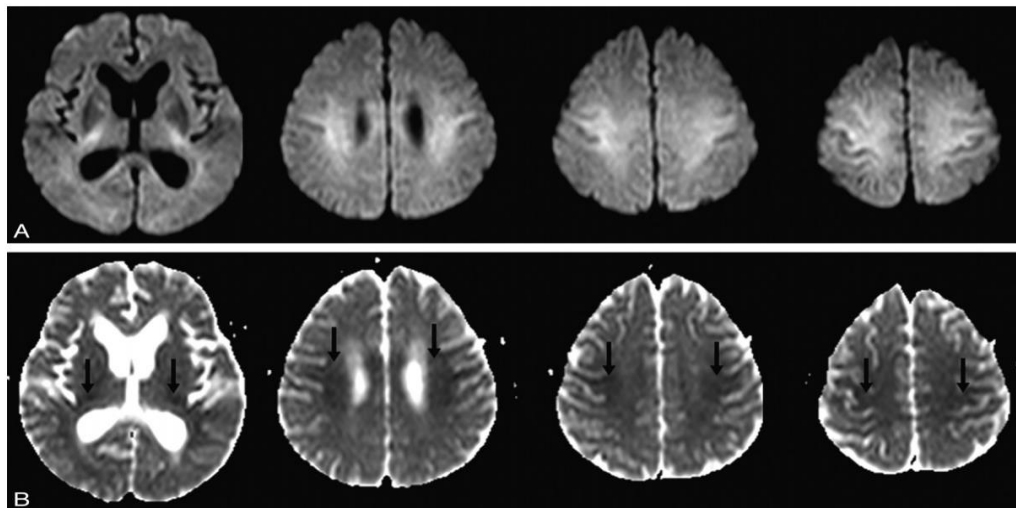
Tuy rất ít tình trạng tăng tín hiệu chất trắng trong lão hóa bình thường theo phân độ của Fazekas nhưng khi có tổn thương dạng nhồi máu lỗ khuyết hay tổn thương nhồi máu lỗ khuyết đơn độc thì luôn là do bệnh lý gây nên. Đây cũng là đặc điểm quan trọng để phân định các tổn thương mạch máu nhỏ là bệnh lý hay gặp trong đánh giá suy giảm TKNT.

Độ tuổi cũng ảnh hưởng đến tình trạng gia tăng tổn thương não chất trắng. Một số tác giả cũng ghi nhận phân độ Fazekas này không đặc trưng khi đánh giá RLTKNT ở người lớn tuổi và cần kết hợp với các tổn thương khác [40], [74].

1.3.7. Tổn thương não ở bệnh nhân hạ glucose máu

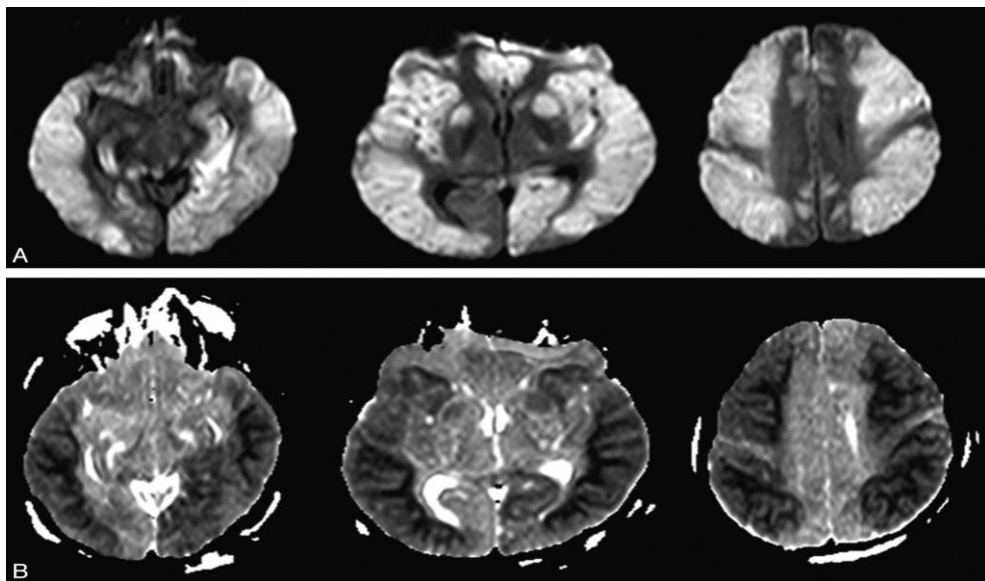
Kang và Jeon S.J (2010), thực hiện đề tài quan sát trên 11 bệnh nhân có ĐTĐ có tình trạng hạ đường máu bằng CHT sọ não, đánh giá hệ số khuếch tán biểu kiến (ADC: apparent diffusion coefficient) và đặc điểm tổn thương não khi bệnh nhân bị hạ glucose máu.

Bệnh nhân nữ 63 tuổi, vào viện vì hôn mê hạ glucose máu, hình ảnh tổn thương tăng tín hiệu ghi nhận ở trung tâm bán cầu dục, bề não thất có tính chất đối xứng. Bề não thất bên giãn lớn biểu hiện tổn thương não có từ trước.



Hình 1.12. Tổn thương tăng tín hiệu ở thì DWI bệnh nhân nữ 63 tuổi, hôn mê [78]

Một hình ảnh khác ghi nhận ở bệnh nhân nam 45 tuổi, vào viện vì hôn mê hạ glucose máu, với hình ảnh CHT tổn thương dạng tăng tín hiệu ở vỏ não vùng trán, thái dương và chẩm không đối xứng (Hình 1.13).



Hình 1.13. Tổn thương tăng tín hiệu không đối xứng ở vỏ não bệnh nhân nam 45 tuổi hôn mê hạ glucose máu [78]

Tổn thương ghi nhận có tăng tín hiệu ở chi sau cạnh não thất bên, hệ số khuếch tán biểu kiến (ADC) giảm. Nhưng sau 4 ngày điều trị, hình B thấy các tổn thương tăng tín hiệu mất đi và ADC trở về bình thường [78]. Nhóm tác giả này ghi nhận: 6 bệnh nhân có thay đổi hệ số khuếch tán biểu kiến ở vùng vỏ não, hồi hải mã, đồi thị, tổn thương rõ ràng là hiện tượng phù não và tổn thương chất trắng, những bệnh nhân có tổn thương một thùy của vỏ não có thể phục hồi sau khi điều trị. Nghiên cứu này góp phần trong chẩn đoán bệnh não do hạ glucose máu, phân biệt với các bệnh não do động kinh, bệnh não chuyển hóa và đột quy [78]. Các tổn thương trên phù hợp với cơ chế bệnh sinh của bệnh não ĐTD, khi tế bào não

không đủ năng lượng đã sử dụng các nguồn năng lượng khác thay thế như ceton gây ngộ độc tế bào, gây phù não, phá hủy cấu trúc não.

Như vậy, giá trị CHT không những giúp chúng ta hiểu rõ hơn các hình thái tổn thương cấu trúc não mà còn biết thêm về các tổn thương trên hình ảnh CHT chức năng góp phần làm sáng tỏ các cơ chế sinh bệnh đang còn tranh cãi ở bệnh nhân ĐTĐ có rối loạn thần kinh nhận thức.

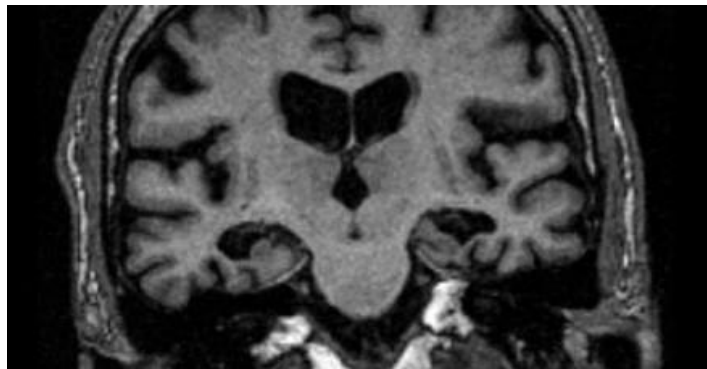
1.4. CÁC TỔN THƯƠNG ĐIỂN HÌNH CỦA RỐI LOẠN THẦN KINH NHẬN THỨC

1.4.1. RLTKNT mức độ nhẹ (Mild Neurocognitive disorder)

Thang điểm MTA đánh giá sớm các tổn thương vùng thái dương có ý nghĩa quan trọng và được khuyến cáo trong tầm soát các rối loạn suy giảm thần kinh nhận thức nhẹ. Những đối tượng có rối loạn về bộ nhớ nhưng những vùng chức năng khác có thể bình thường. Các đối tượng thuộc nhóm này có thể ở trong giai đoạn tiền Alzheimer hoặc các RLTKNT khác ở giai đoạn sớm.

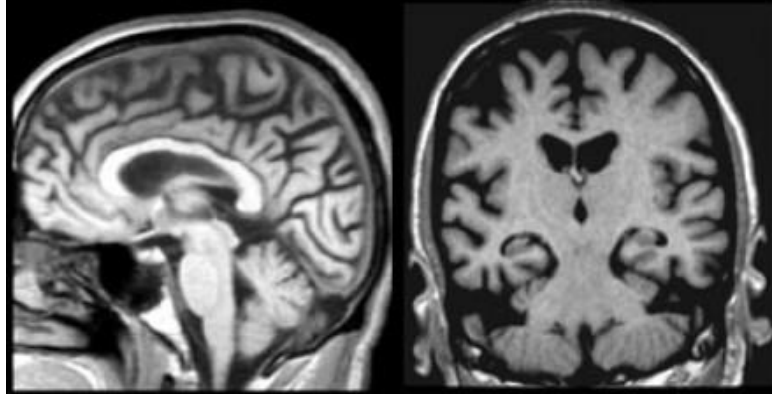
1.4.2. Bệnh Alzheimer

Bệnh Alzheimer chiếm tỷ lệ 50-70% các trường hợp RLTKNT ở người lớn tuổi. ĐTĐ type 2 làm gia tăng tỷ lệ mắc Alzheimer lên gấp 2 lần. Sự phát triển bệnh Alzheimer từ từ và thường sống trung bình 10 năm sau khi có triệu chứng. Theo tiến trình sự teo não lan rộng xuất hiện trong giai đoạn cuối của bệnh Alzheimer và các thể RLTKNT khác. Do đó việc chẩn đoán sớm có giá trị quan trọng trong việc quản lý bệnh nhân RLTKNT ngăn ngừa tiến triển đến giai đoạn nặng và phụ thuộc vào người thân. Một ví dụ về Alzheimer giai đoạn cuối:



Hình 1.14. *Tổn thương não phù hợp với chẩn đoán Alzheimer [58],[149]*

Trên hình ảnh 1.14 cho thấy teo hồi hải mã mức độ nặng và thùy thái dương MTA= 4. Teo não toàn bộ GCA=3. Tuy nhiên, hình ảnh này không phải là đặc hiệu cho bệnh Alzheimer vì thang điểm GCA= 3 cũng thấy ở tổn thương RLTKNT giai đoạn cuối khác. Một ví dụ khác về tiền Alzheimer:



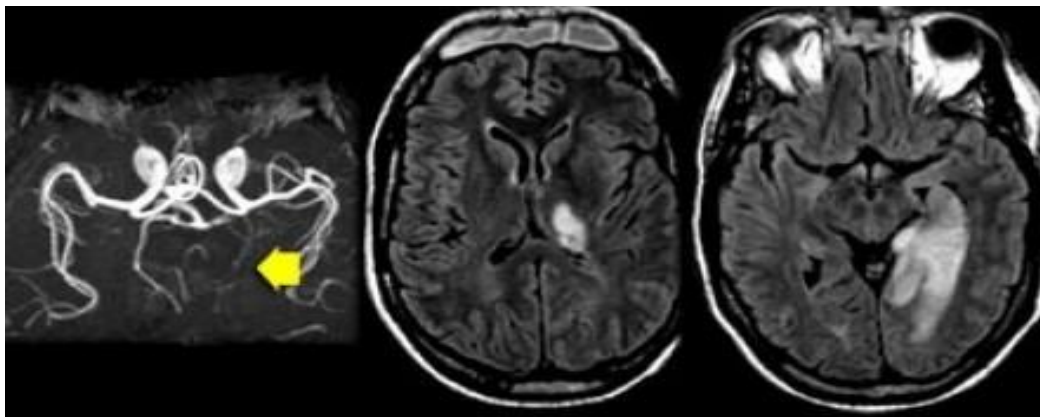
Hình 1.15. *Tổn thương dạng tiền Alzheimer [58],[149]*

Hình ảnh 1.15 trên cho thấy hồi hải mã bình thường nhưng đã có dấu hiệu teo thùy đỉnh nặng với hai khu vực là sau hạch bó và tiểu thùy bốn cạnh, hồi trước chêm.

Việc chẩn đoán Alzheimer trong giai đoạn sớm tập trung vào vùng thái dương và đôi thị đây là hai khu vực Alzheimer bắt đầu.

1.4.3. RLTKNT mạch máu (SSTT mạch máu)

RLTKNT mạch máu thường gặp xếp thứ 2 sau bệnh Alzheimer. Đôi khi có thể phân biệt được Alzheimer bởi sự khởi phát đột ngột và liên quan đến các yếu tố nguy cơ mạch máu. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy ở đối tượng ĐTD type 2 thì RLTKNT mạch máu chiếm tỷ lệ ngang bằng nhau với Alzheimer [41].

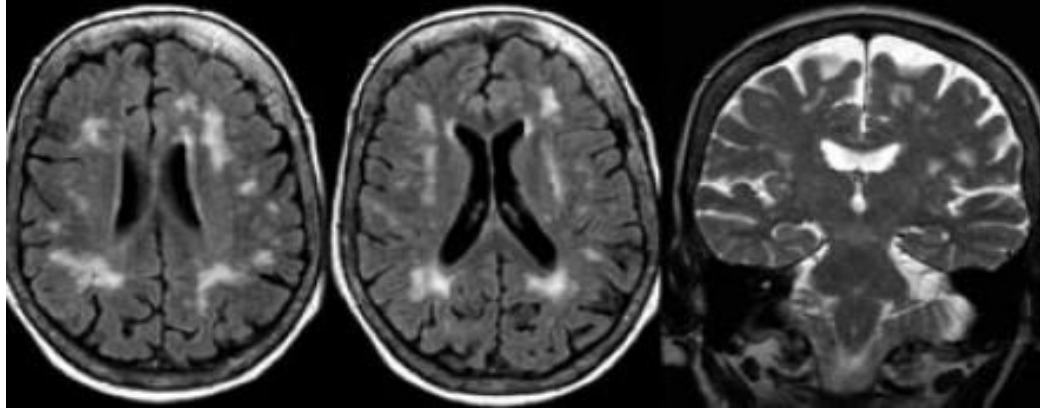


Hình 1.16. *Hình ảnh tổn thương cho thấy nhồi máu chiếm lược vùng cấp máu động mạch não sau liên quan đến hồi hải mã [58]*

Những kiểu tổn thương hay gặp là bệnh lý mạch máu nhỏ, các rối loạn kiểu này không thay đổi nhiều chức năng vận động nhưng làm thay đổi nhanh chóng chức năng nhận thức của bệnh nhân. Những tổn thương mạch máu lớn như đột quỵ nhồi máu não, xuất huyết não sẽ ảnh hưởng tức thì đến chức năng vận động, cảm giác nhưng cũng thay đổi từng bước các chức năng TKNT khác. Có đến hơn 80% bệnh nhân bị RLTKNT sau đột quỵ nhồi máu não. ĐTD là những yếu tố nguy cơ hàng đầu gia tăng tổn thương vi mạch máu ở bệnh nhân RLTKNT. Loại nhồi máu này có thể dẫn đến chứng RLTKNT đột ngột nếu

nằm ở bán cầu ưu thế và không xảy ra RLTKNT nếu xảy ra ở bán cầu không ưu thế [40],[58],[132].

Hầu hết các bệnh nhân bị RLTKNT mạch máu đều có tổn thương bệnh não chất trắng lan tỏa với các tổn thương dạng dải và Fazekas 3 điểm trở lên



Hình 1.17. RLTKNT mạch máu nhưng thùy thái dương bình thường [58]

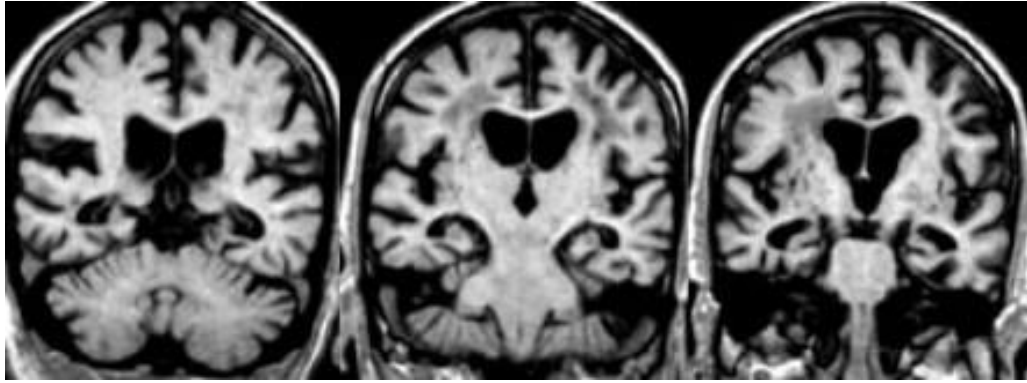
Tổn thương RLTKNT mạch máu với tổn thương chất trắng lan tỏa dạng dải dọc theo cạnh não thất. Ở một số bệnh nhân có tổn thương não chất trắng có thể có giãn thể tích não thất do teo não toàn bộ (GCA 3 điểm trở lên) và cũng bị teo thùy thái dương giữa. Một vài trường hợp thùy thái dương có thể bình thường nhưng đã có xuất hiện tổn thương chất trắng lan tỏa [58],[149] (Hình 1.17).

Các nghiên cứu gần đây chứng minh vai trò kiểm soát các yếu tố nguy cơ mạch máu như: thuốc lá, glucose máu, huyết áp, mỡ máu có ý nghĩa ngăn chặn tiến trình nặng lên của RLTKNT mạch máu. Rối loạn chức năng nhận thức trong RLTKNT mạch máu có thể là kết quả của hai dạng tổn thương mạch máu:

Bệnh lý mạch máu lớn: Vùng cấp máu ĐM não trước hay các khu vực kết hợp: thái dương- đỉnh và thái dương chẩm của bán cầu ưu thế. Nhồi máu vùng cấp máu ĐM não sau: vùng cạnh giữa hồi hải mã và phần dưới thùy thái dương của bán cầu não ưu thế. Nhồi máu ở ĐM chính của bán cầu não ưu thế: thùy trán và thùy đỉnh.

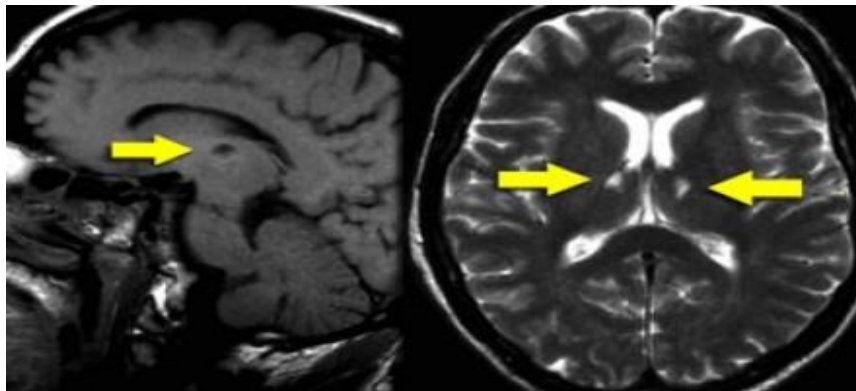
Bệnh lý mạch máu nhỏ: Nhiều ổ nhồi máu não lỗ khuyết trong chất trắng thùy trán (> 2 ổ nhồi máu) và hạch nền (> 2 ổ nhồi máu). Tổn thương não chất trắng ít hơn 25% của chất trắng toàn não và nhồi máu ở hai bên đồi thị

Gần đây người ta quan tâm và nghiên cứu nhiều về bệnh lý mạch máu nhỏ, nó được xem như là yếu tố dự báo của suy giảm thần kinh nhận thức. Hơn nữa, nó còn làm tăng thêm tác động trong vòng xoắn cơ chế bệnh sinh của Alzheimer.



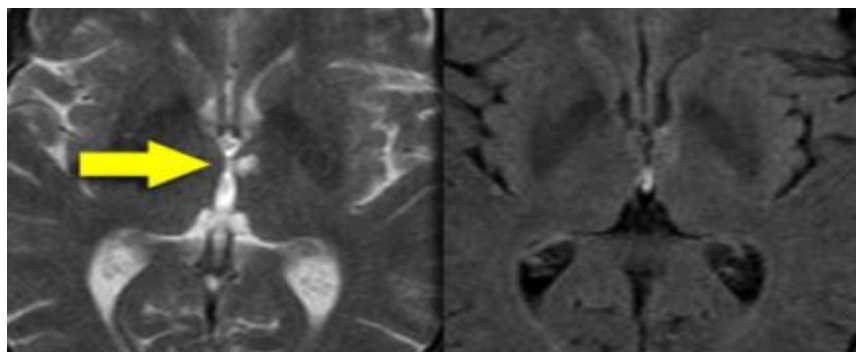
Hình 1.18. Thoái hóa trán thái dương ở bệnh nhân có RLT-KNT mạch máu [58]

Hình 1.18 ghi nhận những tổn thương chất trắng quanh não thất, ngoài ra bệnh nhân còn có MTA 3-4 điểm, khả năng bệnh nhân này vừa có RLT-KNT mạch máu và kết hợp với Alzheimer, sự kết hợp hai loại tổn thương này thường gặp ở bệnh nhân cao tuổi.



Hình 1.19. Nhồi máu lỗ khuyết hai bên vùng đồi thị [58]

Quá trình lão hóa tự nhiên cũng có thể ghi nhận tăng tín hiệu chất trắng và teo não nhưng không bị mất trí nhớ. Để khắc phục nhược điểm này APA đã xây dựng các tiêu chí cụ thể giúp chẩn đoán RLT-KNT và Alzheimer... cũng như sử dụng các xét nghiệm như định lượng nồng độ amyloid β trong dịch não tủy [58],[79]. Các hạt nhân trung gian của đồi thị có vai trò quan trọng trong học tập và ghi nhớ. Tổn thương nhồi máu não lớn hay nhồi máu não lỗ khuyết hai bên vùng này đều có thể dẫn đến RLT-KNT.

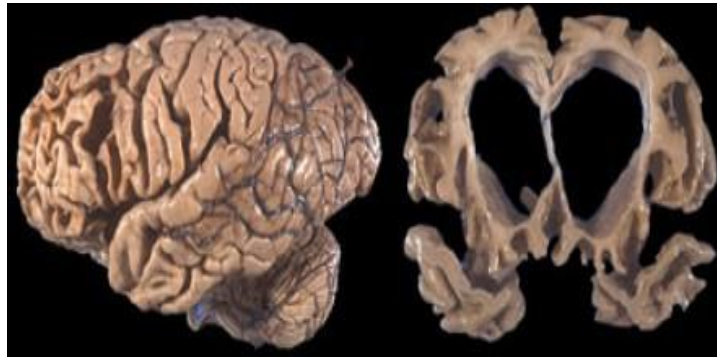


Hình 1.20. Xung xóa dịch FLAIR bỏ sót tổn thương nhồi máu lỗ khuyết vùng đồi thị [58]

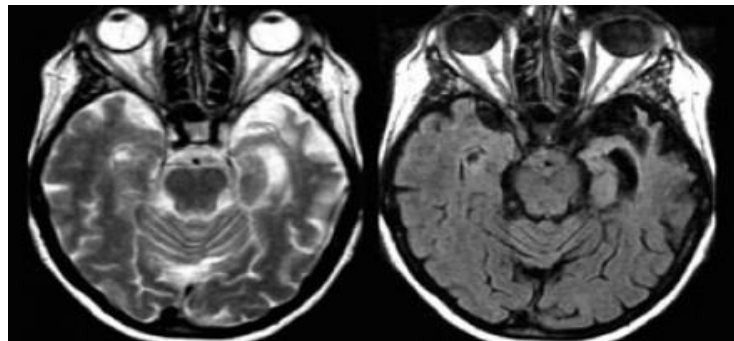
Trên chuỗi xung FLAIR có thể dễ dàng bỏ sót các tổn thương nhồi máu lỗ khuyết này vì dễ nhầm lẫn với các cấu trúc giải phẫu hiện diện ở đây (*dấu mũi tên vàng hình 1.20*). Do đó, cần có xung T2WI có độ phân giải cao hơn để phát hiện các tổn thương nhồi máu vùng đồi thị.

1.4.4. Thoái hóa thùy trán thái dương (FTLD)

Thoái hóa thùy trán thái dương (FTLD) trước đây gọi là bệnh PICK, là một bệnh lý RLTKNT tiến triển chiếm khoảng 5-10% các trường hợp RLTKNT và thường xảy ra ở đối tượng tiền mãn kinh. FTLD đặc trưng trên lâm sàng với các rối loạn hành vi và ngôn ngữ có thể xảy ra trước hoặc trội hơn các rối loạn sa sút về trí nhớ. Không có điều trị đặc hiệu cho bệnh lý này.



Hình 1.21. Thoái hóa FTLD với teo não tập trung vùng thái dương và trán, không có teo não vùng đỉnh chẩm [58],[149]



Hình 1.22. Hình ảnh T2WI và FLAIR với teo não dạng lưỡi dao “knife blade” ở thùy thái dương bên trái trong khi thùy thái dương phải teo nhẹ [58]

Hình 1.22 ghi nhận ở bệnh nhân có triệu chứng mất khả năng ngôn ngữ tiến triển, phát hiện nổi bật nhất là teo não không đối xứng tập trung chủ yếu thùy thái dương trái một phần nhỏ thùy thái dương phải mà còn teo não ở vùng đồi thị. Tình trạng teo não này xuất hiện hình ảnh “knife blade”. Ngoài ra còn ghi nhận hình ảnh tăng tín hiệu ở xung FLAIR có thể do bệnh lý Gliosis. Tình trạng teo não thùy thái dương trái có thể nhận ra do chứng mất ngôn ngữ, rối loạn vận ngôn, nhưng nếu xảy ra tình trạng teo thùy thái dương bên phải sẽ khó nhận ra bởi vì chỉ xuất hiện các rối loạn tinh tế trong việc nhận diện khuôn mặt [58], [115], [138].

1.5. CÁC NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN VỀ RỐI LOẠN THẦN KINH NHẬN THỨC Ở BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2

Mối quan hệ giữa bệnh ĐTĐ và RLTKNT đã được đề xuất vào năm 1992. Trong hơn hai thập kỷ qua, nhiều nghiên cứu đã chứng minh mối quan hệ giữa bệnh ĐTĐ type 2 với RLTKNT. Hiện nay, một số nghiên cứu đa trung tâm trên các đối tượng khác nhau thể hiện mối liên quan chặt chẽ giữa ĐTĐ type 2 và RLTKNT. Dự kiến tỷ lệ mắc bệnh ĐTĐ và RLTKNT có xu hướng gia tăng song song với với nhau. Một số nghiên cứu cho thấy RLTKNT mạch máu có tỷ lệ gần bằng bệnh Alzheimer ở đối tượng ĐTĐ type 2 [38], [41].

Năm 1922: Miles WR, Root HF cho thấy nồng độ insulin máu thấp, độ nhạy insulin, chức năng tế bào tụy có liên quan đến suy giảm TKNT ở đối tượng ĐTĐ và rối loạn dung nạp glucose ở độ tuổi trung niên [101].

Năm 1950: De Jong RN (1950): Nghiên cứu về mối liên quan giữa thay đổi tưới máu não với biến chứng hệ thần kinh trung ương ở bệnh nhân ĐTĐ. Thuật ngữ bệnh não ĐTĐ đã được giới thiệu như một biến chứng của ĐTĐ, với các biểu hiện tình trạng suy giảm nhận thức.

Năm 1965: Nghiên cứu giải phẫu bệnh tế bào não của 16 bệnh nhân ĐTĐ tử vong vì các biến chứng mạch máu. Qua nghiên cứu cho thấy hiện tượng vôi hóa, xơ hóa dạng sợi tế bào thần kinh, bề gãy cấu trúc sợi trục, teo hạt nhân sinh chất dạng răng cưa, lắng đọng các mảng bám amyloid β ... Các tác giả cho rằng đây là mô bệnh học của bệnh não ĐTĐ, bởi nó đặc trưng và khác với các dạng thương tổn khác [169].

Một số nghiên cứu đã chứng minh sự gia tăng AD và RLTKNT mạch máu ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 so với người không bị đái tháo đường:

Nghiên cứu Rotterdam trên 6.370 bệnh nhân từ 55 tuổi trở lên trong 2 năm bằng cách sử dụng 2 thang điểm MMSE và Geriatric Mental State Schedule cho thấy ĐTĐ type 2 tăng nguy cơ phát triển chứng RLTKNT lên gấp đôi. Những bệnh nhân được điều trị bằng insulin có nguy cơ tương đối cao hơn 3 đến 4 lần [110]

Arvanitakis và cộng sự đã nghiên cứu tiến cứu 800 nữ tu và linh mục hơn 9 năm. 15% số người này có hoặc phát triển ĐTĐ type 2 và cho thấy 65% tăng nguy cơ phát triển AD [28].

Nghiên cứu Honolulu Asia Aging điều tra 2.574 người Mỹ gốc Nhật Bản cho thấy tăng 1,8 lần nguy cơ phát triển AD và 2,3 lần nguy cơ RLTKNT mạch máu. Nguy cơ phát triển AD tăng lên đáng kể đến 5,5 lần ở những bệnh nhân ĐTĐ type 2 kèm theo gen APOE 4e so với bệnh nhân không có ĐTĐ type 2 hoặc không có gen APOE 4e. Tuy nhiên, nghiên cứu Peila R. (2002) tìm thấy tăng nguy cơ AD còn xuất hiện ở bệnh nhân không có gen APOE 4e [113].

Sinclair et và cộng sự (2000), Gregg EW (2003), Cukierman và cộng sự (2005), Sullivan (2006) ghi nhận tác động phức tạp của rối loạn chức năng TKNT ở bệnh nhân ĐTĐ type 2, gia tăng tỷ lệ bệnh Alzheimer và tăng tỷ lệ RLTKNT mạch máu [64], [133].

Theo Bhavna Sharma, Ahmed H Abdelhafiz (2014), đái tháo đường làm gia tăng tỷ lệ Alzheimer lên 1,56 lần, sa sút trí tuệ mạch máu lên 2,56 lần và sa sút trí tuệ chung là 1,73 lần [32]

Một số các nghiên cứu về các yếu tố nguy cơ ở đối tượng đái tháo đường type 2 làm gia tăng RLTKNT, cụ thể như sau:

Theo nghiên cứu Gregg EW và cộng sự (2003), Biessels G.J (2015), Stoeckel LE, Arvanitakis Z (2016) cho thấy độ tuổi khởi bệnh rối loạn thần kinh nhận thức ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 tiến triển nhanh hơn 7,8 năm. Đái tháo đường đã làm gia tăng nguy cơ tiến triển đến Alzheimer gấp ba lần so với những người không mắc đái tháo đường. Tình trạng béo phì, lối sống tĩnh tại, mức độ đề kháng insulin, kiểm soát kém HbA1c, huyết áp và lipid máu... không những gia tăng các biến chứng tim mạch mà còn đẩy nhanh các suy giảm lĩnh vực chức năng nhận thức [40],[41], [64], [79], [140].

Trong một nghiên cứu khác của Honolulu-Asia Aging, các tác giả đã chỉ ra mối liên quan giữa nồng độ insulin và RLTKNT ở những bệnh nhân trên 75 tuổi có glucose máu kiểm soát kém và hoặc ĐTĐ không được chẩn đoán cho thấy tăng nguy cơ AD nhiều hơn gấp 2 lần ở những người có nồng độ glucose máu bình thường [113], [147], [148].

Theo nghiên cứu ACCORD- MIND, tỷ lệ teo não đã giảm ở nhóm điều trị hạ glucose máu tích cực hơn so với nhóm điều trị theo khuyến cáo. Kiểm soát huyết áp tối ưu cho thấy tình trạng teo não lại tăng lên so với điều trị chuẩn, có lẽ như những tiêu chuẩn bảo vệ tim mạch trên bệnh nhân đái tháo đường chưa chắc đã bảo vệ tốt cho não [38].

Bruce và cộng sự (2008) phát hiện ra 17,5% bệnh nhân ĐTĐ type 2 cao tuổi có biểu hiện sa sút trong các hoạt động sống hàng ngày từ trung bình đến nặng, 11,3% có rối loạn thần kinh nhận thức và 14,2% bị trầm cảm [47].

Yael Reijmer (2012) chứng minh sự tương tác giữa một loạt các yếu tố nguy cơ tim mạch như THA, béo phì, rối loạn lipid máu, ĐTĐ, đột quỵ, nhồi máu não im lặng gây bệnh Alzheimer, RLTKNT mạch máu mức độ nhẹ và điển hình [168].

Nhìn chung các nghiên cứu không thống nhất các yếu tố nguy cơ trên bệnh nhân đái tháo đường, một số yếu tố nguy cơ có thể tóm tắt như: béo phì, thời gian phát hiện đái tháo đường, nồng độ glucose máu/ HbA1c, rối loạn lipid máu, hạ glucose máu... Chưa có nghiên cứu nào đánh giá kiểm soát glucose máu như thế nào, biến chứng ĐTĐ có làm tăng thêm mức độ rối loạn các chức năng thần kinh nhận thức hay không?

Điễm qua các nghiên cứu về liên quan giữa CHT sọ não ở bệnh nhân ĐTĐ với tình trạng RLTKNT, các nghiên cứu này đã đánh dấu một bước tiến đưa công cụ hình ảnh minh chứng những tổn thương thực tế làm rõ những RLTKNT ở bệnh nhân ĐTĐ là hoàn toàn có cơ sở khoa học. Cụ thể:

Theo Reinhold Schmidt và cộng sự (2004) ghi nhận hình ảnh CHT sọ não ở bệnh nhân ĐTĐ và nhóm chứng có sự khác biệt về các tổn thương chất trắng như: nhồi máu lỗ khuyết, teo các khu vực trong não vùng đồi thị, hồi hải mã nhưng không có ý nghĩa thống kê, ngược lại tình trạng giãn não thất khác biệt rõ và có ý nghĩa thống kê ở hai nhóm bệnh và nhóm chứng [129].

Sanne M Manschot (2006) đã nghiên cứu về mối tương quan giữa tổn thương cấu trúc não trên CHT với RLTKNT ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 [132].

Van Harten và cộng sự (2006) và (2007), cũng tổng hợp các nghiên cứu từ 1994-2006 về tổn thương sọ não trên CHT/ CLVT ở bệnh nhân ĐTĐ và đối tượng có nguy cơ tim mạch. Tổng hợp các kết quả nghiên cứu cho thấy, ĐTĐ làm tăng nguy cơ nhồi máu não lỗ khuyết 1,3 lần ở nhóm chung và 1,4 lần ở nhóm có bệnh lý mạch máu kèm theo, tăng nguy cơ teo vỏ não và vùng dưới vỏ, mối liên quan giữa ĐTĐ và tổn thương WLMs chưa rõ ràng; nghiên cứu còn cho thấy tưới máu não ở bệnh nhân ĐTĐ suy giảm qua kỹ thuật PET, SPECT và MRI chức năng, góp phần làm rõ cơ chế rối loạn chuyển hóa và mạch máu trên bệnh nhân ĐTĐ. Tuy nhiên, nhược điểm các nghiên cứu trên là không đánh giá được mức độ tổn thương não với các suy giảm chức năng thần kinh nhận thức [152], [151].

Theo Smith E, Egorova và cộng sự (2008) ghi nhận thoái hóa chất trắng và teo não trên CHT sọ não có liên quan đến tiến trình từ nhận thức bình thường đến RLTKNT nhẹ và điển hình. Một số tổn thương khác cũng hay gặp trong bệnh lý mạch máu nhỏ như: nhồi máu não lỗ khuyết, thoái hóa chất trắng có liên quan đến RLTKNT mạch máu. Yếu tố nguy cơ quan trọng là THA và ĐTĐ [134].

Tuy nhiên, Moran (2013) nghiên cứu cho thấy mối tương quan giữa RLTKNT ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 với tình trạng teo não trên CHT liên quan nhiều đến thoái hóa não hơn là bệnh lý mạch máu [104].

Theo Roberts, R. O., Knopman, D. S và cộng sự (2014), nghiên cứu trên 1437 đối tượng ghi nhận ĐTĐ type 2 có liên quan đến RLTKNT mức độ nhẹ, chức năng điều hành, trí nhớ và ngôn ngữ, liên quan đến tổn thương nhồi máu não dưới vỏ, teo não, thoái hóa chất trắng, giảm thể tích các vùng não. THA cũng ảnh hưởng đến chức năng điều hành do tổn thương mạch máu nhỏ và lớn [122].

Theo G. J. Biessels (2015), nghiên cứu RLTKNT ở nhóm ĐTĐ và nhóm chứng ghi

nhận nhồi máu não lỗ khuyết, nhồi máu vùng vỏ não và teo não chiếm tỷ lệ cao ở bệnh nhân ĐTĐ. Ngược lại, độ nặng của tổn thương não chất trắng không khác biệt giữa hai nhóm [35],[40].

Val Bussel (2017), đã tổng hợp minh chứng và phân loại các tổn thương não hay gặp ở bệnh nhân ĐTĐ như chúng tôi trình bày ở bảng 1.4 [149], [150].

Theo Yadong Zhai và cộng sự (2018) và Ward. R (2019), ĐTĐ là yếu tố nguy cơ độc lập của bệnh não ĐTĐ đây là một biến chứng của ĐTĐ mà đặc trưng là sự suy giảm TKNT và phá hủy cấu trúc tế bào não [156], [170].

Geert Jan Biessel (2015) và (2018), đã đưa ra khái niệm và cơ chế bệnh sinh rõ ràng về bệnh não ĐTĐ. Là một thuật ngữ chỉ điểm tổn thương não do ĐTĐ. Nó bao gồm suy giảm chức năng TKNT, suy giảm tín hiệu dẫn truyền thần kinh, tính dẻo thần kinh và thay đổi cấu trúc cơ bản của tế bào não liên quan đến bệnh ĐTĐ. Hoặc ảnh hưởng trực tiếp tình trạng hạ glucose máu cấp tính, sự gia tăng glucose máu cấp tính và đột quy. Tác giả phân ra suy giảm TKNT có hai dạng: Bệnh não đái tháo đường type 1 và bệnh não đái tháo đường type 2 [40],[41].

Ngày càng có nhiều bằng chứng và cơ sở khoa học chứng minh tổn thương não ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 tiến triển nhanh hơn người bình thường. Một số các nghiên cứu cũng cho thấy điểm số thấp MoCA và MMSE có liên quan đến tình trạng RLTKNT và tổn thương não, cũng như suy giảm các lĩnh vực chức năng thần kinh nhận thức ở bệnh nhân đái tháo đường. Tuy nhiên, chưa có xác định mức điểm số trung bình của MoCA và MMSE có liên quan gì giữa RLTKNT đi kèm với các yếu tố nguy cơ và biến chứng ĐTĐ hay không?; chưa xác định được điểm cắt MoCA trong gợi ý tổn thương não; hay xác định các mối liên quan và định khu tổn thương trên CHT sọ não với các rối loạn lĩnh vực thần kinh nhận thức thì chưa có báo cáo nào.

Do đó, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm tìm ra một số các yếu tố nguy cơ, đặc điểm hình ảnh học CHT sọ não hay gặp, tìm hiểu các mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ, kiểm soát đái tháo đường với hình ảnh học CHT sọ não và các mức độ rối loạn chức năng thần kinh nhận thức ở đối tượng đái tháo đường type 2.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Các đối tượng được chọn vào nghiên cứu là những bệnh nhân có độ tuổi từ 45-85 mắc bệnh đái tháo đường type 2 có RLTKNT theo phân loại DSM 5, được xác định tổn thương bằng CHT sọ não tại bệnh viện Đa khoa Gia Đình Đà Nẵng.

2.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường

Theo ADA (2016), chẩn đoán đái tháo đường dựa vào nồng độ glucose máu đói, nghiệm pháp dung nạp glucose 75g, nồng độ HbA1c hoặc glucose máu bất kỳ như sau:

- a. Glucose máu lúc đói ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l) (*) hoặc
- b. Glucose máu 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp 75g glucose (OGTT 75g): OGTT ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) hoặc
- c. HbA1c $\geq 6,5\%$ hoặc
- d. Đối tượng có hội chứng tăng glucose máu, hoặc tình trạng tăng glucose cấp và glucose máu bất kỳ ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)

(*): Để làm xét nghiệm glucose máu đói và nghiệm pháp dung nạp glucose, bệnh nhân cần nhịn ăn ít nhất 8h và lấy máu tĩnh mạch.

Nếu không có triệu chứng kinh điển của tăng glucose máu (bao gồm tiểu nhiều, uống nhiều, ăn nhiều, sụt cân không rõ nguyên nhân), xét nghiệm chẩn đoán a, b, d ở trên cần được thực hiện lặp lại lần 2 để xác định chẩn đoán. Thời gian thực hiện xét nghiệm lần 2 sau lần thứ nhất có thể từ 1 đến 7 ngày [15], [20], [70].

Theo Hiệp Hội Nội tiết-Đái tháo đường Việt Nam, có thể định lượng glucose máu lúc đói 2 lần ≥ 126 mg/dL (hay 7 mmol/L) hoặc đo HbA1c 2 lần để chẩn đoán ĐTĐ, Xét nghiệm HbA1c được đo tại phòng xét nghiệm được chuẩn hóa quốc tế, thực hiện bằng phương pháp sắc ký lỏng cao áp [1], [12].

2.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán RLTKNT điển hình theo DSM 5

A. Có bằng chứng suy giảm nhận thức đáng kể ở ít nhất 01 trong các lĩnh vực nhận thức (sự tập trung chú ý, chức năng điều hành, học tập và trí nhớ, chức năng ngôn ngữ, thị giác không gian và nhận thức xã hội) dựa trên:

- (i) Than phiền của người bệnh hoặc của người thân hoặc ghi nhận bởi bác sĩ về

sự suy giảm rõ rệt chức năng nhận thức của bệnh nhân và:

(ii) Suy giảm đáng kể trong biểu hiện nhận thức, tốt nhất là được xác định bằng các test tâm thần kinh đã được chuẩn hóa hoặc nếu không thì dựa trên đánh giá lâm sàng có chất lượng khác.

B. Suy giảm nhận thức làm *ảnh hưởng* đến tính độc lập trong các hoạt động hằng ngày (tức là cần sự hỗ trợ tối thiểu ở các hoạt động sống phức tạp như trả hóa đơn, dùng thuốc điều trị, ...)

C. Bệnh nhân không bị mê sảng, lú lẫn cấp

D. Suy giảm nhận thức không phải do nguyên nhân tâm thần kinh khác (ví dụ trầm cảm hay tâm thần phân liệt) [14], [119], [137].

2.1.4. Tiêu chuẩn chẩn đoán RLTKNT nhẹ theo DSM 5

A. Có bằng chứng suy giảm nhận thức đáng kể ở ít nhất 01 trong các lĩnh vực nhận thức (sự tập trung chú ý, chức năng điều hành, học tập và trí nhớ, chức năng ngôn ngữ, thị giác không gian và nhận thức xã hội) dựa trên:

(i) Than phiền của người bệnh hoặc của người thân hoặc ghi nhận bởi bác sĩ về sự suy giảm rõ rệt chức năng nhận thức của bệnh nhân và:

(ii) Suy giảm đáng kể trong biểu hiện nhận thức, tốt nhất là được xác định bằng các test tâm thần kinh đã được chuẩn hóa hoặc nếu không thì dựa trên đánh giá lâm sàng có chất lượng khác.

B. Suy giảm nhận thức *chưa ảnh hưởng* đến tính độc lập trong các hoạt động hằng ngày (tức là không cần sự hỗ trợ tối thiểu ở các hoạt động sống phức tạp như trả hóa đơn, dùng thuốc điều trị, ...) nhưng phải cần cố gắng nhiều hơn mức bình thường.

C. Bệnh nhân không bị mê sảng, lú lẫn cấp.

D. Suy giảm nhận thức không phải do nguyên nhân tâm thần kinh khác (ví dụ trầm cảm hay tâm thần phân liệt).

Các test tâm thần kinh được sử dụng là MMSE và MoCA

Chúng tôi sử dụng thang điểm KATZ để đánh giá hoạt động chức năng cơ bản (ADL) và thang điểm Lawton để đánh giá hoạt động chức năng trong sinh hoạt (IADLs), nhằm phân loại rối loạn thần kinh nhận thức nhẹ hay điển hình; tùy phụ thuộc vào tình trạng suy giảm các lĩnh vực chức năng nhận thức có ảnh hưởng đến hoạt động hoạt động độc lập hay lệ thuộc một phần hoặc hoàn toàn vào người thân [14], [89], [95], [119], [137]. Xem thêm phụ lục.

2.1.5. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có bệnh lý nội khoa kèm theo như: suy giáp, suy tuyến thượng thận, suy gan, suy thận nặng, rối loạn điện giải và thiếu máu nặng.
- Bệnh nhân nghiện rượu
- Bệnh nhân nhiễm HIV
- Bệnh nhân bị đột quỵ cấp, hôn mê, sa sút trí tuệ tiến triển nhanh như: hội chứng cận ung thư, hội chứng thoái hóa tiểu não, viêm não virus.
- Bệnh nhân hiện mắc hoặc tiền sử có tổn thương não như: u não, viêm não, chấn thương sọ não.
- Bệnh nhân mắc các bệnh lý tâm thần như: trầm cảm (thang điểm DASS21), tâm thần phân liệt.
- Những bệnh nhân có thị lực kém, thính lực kém, rối loạn vận động không thực hiện được các bài kiểm tra đánh giá thần kinh nhận thức.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu theo phương pháp mô tả cắt ngang tất cả các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chọn bệnh.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Vì nghiên cứu xác định mối liên quan giữa RLTKNT với tổn thương CHT sọ não ở bệnh nhân ĐTD, nên chúng tôi chọn cỡ mẫu được tính theo công thức so sánh 02 tỷ lệ trong quần thể:

$$n = \frac{\left(z_{\alpha/2} \sqrt{2\bar{p}(1-\bar{p})} + z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right)^2}{\Delta^2}$$

Trong đó:

n: là cỡ mẫu nghiên cứu, α : là mức ý nghĩa thống kê, β : là mức sai lầm cho phép

$Z_{\alpha/2}$: là trị số Z cho phân phối chuẩn $\alpha/2$, với mức ý nghĩa 95%, $\alpha=0,05$ thì $Z_{\alpha/2}= 1,96$

Z_{β} : là trị số Z cho phân phối chuẩn xác suất β ; với power 80%, $\beta =0,2$ thì $Z_{\beta}=0,84$.

p_1 : là tỷ lệ rối loạn thần kinh nhận thức ở bệnh nhân ĐTD theo nghiên cứu trước đó

p_2 : là tỷ lệ tổn thương CHT sọ não ở bệnh nhân ĐTD theo nghiên cứu trước đó.

$\Delta = p_1 - p_2$ và $\bar{p} = (p_1 + p_2)/2$ [2]

Theo Moran và cộng sự (2013), tỷ lệ RLTKNT ở bệnh nhân ĐTD là 36,2% (p_1), tỷ lệ thoái hóa não chất trắng là 9,4% (p_2) [104].

Theo công thức trên cỡ mẫu tối thiểu cho cả hai nhóm là $n= 98$ đối tượng

2.2.3. Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện, thỏa mãn các tiêu chuẩn chọn bệnh, tiêu chuẩn loại trừ và đồng ý tự nguyện tham gia vào nghiên cứu. Cụ thể như sau:

Bước 1: Bệnh nhân đái tháo đường type 2 đã và đang điều trị đến khám bệnh, được kiểm tra các chỉ số nhân trắc, hỏi tiền sử, bệnh sử, khám kiểm tra tổng quát bởi bác sĩ Nội tiết- Đái tháo đường.

Bước 2: Giải thích cho bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn chọn mẫu (độ tuổi 45-85, than phiền về nhận thức) tham gia vào nhóm nghiên cứu tầm soát RLTKNT. Nếu bệnh nhân đồng ý, thì ký cam kết tham gia tự nguyện.

Bước 3: Thực hiện kiểm tra thần kinh và làm các trắc nghiệm kiểm tra thần kinh nhận thức qua các thang: MMSE, MoCA; đánh giá mức độ hoạt động độc lập bằng ADL, IADLs và thang điểm trầm cảm DASS21, bởi nghiên cứu sinh và 01 bác sĩ thần kinh được huấn luyện kỹ về cách thức đánh giá thần kinh nhận thức và thực hiện theo protocol quy ước.

Bước 4: Nhóm bệnh nhân có điểm số MMSE và/ hoặc MoCA bất thường sẽ được phân loại RLTKNT bằng tiêu chuẩn DSM5.

Bước 5: Tiến hành kiểm tra xét nghiệm và chụp CHT sọ não theo protocol soạn sẵn.

2.2.4. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thực hiện thu thập số liệu từ 01/2017 đến 06/2019 tại Bệnh viện Đa khoa Gia Đình Đà Nẵng.

2.2.5. Các biến số và chỉ số nghiên cứu

2.2.5.1. Biến số khảo sát về đặc điểm chung và các yếu tố nguy cơ

(i). *Tuổi*: Là tuổi tại thời điểm khám (bằng năm hiện tại trừ đi năm sinh)

Qua các nghiên cứu ghi nhận, người cao tuổi có độ tuổi ≥ 65 trở lên có nguy cơ RLTKNT chiếm tỷ lệ cao. Theo Hebert và cộng sự (2018), nghiên cứu dự báo nguy cơ Alzheimer tại Hoa Kỳ đã phân cấu trúc nhóm tuổi theo bậc 10 năm một [7], [103], [109]. Căn cứ vào các khuyến cáo trên chúng tôi chia đối tượng làm hai nhóm < 65 tuổi và ≥ 65 tuổi để phân tầng nguy cơ RLTKNT [12],[18].

(ii). *Trình độ học vấn*: Phân theo các cấp như sau:

- Tiểu học + Trung học cơ sở (Tiểu học-THCS)
- Trung học phổ thông (THPT)
- Cao đẳng, Đại học và trên Đại học (CĐ- $\geq$ ĐH)

(iii). *Hoạt động thể lực*: khảo sát bằng phỏng vấn về tình trạng tập thể dục hàng ngày của bệnh nhân và chia làm hai nhóm:

Nhóm có hoạt động thể lực: Đối tượng hoạt động thể lực ≥ 30 phút/ ngày hoặc ≥ 150 phút/ tuần và không có hai ngày ngưng tập liên tục.

Nhóm ít hoạt động hoặc tĩnh tại: đối tượng hoạt động < 30 phút trong/ngày hoặc hoạt động thể dục < 150 phút /tuần [12], [17].

(iv). *Hút thuốc lá*: Theo tiêu chuẩn của nghiên cứu COMMIT (Community Intervention Trial) [144], phân làm hai nhóm:

- Không hút thuốc lá: Người bệnh chưa bao giờ hút thuốc lá hoặc có hút nhưng đã nghỉ hút ít nhất là 5 năm gần lại đây được xem là người không hút thuốc lá.

- Có hút thuốc lá thường xuyên: Bệnh nhân hiện là người đang có hút thuốc lá và đã hút ít nhất 100 điều trở lên được xem là người có hút thuốc lá.

(v). *Thời gian phát hiện đái tháo đường*: Bảng năm hiện tại trừ năm phát hiện bệnh, đơn vị tính bằng năm.

Yếu tố này được đánh giá qua lời khai hoặc có căn cứ vào thời gian điều trị đái tháo đường lần đầu tiên như sổ khám bệnh, tiền sử nhập viện theo dõi...

(vi). *Thời gian phát hiện tăng huyết áp*:

Bảng năm hiện tại trừ năm phát hiện bệnh, đơn vị tính bằng năm.

Yếu tố này được đánh giá qua lời khai hoặc có căn cứ vào sổ khám bệnh, tiền sử nhập viện điều trị có kiểm tra huyết áp hoặc đang điều trị thuốc hạ huyết áp từ những năm trước đó.

(vii). *Chỉ số khối cơ thể (BMI)*

BMI (Body Mass Index) = cân nặng (kg) / chiều cao (m^2)

Trong đó, cân nặng và chiều cao được đo bằng cân bàn điện tử do Trung Quốc sản xuất có gắn thước đo chiều cao, đã đối chiếu với các cân khác, cân được đặt ở vị trí cân bằng và ổn định.

Bệnh nhân đứng thẳng tư thế thoải mái, đặt hai chân vào vị trí đánh dấu trên bàn cân, nhìn về phía trước, hai chân song song trên mặt cân, chỉ mặc quần áo mỏng, không đi dép guốc và không đội mũ, không cầm bất kỳ một vật gì. Kết quả tính bằng mét, sai số không quá 0,5cm.

Chúng tôi phân nhóm BMI theo phân loại béo phì của châu Á dành cho người trưởng thành.

Bảng 2.1. Phân loại béo phì của WHO (2004) dành cho người châu Á trưởng thành [161]

Phân loại	BMI (kg/m ²)
Gầy	< 18,5
Bình thường	18,5 - 22,9
Tăng cân	≥ 23
+ Nguy cơ	23 - 24,9
+ Béo phì độ 1	25 - 29,9
+ Béo phì độ 2	≥ 30

(viii). Vòng bụng (VB)

Vòng bụng được tính bằng đơn vị centimet (cm), được đo bằng thước dây không giãn có chia vạch do Việt Nam sản xuất. Cách đo như sau:

+ Đặt thước dây trực tiếp trên da, thước dây tạo thành mặt phẳng vuông góc với trục của thân.

+ Vị trí chính xác để đo vòng bụng là đường vòng qua giữa vị trí thấp nhất bờ dưới cung sườn và bờ trên mào chậu cùng bên, đường vòng này gần giống với đường qua rốn.

+ Thờ ra bình thường và đo, đảm bảo băng vừa khít, không ép da.

Chúng tôi phân loại VB nguy cơ nam nữ theo chẩn đoán béo bụng của IDF (2006) dành cho người châu Á [71]. Theo IDF, chẩn đoán béo bụng (béo phì trung tâm-central obesity) dành cho người châu Á khi:

- Nam: VB ≥ 90 cm
- Nữ: VB ≥ 80 cm

(ix). Huyết áp động mạch

Xác định huyết áp bằng máy đo HA hiệu ALPK2 (được chuẩn hóa bằng huyết áp thủy ngân) do Nhật Bản sản xuất.

Băng quấn HA kể có bề ngang bằng 2/3 chiều rộng cánh tay, chiều dài túi hơi quấn hết 2/3 chu vi cánh tay.

Chuẩn bị bệnh nhân: Bệnh nhân đi tiểu, được nghỉ ngơi 3-5 phút trước khi đo; không hút thuốc lá, cà phê và vận động trước đo ít nhất 30 phút. Không nói chuyện trong suốt quá trình đo. Đo ở tư thế ngồi tay đo huyết áp để ngang với tim, lưng tựa vào ghế và chân chạm đất hoặc tư thế nằm ngửa trên giường.

Khi đo cần bắt mạch cánh tay được đo trước. Đặt ống nghe lên vị trí đã chọn trước, bơm đến 30 mmHg trên mức áp suất đã ghi, sau đó mở van cho áp suất giảm từ từ với tốc

độ 2 mmHg/giây, HA tối đa tương ứng với tiếng mạch đập đầu tiên (pha 1 Korottkoff), HA tối thiểu tương ứng với tiếng mạch đập biến mất đột ngột (pha 5 Korottkoff).

Tiến hành đo 2 lần, mỗi lần cách nhau tối thiểu 1-2 phút, sau đó lấy kết quả trung bình cộng của 2 lần đo (trị số 2 lần không chênh lệch nhau quá 5 mmHg). Đo hai tay, lấy bên nào huyết áp cao hơn, đề phòng bên kia động mạch có chỗ hẹp.

Chẩn đoán tăng huyết áp, theo ADA (2016), tăng huyết áp được xác định khi:

Huyết áp tâm thu ≥ 140 mmHg hoặc huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg [16].

Theo ADA (2016) và cập nhật 2019 về mục tiêu kiểm soát huyết áp động mạch như sau:

Huyết áp $<140/90$ mmHg áp dụng cho đối tượng có yếu tố nguy cơ tim mạch xơ vữa trong 10 năm $< 15\%$.

Huyết áp $< 130/80$ mmHg áp dụng cho các đối tượng đái tháo đường có yếu tố nguy cơ tim mạch xơ vữa trong 10 năm $> 15\%$ [16], [18].

(Yếu tố nguy cơ chính bệnh tim mạch xơ vữa là: Tăng huyết áp, tiền sử gia đình có bệnh tim mạch do xơ vữa, HDL.C giảm, hút thuốc lá).

(xi). Đo HA tư thế nằm và đứng và đánh giá tình trạng hạ huyết áp tư thế

Chuẩn bị bệnh nhân: Bệnh nhân được nghỉ ngơi 3-5 phút trước khi đo; không hút thuốc lá, cà phê và vận động trước đo ít nhất 30 phút. Không nói chuyện trong suốt quá trình đo.

Đo ở tư thế nằm ngửa trên giường tay đo huyết áp để ngang với tim, đo huyết áp và ghi nhận trị số huyết áp nằm. Sau đó, cho đứng dậy và đo huyết áp tư thế đứng trong vòng 1-3 phút ngay sau khi đứng dậy, ghi nhận trị số huyết áp tư thế đứng.

Đánh giá kết quả: Được xem là hạ huyết áp tư thế đứng khi huyết áp tâm thu tư thế đứng thấp hơn tư thế nằm ≥ 20 mmHg và hoặc huyết áp tâm trương tư thế đứng thấp hơn HATTr tư thế nằm ≥ 10 mmHg.

(xii). Lipid máu

Xét nghiệm bilan lipid máu gồm: cholesterol toàn phần, triglyceride, HDL-cholesterol và LDL- cholesterol. Phân tích kết quả bằng máy BM-HITACHI 704 do Nhật Bản sản xuất.

Chẩn đoán rối loạn lipid máu theo khuyến cáo của NCEP/ATPIII, IDF 2006 như sau:

- Total cholesterol $\geq 200\text{mg/dl}$ ($\geq 5,2\text{ mmol/l}$)
- HDL-C $\leq 40\text{ mg/dl}$ ($\leq 1,028\text{ mmol/l}$) đối với nam và HDL.C $\leq 50\text{ mg/dl}$ ($\leq 1,285\text{ mmol/l}$) đối với nữ
- LDL-C $\geq 130\text{ mg/dl}$ ($\geq 3,4\text{ mmol/l}$)
- Triglycerid $\geq 150\text{mg/dl}$ ($\geq 1,7\text{ mmol/l}$)

Theo khuyến cáo của ADA (2016) và cập nhật 2019 về mục tiêu kiểm soát lipid máu ở bệnh nhân đái tháo đường như sau [18]:

- LDL.C $< 100\text{ mg/dl}$ ($< 2,6\text{ mmol/l}$) đối với bệnh nhân nguy cơ cao (ĐTĐ type 2 nhưng không có nguy cơ chính bệnh tim mạch xơ vữa)
- LDL.C $< 70\text{ mg/dl}$ ($< 1,8\text{ mmol/l}$) đối với bệnh nhân nguy cơ rất cao (ĐTĐ type 2 kèm ≥ 1 nguy cơ chính bệnh tim mạch xơ vữa hoặc đã có bệnh tim mạch xơ vữa.
- HDL.C $> 40\text{ mg/dl}$ ($> 1,02\text{ mmol/l}$) mmol/l đối với nam và HDL.C $> 50\text{ mg/dl}$ ($> 1,28\text{ mmol/l}$) đối với nữ.
- Triglycerid $< 150\text{ mg/dl}$ ($< 1,7\text{ mmol/l}$)

(Yếu tố nguy cơ chính bệnh tim mạch xơ vữa là: Tăng huyết áp, tiền sử gia đình có bệnh tim mạch do xơ vữa, HDL.C giảm, hút thuốc lá).

(xiii). *Chỉ số HbA1c:*

Định lượng HbA1c: Lấy máu tĩnh mạch, thất garo không quá 1 phút, số lượng: 2ml, bảo quản mẫu xét nghiệm 0- 4⁰ C. Sau đó đưa về labo sinh hóa để làm xét nghiệm định lượng. Định lượng bằng phương pháp sắc ký lỏng cao áp trên máy sinh hóa tự động Hitachi 717 (Nhật).

Theo ADA (2016) và cập nhật 2019 về khuyến cáo điều trị, mục tiêu HbA1c dành cho các đối tượng như sau:

- + HbA1c $\leq 7\%$ là mục tiêu chung áp dụng hầu hết các đối tượng
- + HbA1c $\leq 6,5\%$ là mục tiêu áp dụng cho những người trẻ tuổi, mới mắc bệnh ĐTĐ, đang điều trị bằng chế độ thay đổi lối sống hoặc chỉ sử dụng Metformin, không có bệnh lý tim mạch đi kèm.
- + HbA1c $\leq 8\%$ là mục tiêu áp dụng cho những người lớn tuổi, mắc bệnh ĐTĐ nhiều năm, có tiền sử hạ đường huyết, kỳ vọng về thời gian sống không dài và có tiền sử bệnh mạch máu lớn và mạch máu nhỏ [17], [21].

Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng tiêu chuẩn HbA1c $\leq 7\%$ để đánh giá tình trạng kiểm soát HbA1c có đạt hay không.

(xiv). *Glucose máu lúc đói (G_0):*

Lấy máu tĩnh mạch tĩnh mạch buổi sáng, khi bệnh nhân nhịn đói ít nhất 8 tiếng. Thắt garo không qua 1 phút, lấy 2ml máu, bảo quản 0- 4⁰ C. Đưa về labo sinh hóa làm xét nghiệm định lượng.

Theo ADA (2016) và cập nhật 2019 về khuyến cáo điều trị, mục tiêu glucose đói dành cho các đối tượng như sau:

+ Glucose máu đói: 4,4-7,2 mmol/l [17]

2.2.5.2. Các biến số đánh giá biến chứng và biểu hiện tim mạch

(i). *Bệnh võng mạc đái tháo đường*

Bệnh nhân được bác sĩ chuyên khoa mắt chụp OCT đáy mắt để đánh giá tổn thương và phân loại giai đoạn bệnh võng mạc đái tháo đường.

Phân loại theo ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) chia bệnh VMĐTĐ thành các giai đoạn: Bệnh VMĐTĐ giai đoạn nền (Background diabetic retinopathy (BDR)), Hoàng điểm ĐTĐ (Diabetic maculopathy), Bệnh VMĐTĐ tiền tăng sinh (Preproliferative diabetic retinopathy (PPDR)), Bệnh VMĐTĐ tăng sinh (Proliferative diabetic retinopathy (PRP)), Bệnh VMĐTĐ tiến triển nặng (Advanced diabetic) [118].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chia biến chứng đáy mắt thành 2 nhóm:

+ Không mắc bệnh

+ Bệnh võng mạc đái tháo đường (bao gồm các giai đoạn theo ETDRS)

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

Phương pháp đo IMT động mạch cảnh:

Sử dụng máy siêu âm Siemen NX2 Elite, 2016 của Đức, với đầu dò Linear tần số cao (7,5-12MHz).

Bệnh nhân nằm đầu hơi ngửa ra sau, xoay 45⁰ qua hướng đối diện bên khảo sát.

Bác sĩ siêu âm mạch máu có chứng chỉ và thực hiện theo protocol quy ước.

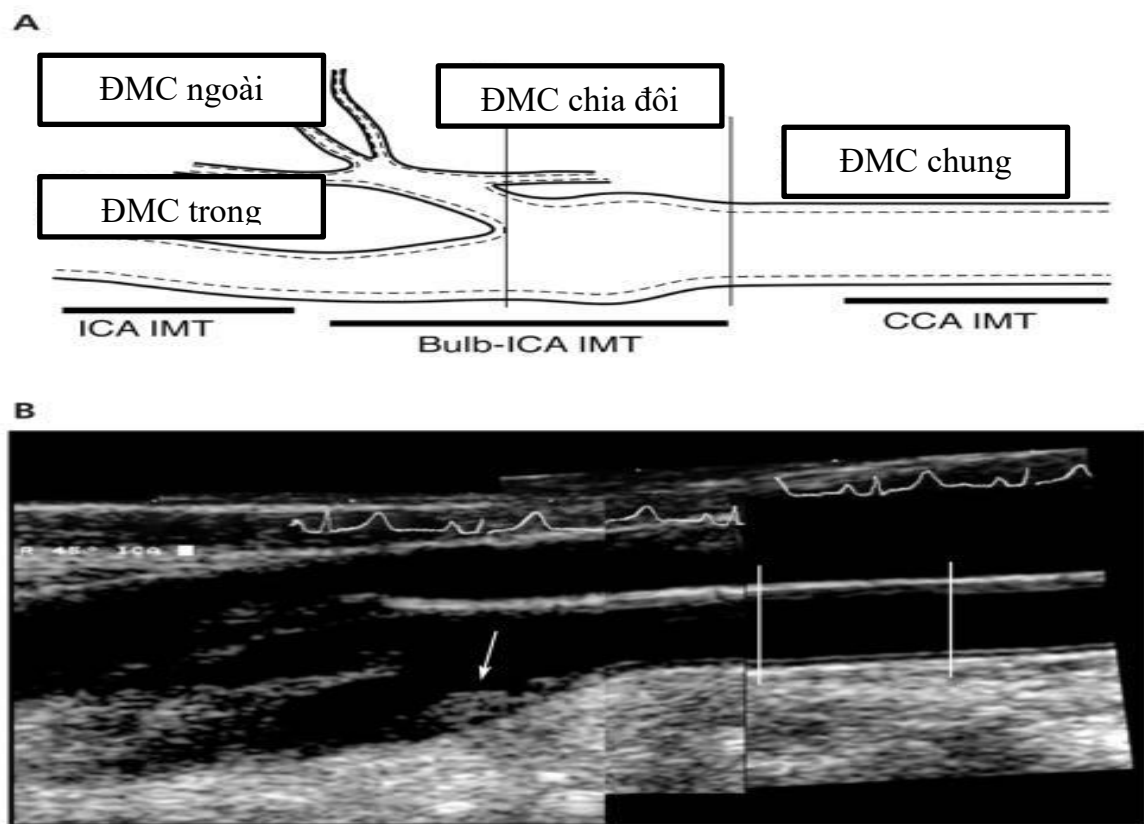
Thực hiện siêu âm 2D cắt dọc động mạch cảnh chung, động mạch cảnh trong hai bên. Bề dày lớp nội trung mạc (IMT) là vùng không sinh âm giữa 2 đường sáng song song nhau, đơn vị đo mm và đo ở thì tâm trương, không đo IMT tại vùng có mảng xơ vữa và cách chỗ chia đôi 2cm.

Đo 3 vị trí khác nhau trên mỗi động mạch cảnh chung và động mạch cảnh trong

ở hai bên ĐMC phải và ĐMC trái và tính trung bình cộng để có giá trị IMT tương ứng cho từng ĐMCC và ĐMCT bên phải và bên trái.

Dựa theo phân độ Fabienne Perren (2017) và giá trị trung bình IMT từ nghiên cứu PROG-IMT của Lorenz Matthias W. (2006) và Hội siêu âm Hoa Kỳ (ASE) (2008) áp dụng phân chia bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh như sau:

- + IMT < 0,8 mm: Bình thường (giá trị cao nhất ở ngưỡng nguy cơ 25%)
- + IMT 0,8- ≤ 1,2 mm: Bề dày lớp nội trung mạc (IMT) động mạch cảnh
- + IMT > 1,2 mm: Xơ vữa động mạch cảnh (giá trị cao nhất ở ngưỡng nguy cơ 75%)



Hình 2.1. Phương pháp đo IMT động mạch cảnh [56], [107]

Kết luận xơ vữa động mạch cảnh (XVĐMC) khi một trong hai động mạch có IMT thỏa mãn tiêu chuẩn IMT > 1,2 mm hoặc tăng bề dày lớp nội trung mạc >50% so với bề dày của đoạn thành mạch kế cận.

Kết luận tăng độ dày lớp nội trung mạc (IMT) động mạch cảnh gồm có dày IMT và xơ vữa ĐMC khi một trong hai động mạch cảnh có IMT $\geq 0,8$ mm [56], [91], [107], [125], [142].

(iii). Điện tim đồ

Sử dụng máy đo điện tim của hãng Cardioline, ECG200L, 12 chuyển đạo, 2014). Máy có các code tự động tính các chỉ số QC/ QTc và gợi ý các bất thường khác. 01 bác sỹ chuyên khoa tim mạch có chứng chỉ đọc ECG đọc kết quả.

Người bệnh nằm nghỉ yên tĩnh trên giường bệnh được lắp các điện cực theo tiêu chuẩn bao gồm 12 chuyển đạo. Thử test trước khi ghi điện tâm đồ: 1mV=10mm. Ghi ở tốc độ giấy 25 mm/s ở cả 12 chuyển đạo thông thường.

Đánh giá các chỉ số:

+ QTc: là thời gian tâm thu điện học của tim điều chỉnh theo thời gian, được tính theo công thức Bazett: $QTc = QT / \sqrt{RR}$, đơn vị ms; giá trị này được tính tự động trong kết quả điện tim; giá trị QTc kéo dài khi ≥ 440 ms.

+ Bất thường trên điện tim đồ khác: rối loạn nhịp, dày thất trái, thiếu máu cơ tim.

(iv). Siêu âm tim

Sử dụng máy siêu âm Siemen NX2 Elite 2016 của Đức.

Bệnh nhân nằm ngửa hơi nghiêng người về bên trái, nằm trong trạng thái nghỉ ngơi và thực hiện bởi Bác sỹ chuyên khoa tim mạch có chứng chỉ siêu âm tim.

Siêu âm tim để đánh giá hai chỉ số:

LVMI: đánh giá chỉ số khối cơ thất trái. LVMI bất thường khi:

+ LVMI ở đối tượng nam ≥ 115 g/m²

+ LVMI ở đối tượng nữ ≥ 95 g/m²

EF: phân suất co hồi đánh giá mức độ suy tim khi EF < 50% [158]

(v). Bệnh lý thần kinh ngoại biên

Bệnh lý thần kinh ngoại biên hay bệnh đa dây thần kinh đối xứng ngoại vi được bác sỹ chuyên khoa Nội tiết đái tháo đường đánh giá sàng lọc bằng khai thác triệu chứng và khám các cảm giác đau, cảm giác nhiệt, dị cảm, cảm nhận rung âm thoa và đo điện cơ dẫn truyền thần kinh.

Căn cứ vào điện cơ rối loạn dẫn truyền phân ra:

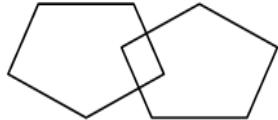
+ Có bệnh lý thần kinh ngoại biên: là nhóm bệnh nhân có triệu chứng: dị cảm, rối loạn cảm giác đau và có rối loạn điện cơ đồ bất thường về thời gian tiềm vận động, cảm giác, biên độ đáp ứng và thời gian tiềm tàng ngoại vi.

+ Không có bệnh lý thần kinh ngoại biên: là nhóm bệnh nhân không có triệu chứng và không có rối loạn điện cơ dẫn truyền [12].

2.2.5.3. Các thang điểm đánh giá rối loạn thần kinh nhận thức

(i). Thang điểm MMSE

Bảng 2.2. Thang đánh giá trạng thái tâm thần tối thiểu của Folstein (Mini-Mental State Examination: MMSE) [60], [146]

Chức năng	Y lệnh	Tính điểm	
1. Định hướng thời gian	Hôm nay là thứ mấy? Hôm nay ngày bao nhiêu? Tháng này là tháng mấy? Mùa này là mùa gì? Năm nay là năm gì?	Mỗi phần một điểm	5
2. Định hướng không gian	Nước mình tên gì? Tỉnh/ thành phố này tên gì? Quận/ huyện này tên gì? Xã phường này tên gì?/ Bệnh viện này tên gì? Thôn này tên gì?/ Tầng này là tầng mấy?	Mỗi phần một điểm	5
3. Ghi nhớ 3 đồ vật	Tôi sẽ đọc ba từ, sau khi đọc xong đề nghị ông/ bà nhắc lại. Ông/ bà phải nhớ thật kỹ vì lát nữa tôi sẽ hỏi lại. Đọc chậm rãi ba từ, giữa mỗi từ nghỉ khoảng một giây: <i>bóng bàn, ô tô, trường học</i>	Mỗi vật một điểm	3
4. Chú ý và tính toán	Làm phép tính 100 trừ đi 7 cho đến khi báo ngừng, đếm năm lần: $100-7 = 93$ $93-7 = 86$ $86-7 = 79$ $79-7 = 72$ $72-7 = 65$	Mỗi lần trừ đúng được một điểm	5
5. Nhớ lại 3 đồ vật	Bệnh nhân nhớ lại 3 đồ vật ở phần khám trước: <i>bóng bàn, ô tô, trường học</i>	Mỗi đồ vật nhớ đúng được một điểm	3
6. Gọi tên đồ vật	Chỉ cái đồng hồ hay cây viết chì và hỏi bệnh nhân là cái gì	Mỗi câu trả lời đúng được một điểm	2
7. Nhắc lại câu	Bảo bệnh nhân nói: “ <i>không nếu và hoặc nhưng</i> ”	Được một điểm nếu nói đúng ngay lần đầu tiên	1
8. Mệnh lệnh lời nói	Đưa một tờ giấy cho bệnh nhân và nói: <i>Hãy cầm lấy tờ giấy này với bàn tay phải, gấp đôi nó lại và đặt lên sàn nhà</i> ”.	Một điểm cho mỗi hành động đúng	3
9. Mệnh lệnh viết	Hãy đọc những từ ghi trong tờ giấy này và thực hiện theo yêu cầu ghi trong đó. Đưa bệnh nhân một tờ giấy có in chữ: “ <i>Hãy nhắm mắt lại</i> ”	Một điểm nếu bệnh nhân nhắm mắt	1
10. Viết	Đưa bệnh nhân một tờ giấy và cây bút chì rồi nói: “ <i>Ông/ bà hãy viết bất kỳ một câu vào dưới dòng này</i> ”	Một điểm nếu câu có đủ chủ ngữ, động từ và có ý nghĩa	1
11. Vẽ lại hình	Cho bệnh nhân xem hình vẽ bên dưới, và bảo bệnh nhân vẽ hai hình ngũ giác giao nhau sang bên cạnh: 	Một điểm nếu có 10 góc và hai đường giao nhau	1
12. TỔNG		30	

*** Cấu trúc thang và hướng dẫn ghi điểm: (xem chi tiết ở phụ lục)**

Thang điểm MMSE được xây dựng nhằm đánh giá chức năng chú ý, định hướng, trí nhớ... được cấu trúc bởi bộ câu hỏi ngôn ngữ, số và hình ảnh, gồm ba phần:

- Phần 1 (định hướng, trí nhớ, chú ý): Định hướng không gian, thời gian có 10 câu hỏi. Trí nhớ tức thì, nhắc lại ba từ được nghe. Chú ý và khả năng tính nhẩm: 100 – 7, làm năm lần. Trí nhớ gần, nhắc lại ba từ mà bệnh nhân đã nghe khi kiểm tra trí nhớ tức thì (sau ít nhất ba phút).

- Phần 2 (khả năng ngôn ngữ) có tám câu hỏi: hai câu hỏi về gọi tên đồ vật; một câu hỏi yêu cầu nhắc lại một câu; một câu hỏi gồm ba yêu cầu: cầm tờ giấy, gấp và đặt xuống sàn (hiểu ngôn ngữ nói); một câu yêu cầu bệnh nhân đọc và làm theo nội dung trong tờ giấy (hiểu ngôn ngữ đọc); một câu yêu cầu bệnh nhân viết một câu hoàn chỉnh (khả năng ngôn ngữ viết).

- Phần 3: yêu cầu sao lại hình vẽ là hai hình ngũ giác giao nhau.

*** Cách tiến hành và đánh giá kết quả:**

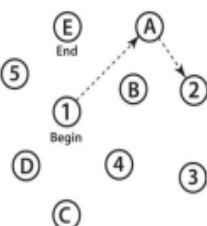
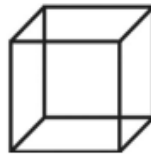
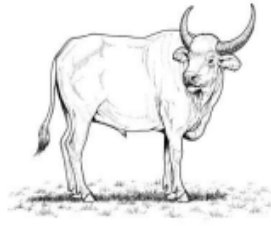
Trắc nghiệm được làm tại khoa lâm sàng, phòng khám, điều kiện làm trắc nghiệm không yêu cầu quá cao. Có 30 câu hỏi và yêu cầu. Mỗi câu hỏi và yêu cầu làm đúng được 1 điểm. Tổng số điểm tối đa của thang là 30 điểm.

*** Đánh giá kết quả MMSE:**

Bảng 2.3. Đánh giá kết quả kiểm tra MMSE [60], [146]

Điểm số MMSE	Đánh giá
≥ 24	Bình thường
$20 \leq 23$	Suy giảm TKNT nhẹ
$14 \leq 19$	Suy giảm TKNT vừa
< 14	Suy giảm TKNT nặng

(ii). Thang đánh giá nhận thức Montreal (Montreal Cognitive Assessment)**Bảng 2.4. Thang đánh giá nhận thức Montreal (Montreal Cognitive Assessment)**
(Phiên bản Tiếng Việt Verion 7,1) [176]

THANG ĐÁNH GIÁ NHẬN THỨC MOTREAL(MOCA)				TÊN NGƯỜI BỆNH:		Trình độ học vấn:		Ngày sinh:		Giới tính:		Ngày khám:	
 Nối theo mẫu []				 Vẽ lại hình khối vuông []		Vẽ ĐỒNG HỒ (chỉ mười một giờ mười phút) (3 điểm) [] [] [] Vòng tròn Các số Các kim ----/5				ĐIỂM			
GỌI TÊN CON VẬT													
 []				 []				 []				----/3	
TRÍ NHỚ				VỀ MẶT	VÀI NHUNG	NHÀ THỜ	HOA CÚC	MÀU ĐỎ	ĐIỂM				
Đọc danh sách từ, bệnh nhân nhắc lại. Làm hai lần, kể cả khi lần thứ nhất làm đúng. Yêu cầu nhắc lại sau 5 phút		Lần 1											
		Lần 2											
SỰ CHÚ Ý		Đọc các số (1số/giây)		Bệnh nhân nhắc lại theo chiều xuôi				[] 2 1 8 5 4		/2			
				Bệnh nhân nhắc lại theo chiều ngược				[] 7 4 2					
Đọc danh sách các chữ cái . Bệnh nhân gõ tay xuống bàn mỗi khi có chữ A. Không cho điểm nếu ≥ 2 lỗi [] E B A C M N A A I K L B A E A K D E A A A I A M O E A A B		/1											
100 trừ 7 liên tiếp [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 (4 hoặc 5 lần làm đúng: 3 điểm, 2 hoặc 3 lần làm đúng: 2 điểm, 1 lần làm đúng: 1 điểm, 0 lần đúng: 0 điểm)		/3											
NGÔN NGỮ		Nhắc lại: Tôi chỉ biết rằng Nam là người cần được giúp đỡ hôm nay [] Con mèo hay trốn dưới bàn khi con chó ở trong phòng []										/2	
Sự lưu loát: Kể các từ bắt đầu bằng chữ L trong vòng một phút [] Bình thường ≥ 11 từ		/1											
TƯ DUY TRỪU TƯỢNG		Giống nhau giữa quả chuối - quả cam= hoa quả [] tàu hỏa - xe đạp [] đồng hồ - thước kẻ										/2	
NHỚ LẠI CÔ TRÍ HOÀN		Phải nhắc lại các từ KHÔNG GỢI Ý		VỀ MẶT	VÀI NHUNG	NHÀ THỜ	HOA CÚC	MÀU ĐỎ	Chỉ cho điểm các từ không gợi ý				
Sự lựa chọn		Gợi ý về loại											
		Gợi ý nhiều lựa chọn											
ĐỊNH HƯỚNG		[] Ngày [] Tháng [] Năm [] Thứ [] Địa điểm [] Thành phố										/6	
www.mocatest.org Bình thường: ≥26/30										TỔNG: Thêm 1 điểm nếu học < 12 năm		/30	

Người làm test: _____

*** Cấu trúc thang và đánh giá:**

Thang có các phần đánh giá chi tiết tốc độ xử lý thông tin, khả năng điều hành, trí nhớ, trí nhớ trì hoãn, ngôn ngữ, tư duy trừu tượng, sự định hướng.

Thời gian để thực hiện đề án MoCA này khoảng 10 phút.

Cộng thêm 1 điểm cho các đối tượng có trình độ học vấn dưới 12 năm.

Tổng số điểm có thể là 30 điểm, số điểm ≥ 26 được xem là bình thường và MoCA < 26 được xem là bất thường (Sp $\geq 94\%$, Se $\leq 60\%$) [7], [52], [176], [178].

*** Cách thực hiện và hướng dẫn ghi điểm: (xem chi tiết ở phụ lục)**

(iii). Các lĩnh vực thần kinh nhận thức

Đánh giá các lĩnh vực thần kinh nhận thức dựa theo thang MoCA như sau: Chức năng điều hành, chức năng thị giác không gian, tập trung chú ý, học tập + trí nhớ, chức năng ngôn ngữ, tư duy trừu tượng và định hướng thời gian, không gian.

2.2.6. Các tiêu chuẩn xác định tổn thương cấu trúc trên cộng hưởng từ sọ não

Chuẩn bị máy móc và bệnh nhân:

Sử dụng máy CHT 1,5T của hãng sản xuất Neusoft với các chuỗi xung cơ bản T1W, T2W, T2 FLAIR, ADC, DWI...trên 3 mặt phẳng: coronal, sagittal, axial để khảo sát các tổn thương cấu trúc trên hình ảnh học CHT sọ não.

Bệnh nhân không trang điểm vùng mắt, không mang vật kim loại: đồ trang sức, kẹp tóc, đồng hồ, kính, máy trợ thính, răng giả, thẻ ATM, điện thoại, móc khóa.... Kỹ thuật viên sẽ dùng thiết bị dò kim loại kiểm tra kỹ bệnh nhân có dị vật hoặc thiết bị đặt trong cơ thể hay không. Người bệnh được thay đồ và hướng dẫn nằm lên bàn chụp.

Bác sỹ và kỹ thuật viên chẩn đoán hình ảnh sẽ thực hiện kỹ thuật chụp và đọc kết quả theo protocol nghiên cứu (xem phụ lục). Các chuỗi xung được thực hiện trong đánh giá tổn thương cấu trúc trên CHT sọ não như sau:

Chuỗi xung T1-WI: khảo sát mặt phẳng đứng dọc: cắt mỏng 3 mm, mặt phẳng đứng ngang- chéo: tái tạo từ hình sagittal, theo mặt phẳng vuông góc với trục dài của hồi hải mã, song song với cuống não.

Chuỗi xung FLAIR: đánh giá teo vỏ đại não toàn bộ (GCA), đánh giá tăng tín hiệu chất trắng do bệnh lý vi mạch và nhồi máu.

Chuỗi xung T2- WI: đánh giá nhồi máu, nhồi máu lỗ khuyết ở đồi thị và các nhân xám trung ương có thể bỏ sót trên FLAIR

Chuỗi xung T2*- WI: dùng để phát hiện các ổ chảy máu trong bệnh mạch máu nhiễm bột- vôi hóa và lắng đọng sắt.

Chuỗi xung DWI là chuỗi xung làm trong trường hợp người trẻ hoặc có bệnh lý thoái hóa thần kinh tiến triển nhanh.

Thời gian chụp kéo dài từ 20-40 phút, sau khi chụp bệnh nhân được nghỉ ngơi tại chỗ 15 phút trước khi về lại phòng bệnh.

Căn cứ vào các nghiên cứu và khuyến cáo, đặc điểm tổn thương cấu trúc CHT đánh giá RLTKNT, chúng tôi phân loại tổn thương CHT ra ba loại chính:

- *Tổn thương teo não*: Teo vỏ đại não, teo thùy thái dương trung gian, teo thùy đỉnh chằm, teo hồi hải mã, giảm thể tích đồi thị và phì đại não thất bên.

- *Tổn thương vi mạch máu*: Tổn thương chất trắng, nhồi máu lỗ khuyết, nhồi máu chiến lược, nhồi máu đa ổ, vi xuất huyết

- *Đa tổn thương*: là kết hợp từ 2 loại tổn thương như trên trở lên

Các thang điểm tiêu chuẩn để đánh giá các rối loạn thần kinh nhận thức trên CHT bao gồm các bước sau:

B1. Thang điểm GCA đánh giá teo vỏ đại não toàn bộ

B2. Thang điểm MTA đánh giá theo thùy trán thái dương giữa

B3. Thang điểm Kodeam đánh giá teo thùy đỉnh- chằm

B4. Thang điểm Fazekas đánh giá tổn thương não chất trắng

B5. Tìm kiếm các nhồi máu não lỗ khuyết, nhồi máu não vùng chiến lược

2.2.6.1. Thang điểm GCA (Global Cortical Atrophy)

Teo các vùng vỏ não được đánh giá tốt nhất trên xung FLAIR: trong một số rối loạn thoái hóa thần kinh, teo không đối xứng và xảy ra ở các vùng cụ thể. Rãnh trung tâm có ý nghĩa quan trọng để phân vùng tổn thương.

Thang điểm GCA đánh giá teo vỏ đại não như sau:

0: Không teo vỏ não

1: Teo nhẹ: mở rộng các rãnh cuộn não

2: Teo vừa: giảm thể tích của các hồi não

3: Teo nặng (giai đoạn cuối): teo dạng lưỡi dao (knife blade) [58], [149]

2.2.6.2. Thang điểm MTA (Medial Temporal lobe Atrophy)

Thang điểm MTA nên được khảo sát trên mặt phẳng coronal ở xung T1W cắt qua hồi hải mã ở ngang mức cầu não trước.

Điểm số được đánh giá trực quan về chiều rộng của khe mạng mạch, chiều rộng của sừng thái dương và chiều cao của hồi hải mã

Thang điểm MTA được phân độ như sau:

0 điểm: không teo não

1 điểm: chỉ giãn rộng khe mạng mạch

2 điểm: giãn rộng sừng thái dương của não thất bên

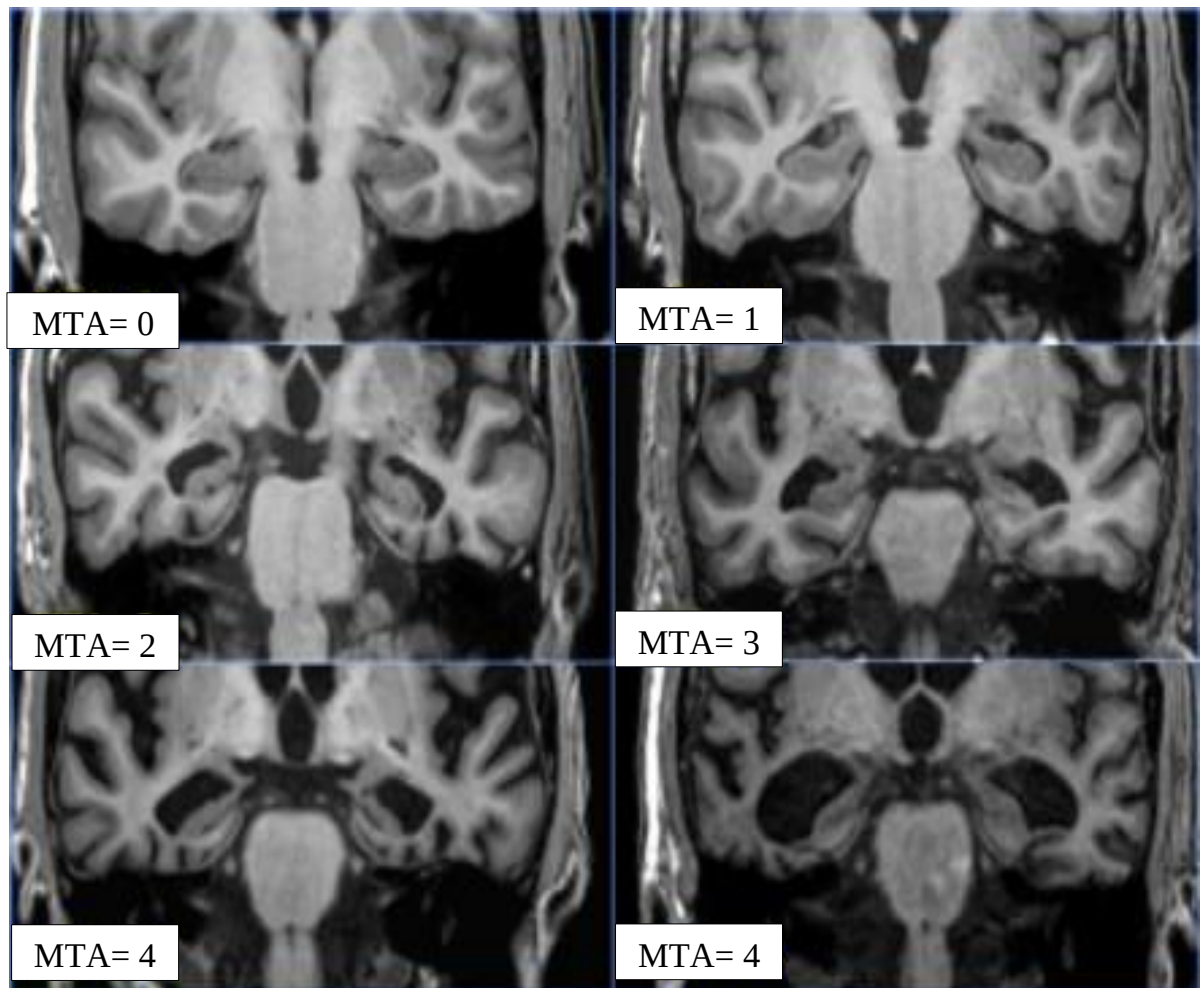
3 điểm: giảm thể tích hồi hải mã mức độ trung bình (giảm chiều cao)

4 điểm: giảm thể tích hồi hải mã mức độ nặng

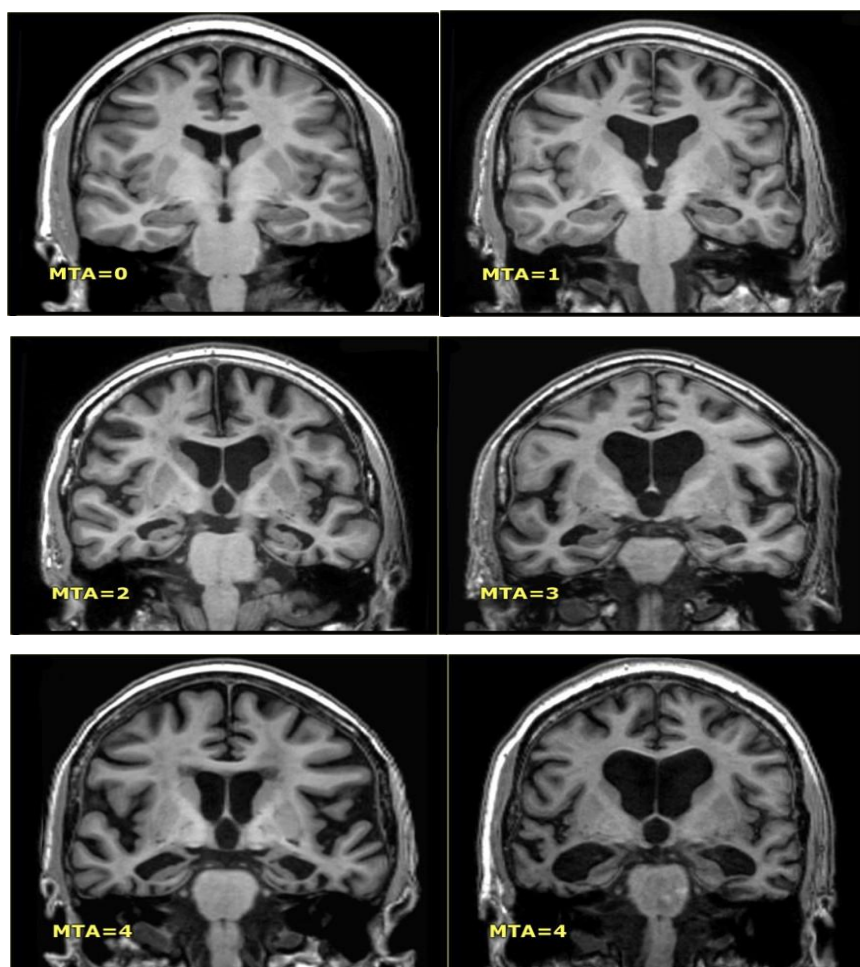
Chúng tôi căn cứ vào mức độ tổn thương não và độ tuổi để phân loại MTA bất thường và bình thường:

- >75 tuổi: nếu thang điểm MTA ≥ 3 là bất thường
- < 75 tuổi: nếu MTA ≥ 2 là bất thường

Thang điểm MTA được phân độ qua hình ảnh giãn sừng thái dương não thất bên và giảm thể tích hồi hải mã như sau:



Hình 2.2. Phân độ teo não bằng thang điểm MTA trên CHT sọ não [58]



Hình 2.3. Phân độ các tổn thương teo não theo MTA trên CHT sọ não [58]

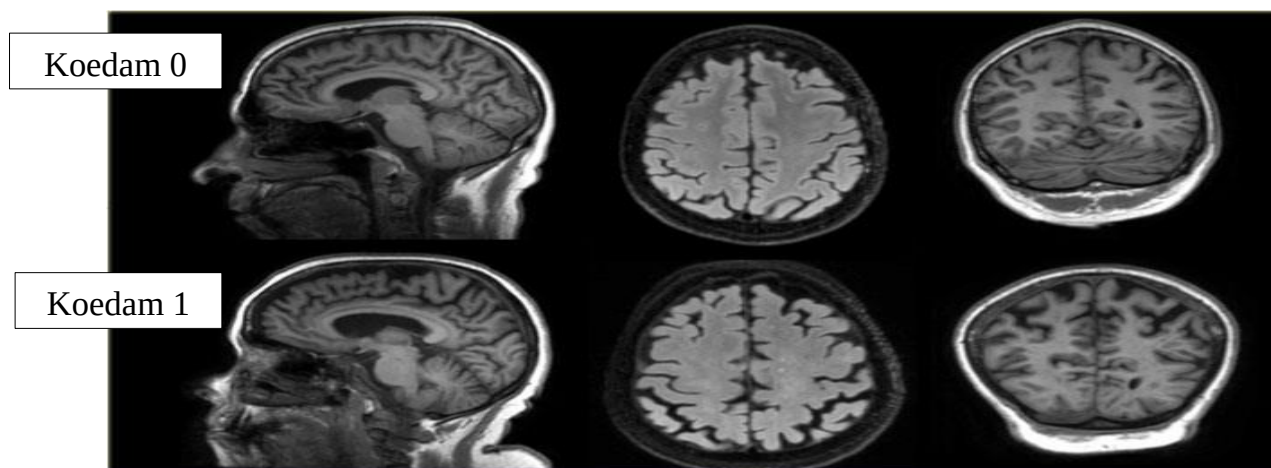
2.2.6.3. Thang điểm Koedam trong đánh giá teo não thùy đỉnh- chẩm

Thang điểm Koedam thường được sử dụng trong đánh giá teo thùy đỉnh và chẩm có giá trị tiên lượng trong bệnh Alzheimer. Teo hồi trước chẩm là đặc trưng của bệnh Alzheimer khi MTA bình thường.

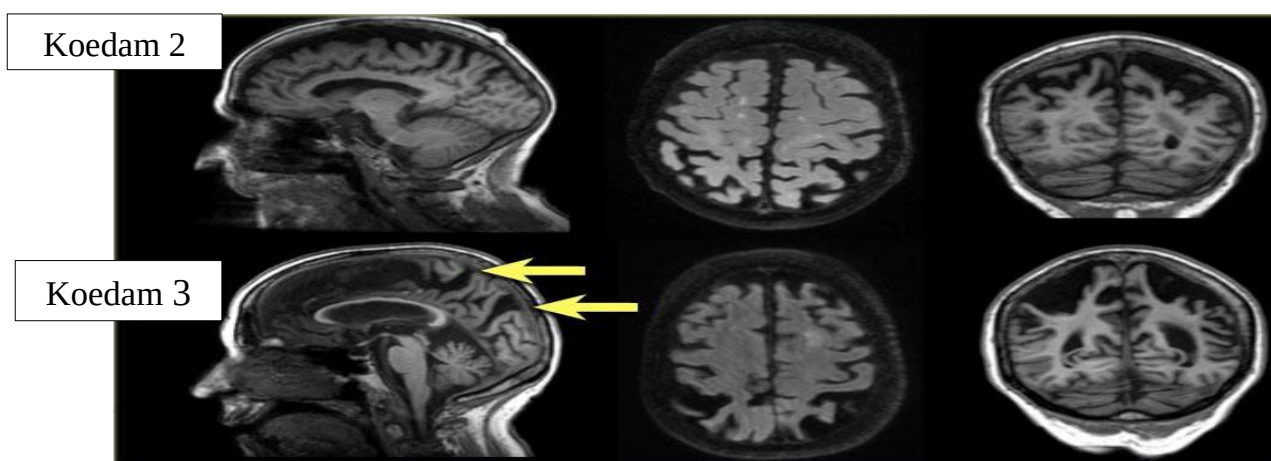
Koedam được xác định trên các chuỗi xung và mặt phẳng coronal, sagittal, axial: T1W, T2W và FLAIR đánh giá mức độ rộng bó não sau và rãnh đỉnh- chẩm cùng với teo thùy đỉnh (bao gồm hồi trước chẩm)

Bảng 2.5. Thang điểm phân độ Koedam [82]

Phân độ Koedam	Tiêu chuẩn	
0	Không teo vỏ não	Rãnh thùy đỉnh và hồi trước chẩm khép kín
1	Teo vỏ não nhẹ	Vỏ não sau và rãnh đỉnh chẩm giãn rộng nhẹ
2	Teo vỏ não vừa	Các rãnh vỏ não giãn rộng mức độ trung bình
3	Giai đoạn cuối teo “lưỡi dao”	Vỏ não sau và rãnh đỉnh – chẩm giãn rộng mức độ nặng



Hình 2.4. Phân độ 0- 1 theo thang điểm Koedam [82]



Hình 2.4. Phân độ 2-3 theo thang điểm Koedam [82]

Các mũi tên màu vàng chỉ sự giãn rộng rất lớn vùng đỉnh- chẩm. Teo não cấp độ 3 theo Koedam [82].

2.2.6.4. Thang điểm Fazekas đánh giá tổn thương chất trắng

Trên hình ảnh CHT sọ não, nhồi máu não lỗ khuyết và tăng tín hiệu chất trắng thường xuất hiện ở bệnh nhân lớn tuổi, thường được xem là bằng chứng quan trọng của bệnh lý mạch máu nhỏ.

Thang điểm Fazekas được sử dụng để đánh giá mức độ tổn thương chất trắng và nhồi máu não lỗ khuyết trong não.

Đánh giá tốt nhất trên các mặt phẳng cắt ở xung FLAIR hoặc T2W, mặt phẳng cắt ngang.

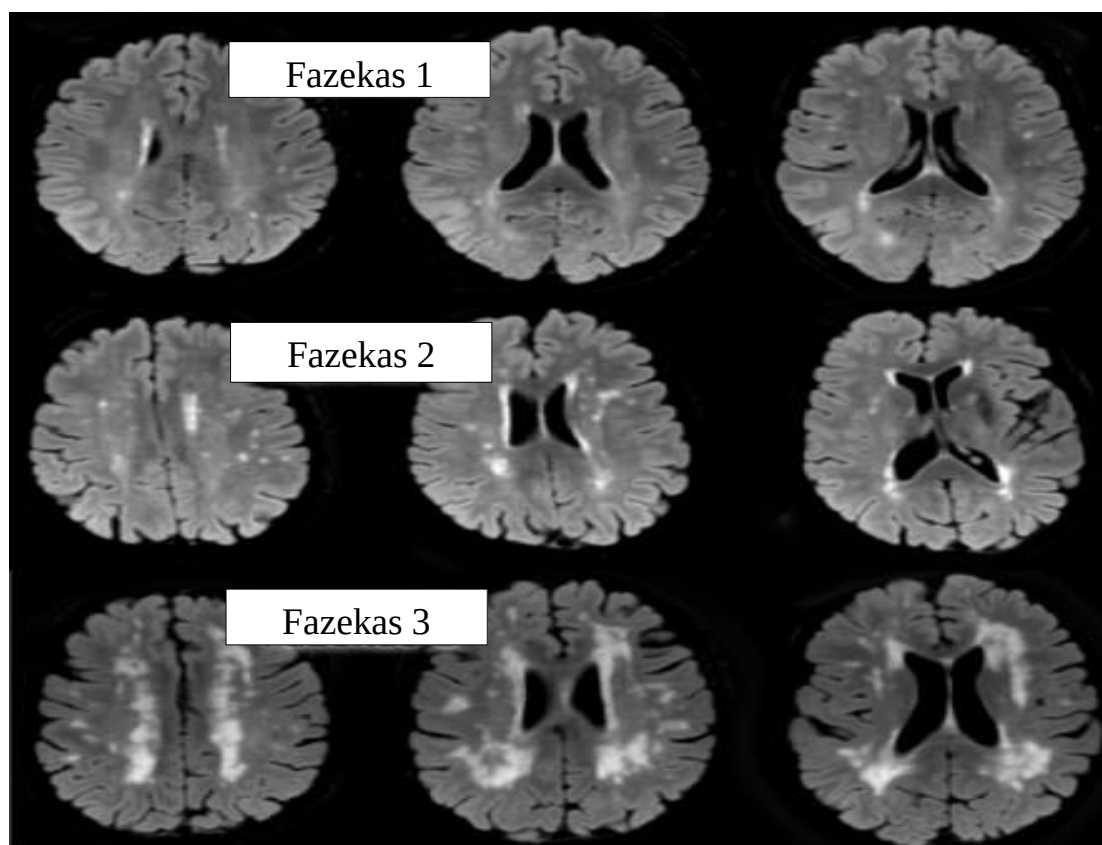
Phân độ thang điểm Fazekas:

Fazekas 0: không có hoặc một đám tổn thương chất trắng đơn độc như một dấu chấm

Fazekas 1: nhiều đám tổn thương chất trắng như nhiều dấu chấm

Fazekas 2: bắt đầu kết hợp nhiều đám tổn thương dạng bắc cầu

Fazekas 3: tổn thương dạng bắc cầu lan rộng [58]



Hình 2.5. Phân độ tổn thương chất trắng theo thang điểm Fazekas [58]

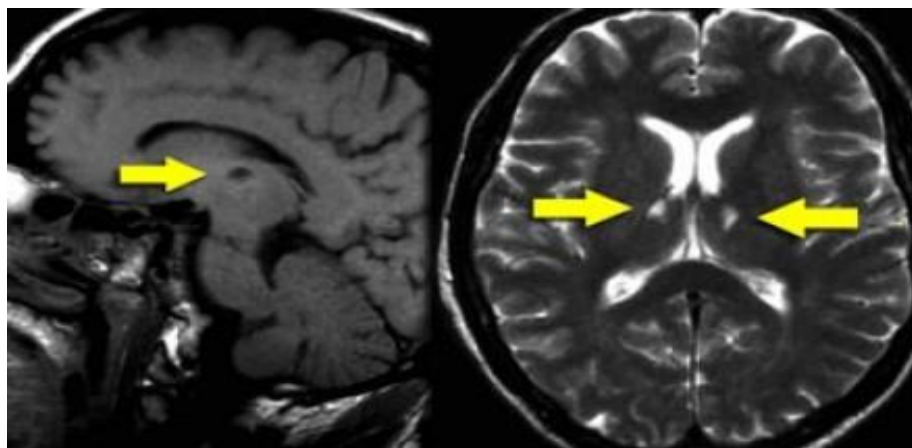
2.2.6.5. Nhồi máu vùng chiến lược và nhồi máu lỗ khuyết

Đây là những tổn thương nhồi máu quanh các khu vực quan trọng đối với hoạt động nhận thức bình thường của não. Các tổn thương này thường dễ bị bỏ sót và thường kết luận chung với các nhồi máu lỗ khuyết hay tổn thương thoái hóa chất trắng dạng nốt khác. Nhồi máu chiến lược xem ở xung T2W và FLAIR mặt phẳng cắt ngang. Những vị trí tổn thương quan trọng được tóm tắt trong bảng dưới đây:

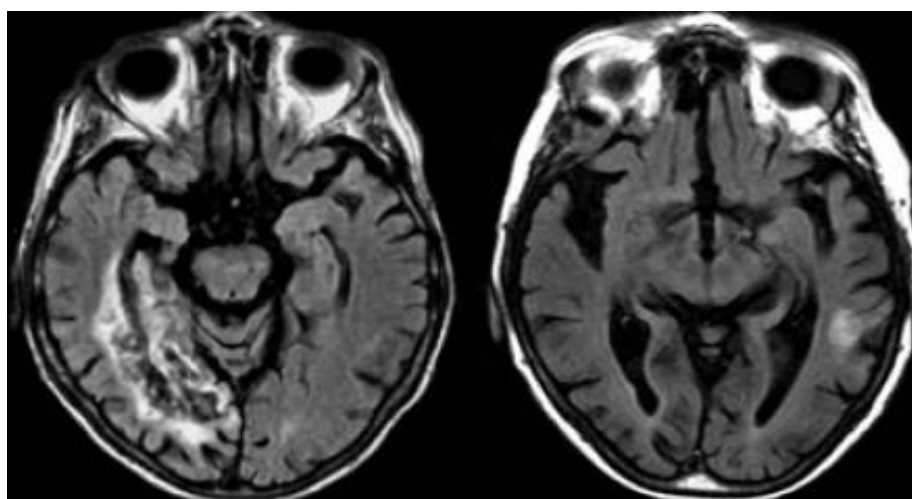
Bảng 2.6. Các vị trí tổn thương nhồi máu não vùng chiến lược [58]

Nhồi máu não vùng chiến lược	
Động mạch não trước	Tổn thương hai bên thuộc vùng cấp máu động mạch não trước
Động mạch não giữa	Vùng đỉnh- thái dương hoặc thái dương chằm của bán cầu ưu thế bao gồm hồi chêm
Động mạch não sau	Vùng giữa dưới thùy thái dương và thái dương chằm và hồi hải mã, nhồi máu bán cầu ưu thế
Nhồi máu vùng Watershed	Hồi trán trên hoặc thùy đỉnh ở bán cầu ưu thế
Nhồi máu não lỗ khuyết	Tổn thương hai bên đồi thị Nhồi máu đa ổ ở chất trắng thùy trán và nhân xám trung ương

Các tổn thương thường xuất hiện hai bên vùng đồi thị thường liên quan đến rối loạn chức năng nhận thức nặng. Ví dụ về nhồi máu não chiến lược trên hình ảnh CHT hai bệnh nhân khác nhau. Xem hình 2.7 và 2.8.



Hình 2.6. Nhồi máu não vùng chiến lược tại vùng đồi thị trên T2W, FLAIR [58]



Hình 2.7. Những hình ảnh mô tả về nhồi máu não vùng chiến lược [58]

Hình bên trái cho thấy nhồi máu não chiến lược quanh khu vực cấp máu của động mạch não sau PCA, thuộc vùng dưới thùy thái dương bao gồm hồi hải mã. Đây là nhồi máu vùng chiến lược vì nó nằm ở bán cầu ưu thế sẽ dẫn đến các rối loạn chức năng nhận thức. Hình ảnh bên phải ở thì FLAIR mặt cắt ngang cho thấy vùng nhồi máu khác cũng thuộc vùng cấp máu động mạch não sau PCA, thuộc vùng thái dương- chẩm.

2.3. PHƯƠNG PHÁP THU THẬP- XỬ LÝ SỐ LIỆU

2.3.1. Phương pháp thu thập số liệu

- Tiếp xúc từng đối tượng trong nhóm nghiên cứu, xác định các đối tượng phù hợp với tiêu chuẩn nghiên cứu và loại khỏi nghiên cứu các đối tượng không thuộc tiêu chuẩn nghiên cứu.

- Tiến hành hỏi bệnh sử, khám lâm sàng, thu thập dữ liệu theo mẫu Protocol soạn sẵn.

- Cho bệnh nhân đi lấy máu và nước tiểu xét nghiệm, kiểm tra siêu âm tim, điện tim, siêu âm mạch máu, đo điện cơ dẫn truyền, khám kiểm tra đáy mắt và chụp cộng hưởng từ sọ não.

- Phân tích kết quả CHT sọ não theo protocol chuẩn bởi 01 bác sỹ chẩn đoán hình ảnh.

- Bệnh nhân sẽ được nghe tư vấn và giải thích về tình trạng bệnh lý, mức độ kiểm soát bệnh và các biến chứng hiện có, tư vấn phương pháp điều trị và hẹn lịch tái khám

- Hoàn chỉnh Protocol, ghi nhận đầy đủ các số liệu đã thu thập được. .

- Quy trình thực hiện nghiên cứu xem sơ đồ 2.1.

2.3.2. Phương pháp xử lý số liệu

- Xử lý số liệu theo phương pháp thống kê y học, với sự hỗ trợ của phần mềm Microsoft Excel 365 và SPSS 20.0.

- Giá trị các chỉ số được trình bày dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn, đánh giá sự khác biệt bằng thống kê kiểm định Test Student Fischer (t-test). Giá trị p 2 phía là 0,05 được xem là có ý nghĩa.

- Các tỷ lệ được trình bày dưới dạng phần trăm (%) và kiểm định sự khác nhau giữa hai hoặc nhiều tỷ lệ phần trăm bằng test chi-bình phương (χ^2).

- So sánh các trung bình của các biến định lượng theo phân phối chuẩn giữa nhiều nhóm (≥ 3 nhóm) được đánh giá bằng “ one way ANOVA” test.

- So sánh giữa các biến định lượng không theo phân phối chuẩn bằng U Mann Whitney test.

- Tương quan giữa hai biến định lượng được biểu thị bằng hệ số r và kiểm định bằng giá trị p (Tương quan Pearson nếu phân phối chuẩn và tương quan Spearman nếu phân phối không chuẩn).

Đánh giá năng lực chẩn đoán hay độ chính xác của một xét nghiệm dựa vào đường cong ROC (Receiver Operating Characteristic curve). Trong đường cong ROC trục tung biểu thị tỉ lệ dương thật (Độ nhạy) và trục hoành biểu thị tỉ lệ dương tính giả ($1 - \text{Độ đặc hiệu}$). Mỗi vị trí trên đường cong ROC biểu thị một cặp giá trị của độ nhạy và độ đặc hiệu tương ứng với một ngưỡng nhất định. Một xét nghiệm có năng lực chẩn đoán tốt khi đường cong ROC nằm ở góc trái trên của đồ thị (độ nhạy 100%, độ đặc

hiệu 100%). Đường cong ROC càng gần góc trái trên thì năng lực chẩn đoán hoặc độ chính xác của xét nghiệm càng cao.

Ý nghĩa diện tích dưới đường cong ROC

>0,90	Rất tốt (Excellent)
> 0,80 đến 0,90	Tốt (Good)
> 0,70 đến 0,80	Trung bình (Fair)
> 0,60 đến 0,70	Không tốt (Poor)
> 0,50 đến 0,60	Không có ý nghĩa (Fail)

- Phân tích hồi quy đa biến bằng phần mềm SPSS. Chọn biến độc lập để đưa vào phương trình hồi quy đa biến bằng phương pháp gộp vào tất cả (Enter).

- Những biến được chọn vào phân tích hồi qui đa biến nếu qua phân tích đơn biến có ý nghĩa thống kê ($P < 0,05$).

- Mô hình hồi qui sau khi xây dựng sẽ được kiểm định lại bằng phép kiểm Hosmer Lemeshow và đường cong ROC.

- Trong nghiên cứu này, chúng tôi xây dựng mô hình hồi qui đa biến trong dự báo tổn thương não dựa vào các yếu tố nguy cơ liên quan đến tổn thương trên hình ảnh học CHT sọ não.

2.3.3. Công cụ và biểu thức thống kê

- Các trị số được biểu thị bằng trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn ($\bar{X} \pm SD$) [7].

$$\text{Tổng} : \sum_{i=1}^n x_i = (x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_n)$$

- Trung bình cộng: để tính trung bình cộng các dữ kiện chúng tôi áp dụng công thức:

$$\bar{X} = \frac{x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_n}{n} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

- Tổng bình phương:

$$\sum_{i=1}^n x_i^2 = x_1^2 + x_2^2 + x_3^2 + \dots + x_n^2$$

$$S^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2$$

- Phương sai:

- Độ lệch chuẩn:
$$S = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}$$
- Tương quan giữa các chỉ số được biểu thị bằng hệ số tương quan r.
r + là tương quan thuận, r – là tương quan nghịch
- + Phương trình tương quan tuyến tính: $Y_X = ax + b$
- Độ nhạy và độ đặc hiệu:

Độ nhạy (Sensitivity = Se) là khả năng phát hiện đúng những người bị bệnh của một xét nghiệm. Độ nhạy = $a/a+c$

Độ đặc hiệu (Specificity = Sp) là khả năng phát hiện đúng những người không bị bệnh của một xét nghiệm. Độ đặc hiệu = $d/b+d$

Giá trị dự báo dương tính (Positive Predictive Value: PPV) = $a/a+b$

Giá trị dự báo âm tính (Negative Predictive Value: NPV) = $d/c+d$.

Dương tính thật (a): Chẩn đoán có bệnh mà đúng là có bệnh (độ nhạy)

Dương tính giả (b): Chẩn đoán không bệnh nhưng thật ra là có bệnh

Âm tính thật (c): Chẩn đoán không bệnh mà đúng là không bệnh (độ đặc hiệu)

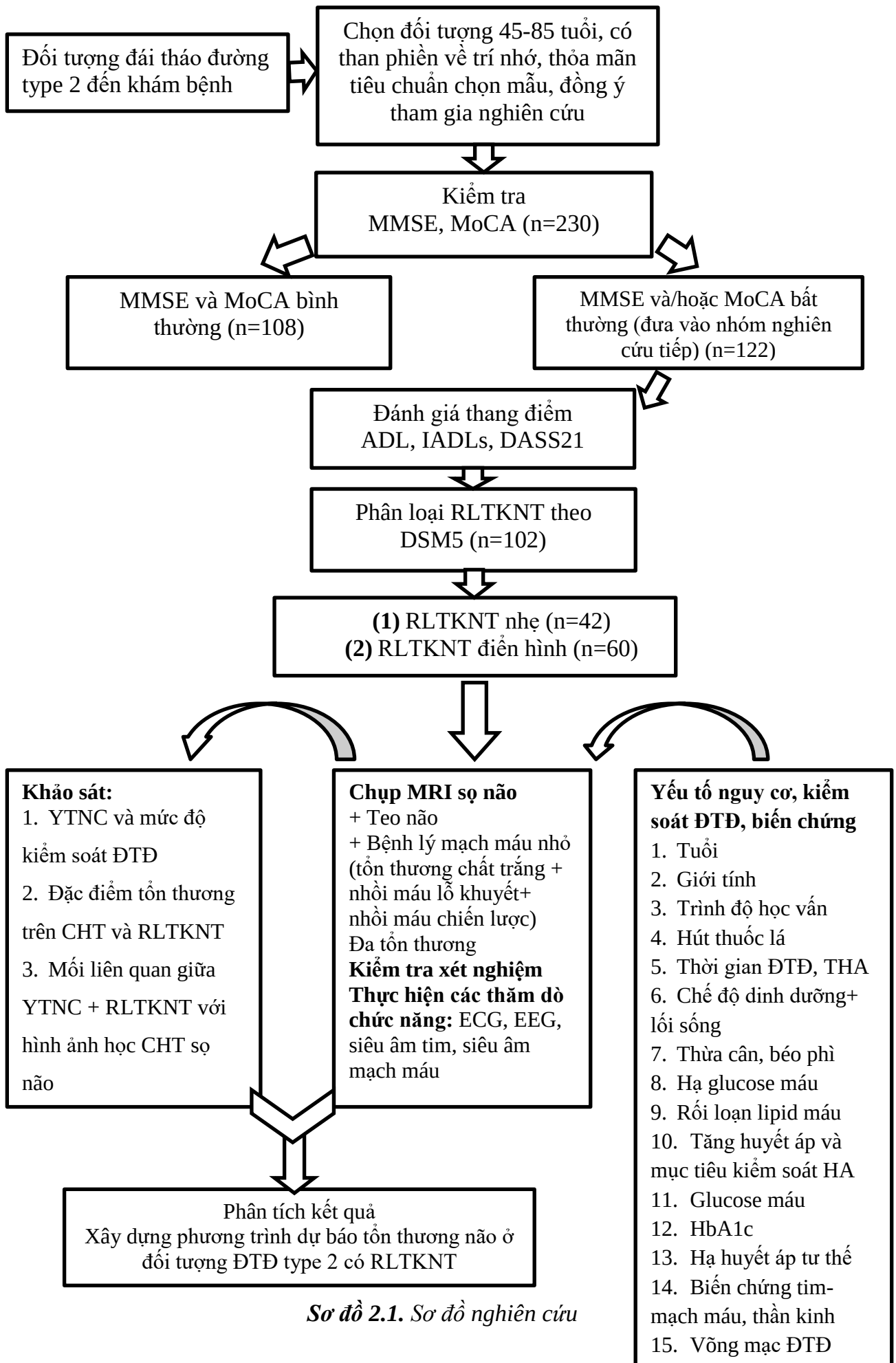
Âm tính giả (d): Chẩn đoán có bệnh nhưng thật ra là không có bệnh

Giá trị OR = ad/bc .

2.4. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

Đề tài luận án được tiến hành sau khi:

- Được sự đồng ý của Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế và của Bệnh viện Đa khoa Gia Đình Đà Nẵng
- Được sự đồng ý của các đối tượng nghiên cứu, thông tin được đảm bảo bí mật.



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua khảo sát 102 đối tượng được chẩn đoán đái tháo đường type 2 có rối loạn thần kinh nhận thức từ 01/2017 đến 06/2019 theo tiêu chuẩn của ADA năm 2016 và DSM5 năm 2013, tại Bệnh viện Gia Đình Đà Nẵng chúng tôi ghi nhận kết quả như sau:

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ VÀ TÌNH TRẠNG KIỂM SOÁT ĐÁI THÁO ĐƯỜNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Đặc điểm chung và một số yếu tố nguy cơ

Thông số	Giá trị	Nam (n=37)		Nữ (n=65)		Chung (n=102)		p
		n	%	n	%	n	%	
Tuổi (năm)	< 65 tuổi	20	54,05	26	40,00	46	45,10	0,170
	≥ 65 tuổi	17	45,95	39	60,00	56	54,90	
	$\bar{x} \pm SD$	64,95±9,72		66,94±7,73		66,22±8,51		0,258
Trình độ học vấn	Tiểu học+ THCS	15	40,54	44	67,69	59	57,84	0,001
	THPT	11	29,73	19	29,23	30	29,41	
	CĐ- ≥ ĐH	11	29,73	2	3,08	13	12,75	
Vòng bụng (cm)	$\bar{x} \pm SD$	90,62±9,53		87,86±7,04		88,86±8,10		0,098
	Béo bụng	19	51,35	52	80,00	71	69,61	0,002
BMI (kg/m ²)	$\bar{x} \pm SD$	24,57±3,05		24,29±2,95		24,39±2,97		0,655
	Thừa cân- béo phì	26	70,27	40	61,54	66	64,71	0,375
Thuốc lá	Có	16	43,24	6	9,23	22	21,57	< 0,001
	Không	21	56,76	59	90,77	80	78,43	
Hoạt động thể lực	Có hoạt động	16	43,24	22	33,85	38	37,25	0,345
	Không/ ít hoạt động thể lực	21	56,76	43	66,15	64	62,75	

Độ tuổi trung bình là 66,22 ± 8,47 năm, trong đó độ tuổi < 65 chiếm tỷ lệ 45,10% và ≥ 65 tuổi chiếm tỷ lệ 54,90% (p> 0,05).

Trình độ học vấn Tiểu học và THCS chiếm đa số 57,84% (p<0,001)

Tỷ lệ thừa cân- béo phì là 64,7% không có sự khác biệt ở hai giới (p>0,05), nhưng tỷ lệ béo bụng là 69,61% có sự khác biệt giữa hai giới (p<0,01).

Tỷ lệ bệnh nhân hút thuốc lá là 21,57%, nam hút thuốc nhiều hơn nữ, khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai giới (p < 0,001).

Có đến 62,75% đối tượng không/ ít hoạt động thể lực (p>0,05).

Bảng 3.2. Đặc điểm về tình trạng huyết áp của đối tượng nghiên cứu

Giới Thông số		Nam (n = 37)	Nữ (n = 65)	Chung (n=102)	p
Thời gian phát hiện THA (năm) ($\bar{x} \pm SD$)		5,65±6,50	5,63±4,86	5,64±5,48	0,987
HA nằm ($\bar{x} \pm SD$)	HATT (mmHg)	128,76±17,55	130,57±16,09	129,91±16,57	0,598
	HATTr (mmHg)	75,00±10,11	73,51±10,24	74,05±10,17	0,479
HA đứng ($\bar{x} \pm SD$)	HATT (mmHg)	127,54±16,51	128,97±17,1	128,45±16,83	0,682
	HATTr (mmHg)	74,78±10,15	73,74±11,2	74,11±10,79	0,640
Tăng huyết áp (n =82, %)		28 (27,45%)	54 (52,94%)	82 (80,39%)	0,365
Hạ HA tư thế (n=8, %)		03 (2,94%)	05 (4,90%)	08 (7,84%)	0,940

Ở tư thế nằm giá trị trung bình của HATT là 129,91±16,57 và HATTr 74,05±10,17. Ở tư thế đứng HATT là 128,37±16,76; HATTr là 74,18±10,75.

THA chiếm tỷ lệ cao 80,39%, trong đó nữ chiếm tỷ lệ 52,94% cao hơn nam 27,45%, ($p>0,05$). Thời gian phát hiện THA trung bình là $5,64 \pm 5,45$ năm, ($p>0,05$). Hạ HA tư thế chiếm tỷ lệ 7,84%, ở nữ là 4,90% cao hơn nam 2,9%, ($p>0,05$).

Bảng 3.3. Tình trạng kiểm soát huyết áp theo mục tiêu của ADA

Kiểm soát huyết áp		Số lượng (n=82)	Tỷ lệ (%)
HA $\leq$ 130/80 mmHg	Đạt	29	35,37
	Không đạt	53	64,63
HA $\leq$ 140/90 mmHg	Đạt	46	56,10
	Không đạt	36	43,90

Tỷ lệ kiểm soát huyết áp đạt mục tiêu HA $<140/90$ mmHg là 56,10% và kiểm soát HA $<130/80$ mmHg là 35,37%.

Bảng 3.4. Đặc điểm về đái tháo đường, nồng độ glucose máu và HbA1c

Giới		Nam (n = 37)		Nữ (n = 65)		Chung (n=102)		P
Thông số	($\bar{x} \pm SD$)	7,19±6,48		7,02±4,95		7,08±5,52		0,879
Thời gian phát hiện ĐTĐ (năm)	≥ 5 năm (n, %)	20	54,05	42	64,62	62	60,78	0,294
	< 5 năm (n, %)	17	45,95	23	35,38	40	39,22	
Tiền sử hạ glucose	Không (n, %)	34	91,89	61	93,85	95	93,14	0,707
	Có (n, %)	3	8,11	4	6,15	7	6,86	
Glucose (mmol/l) ($\bar{x} \pm SD$)		8,26±4,83		8,95±3,90		8,70±4,25		0,436
HbA1c (%) ($\bar{x} \pm SD$)		7,31±1,59		7,54±1,70		7,46±1,65		0,493

Thời gian phát hiện ĐTĐ trung bình là $7,08 \pm 5,52$ năm, 60,78% ĐTĐ ≥ 5 năm và 39,22% ĐTĐ < 5 năm. Tiền sử có hạ glucose máu là 6,86% ($p > 0,05$).

Giá trị trung bình của glucose máu lúc đói là $8,70 \pm 4,25$ và HbA1c là $7,46 \pm 1,65$, không có sự khác biệt giữa nam và nữ ($p > 0,05$).

Bảng 3.5. Tình trạng kiểm soát glucose máu đói và HbA1c theo mục tiêu ADA

Thông số	Giá trị	Tuổi < 65		Tuổi ≥ 65		Chung (n=102) n (%)	P
		n=46	%	n=56	%		
Glucose (mmol/l)	≤ 7,2	20	43,48	23	41,07	43 (42,16)	0,842
	> 7,2	26	56,52	33	58,93	59 (57,84)	
HbA1c (%)	≤ 7	27	58,70	24	42,86	51 (50,00)	0,163
	> 7	19	41,30	32	57,14	51 (50,00)	

50% đối tượng kiểm soát HbA1c ≤ 7% theo khuyến cáo ADA 2016 ($p > 0,05$). Ở nhóm đối tượng < 65 tuổi, kiểm soát HbA1c ≤ 7% đạt mục tiêu là 58,70% cao hơn ở nhóm đối tượng ≥ 65 tuổi là 42,86% ($p > 0,05$).

Bảng 3.6. Đặc điểm thành phần lipid máu của đối tượng nghiên cứu

Giới		Nam (n = 37)		Nữ (n = 65)		Chung (n=102)		P
Thông số	($\bar{x} \pm SD$)							
CT (mmol/l)		3,79±1,05		4,52±1,44		4,25±1,36		0,008
TG (mmol/l)		1,77±0,73		1,80±1,16		1,79±1,02		0,898
LDL.C (mmol/l)		2,05±0,85		2,50±1,31		2,34±1,18		0,064
HDL.C (mmol/l)		1,04±0,24		1,24±0,35		1,17±0,33		0,003

Nồng độ trung bình của Cholesterol, HDL.C khác biệt giữa nam và nữ ($p < 0,05$).

Bảng 3.7. Tình trạng kiểm soát lipid máu theo mục tiêu ADA

Thông số	Giá trị	Nam (n=37)		Nữ (n = 65)		Chung (n=102)		P
		n	%	n	%	n	%	
TG (mmol/l)	Đạt	18	48,65	36	55,38	54	52,94	0,512
	Không	19	51,35	29	44,62	48	47,06	
LDL.C (mmol/l)	Đạt	25	51,35	38	58,46	63	61,76	0,363
	Không	12	32,43	27	41,54	39	38,24	
HDL.C (mmol/l)	Đạt	7	18,92	47	72,31	54	52,94	<0,001
	Không	30	81,08	18	27,69	48	47,06	

Tỷ lệ đối tượng kiểm soát đạt mục tiêu về TG là 52,94%, LDL.C là 61,76% ($p > 0,05$) và HDL.C là 52,94% ($p < 0,001$).

Bảng 3.8. Đặc điểm điện tim đồ và siêu âm tim của đối tượng nghiên cứu

Thông số \ Giới	Nam (n = 37) ($\bar{x} \pm SD$)	Nữ (n = 65) ($\bar{x} \pm SD$)	Chung (n=102) ($\bar{x} \pm SD$)	P
QTc (ms)	402,30±15,19	412,48±30,65	401,16±62,79	0,062
LVMI (g/m ²)	102,65±8,70	99,97±27,21	100,94±24,92	0,616
EF %	65,51±8,70	67,42±10,90	66,73±10,16	0,366

Khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) về các chỉ số trên điện tim và siêu âm tim ở hai nhóm đối tượng nam nữ.

Bảng 3.9. Tình trạng rối loạn chức năng tim mạch

Thông số	Giá trị	Nam (n = 37)		Nữ (n =65)		Chung (n=102)		P
		n	%	n	%	n	%	
QTc (ms)	≥ 440	1	2,70	7	10,77	8	7,84	0,145
	<440	36	97,30	58	89,23	94	92,16	
LVMI (g/m ²)	Bất thường	8	21,62	37	56,92	45	44,12	<0,001
	Bình thường	29	78,38	28	43,08	57	55,88	
EF (%)	≤ 50	8	21,62	9	13,85	17	16,67	0,311
	>50	29	78,38	56	86,15	85	83,33	
TMCT	Có	6	16,22	13	20,00	19	18,63	0,637
	Không	31	83,79	52	80,00	83	81,37	

Chỉ số khối cơ thất trái bất thường chiếm tỷ lệ 44,12% có sự khác biệt giữa nam và nữ ($p < 0,001$). Tỷ lệ QTc ≥ 440 ms (7,84%) và tỷ lệ suy tim EF < 50% là 16,67% và TMCT là 18,63% ($p > 0,05$).

Bảng 3.10. Khảo sát bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh

IMT \ Giới	Nam (n=37) ($\bar{x} \pm SD$)	Nữ (n =65) ($\bar{x} \pm SD$)	Chung (n=102) ($\bar{x} \pm SD$)	P
ĐMCC Phải	1,51±0,87	1,21±0,83	1,32±0,86	0,085
ĐMCC Trái	1,40±0,67	1,21±,075	1,28±0,73	0,227
ĐMCT Phải	1,43±0,97	1,10±0,73	1,22±0,84	0,056
ĐMCT Trái	1,50±0,811	1,06±0,56	1,21±0,69	0,002

Bề dày lớp nội trung mạc ở nam có xu hướng dày hơn nữ, bề dày lớp nội trung mạc ở ĐMC trong bên trái có sự khác biệt giữa nam và nữ ($p < 0,05$)

Bảng 3.11. Tình trạng xơ vữa động mạch và dày lớp nội trung mạc

Thông số	Giá trị IMT (mm)	Số lượng (n=102)	Tỷ lệ (%)	p
ĐMCC P	< 0,8	20	(19,61)	0,221
	0,8-1,2	49	(50,00)	
	>1,2	33	(30,39)	
ĐMCC T	< 0,8	18	(17,65)	0,047
	0,8-1,2	46	(45,10)	
	>1,2	38	(37,25)	
ĐMCT P	< 0,8	23	(22,55)	0,321
	0,8-1,2	52	(50,98)	
	>1,2	27	(26,47)	
ĐMCT T	< 0,8	20	(19,61)	0,005
	0,8-1,2	50	(49,02)	
	>1,2	32	(31,37)	
Tăng độ dày IMT ĐMC	< 0,8	10	(9,80)	0,191
	0,8-1,2	61	(59,80)	
	>1,2	31	(30,40)	

90,2 % đối tượng nghiên cứu có dày lớp nội trung mạc ở ĐMC ($IMT \geq 0,8$ mm) và trong số này có đến 30,4% đối tượng có xơ vữa động mạch cảnh IMT >1,2 mm. Khác biệt có ý nghĩa thống kê về bề dày lớp nội trung mạc ĐMC chung và ĐMC trong bên trái ($p < 0,05$).

Bảng 3.12. Tỷ lệ biến chứng vồng mạc đại tháo đường và thần kinh ngoại biên

Thông số		Số lượng (n=102)	Tỷ lệ (%)
Bệnh lý TKNB	Có	17	16,67
	Không	85	83,33
Vồng mạc ĐTĐ	Có	44	43,14
	Không	58	56,86

Tỷ lệ biến chứng vồng mạc ĐTĐ là 43,14% và thần kinh ngoại biên là 16,7%.

Bảng 3.13. Tổng hợp tình trạng biến chứng đại tháo đường

Thông số \ Giới	Nam (n=37) n, (%)	Nữ (n=65) n, (%)	Chung (n=102) n, (%)	p
Chưa có biến chứng	6 (16,22)	8 (12,31)	14 (13,72)	0,778
Một biến chứng	11 (29,73)	23 (35,38)	34 (33,33)	
Đa biến chứng	20 (54,05)	34 (52,31)	54 (52,94)	

Có đến 52,94% đối tượng nghiên cứu có từ 2 biến chứng trở lên, 33,33 có một biến chứng và chỉ có 13,72% đối tượng không có biến chứng ($p > 0,05$).

3.2. PHÂN TÍCH ĐẶC ĐIỂM TỔN THƯƠNG CỘNG HƯỞNG TỪ SỌ NÃO VÀ PHÂN TẦNG RỐI LOẠN THÀNH KINH NHẬN THỨC Ở ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

3.2.1. Phân tích đặc điểm tổn thương cộng hưởng từ sọ não ở đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.14. Phân loại tổn thương cộng hưởng từ sọ não ở đối tượng nghiên cứu

Thông số	Giá trị	Số lượng (n=102)	Tỷ lệ (%)
Teo não	Có	47	46,08
	Không	55	53,92
Vi mạch não	Có	89	87,25
	Không	13	12,75
Đa tổn thương	Có	41	40,20
	Không	61	59,80

Tỷ lệ tổn thương vi mạch chiếm tỷ lệ cao đến 87,29 %, tỷ lệ teo não là 46,08%.

Tỷ lệ đa tổn thương (hai hình thái tổn thương vi mạch và teo não) là 40,20%.

Bảng 3.15. Phân tầng các mức độ tổn thương vi mạch trên CHT

Thông số	Giá trị	Tuổi < 65 (n=46) (n, %)	Tuổi ≥ 65 (n=56) (n, %)	Chung (n=102) (n, %)	p
Fazekas	Không	19 (41,30)	12 (21,43)	31 (30,39)	<0,001
	Có	27 (58,70)	44 (78,57)	71 (69,61)	
	1	22 (47,83)	10 (17,86)	32 (31,37)	
	2	04 (8,70)	16 (28,57)	20 (19,61)	
	3	01 (2,17)	18 (32,14)	19 (18,63)	
Nhồi máu lỗ khuyết	Có	33 (71,74)	51 (91,07)	84 (82,35)	0,011
	Không	13 (28,26)	05 (8,93)	18 (17,65)	
Nhồi máu vùng chiến lược	Có	11 (23,91)	31 (55,36)	42 (41,18)	0,001
	Không	35 (76,09)	25 (44,64)	60 (58,82)	
WML	Có	28 (60,87)	42 (75,00)	70 (68,63)	0,001
	Không	18 (39,13)	14 (25,00)	32 (31,37)	

Tỷ lệ tổn thương nhồi máu lỗ khuyết 82,35% chiếm tỷ lệ cao hơn các tổn thương khác trong nhóm nghiên cứu, trong đó nhồi máu vùng chiến lược là 41,18%, tổn thương chất trắng chiếm tỷ lệ 68,63% tương đương với thang điểm Fazeka 69,61% ($p < 0,05$).

Bảng 3.16. Phân tầng các mức độ tổn thương teo não trên CHT

Thông số	Giá trị	Tuổi < 65 (n=46) (n, %)	Tuổi ≥ 65 (n=56) (n, %)	Chung (n=102) (n, %)	p
GCA	Không teo	39 (84,78)	19 (33,93)	58 (56,86)	<0,001
	Có teo	07 (15,22)	37 (66,07)	44 (43,14)	
	Teo nhẹ	05 (10,87)	24 (42,86)	29 (28,43)	
	Teo vừa	02 (4,35)	12 (21,43)	14 (13,73)	
	Teo nặng	0 (0,00)	01 (1,79)	01 (0,98)	
MTA	Không teo	38 (82,61)	20 (35,71)	58 (56,86)	<0,001
	Có teo	08 (17,39)	36 (64,29)	44 (43,14)	
	1	06 (13,04)	13 (23,21)	19 (18,63)	
	2	0 (0,00)	14 (25,00)	14 (13,73)	
	3	0 (0,0)	05 (8,93)	05 (4,90)	
	4	02 (4,35)	04 (7,14)	06 (5,88)	
Koedam	Không	39 (84,78)	20 (35,71)	59 (57,84)	<0,001
	Có	07 (15,22)	36 (64,29)	28 (42,16)	
	Teo nhẹ	05 (10,87)	23 (41,07)	28 (27,45)	
	Teo vừa	02 (4,35)	12 (21,43)	14 (13,73)	
	Teo nặng	0 (0,00)	01 (1,79)	01 (0,98)	
Teo hồi hải mã	Không	41 (89,13)	23 (41,07)	64 (62,75)	<0,001
	Có	05 (11,76)	33 (58,93)	38 (37,25)	
	Teo nhẹ	03 (6,52)	25 (44,64)	28 (27,45)	
	Teo vừa	0 (0,00)	03 (5,36)	03 (2,94)	
	Teo nặng	02 (4,35)	05 (8,93)	07 (6,86)	
Thể tích đồi thị	X ± SD	4,99±1,14	4,43±1,02	4,69±1,11	0,011
Góc sừng trán não thất bên	X ± SD	127,80±12,20	128,30±12,84	128,08±12,50	0,842

Tỷ lệ teo hồi hải mã là 37,25%, tỷ lệ teo trán thái dương qua thang điểm MTA là 43,13%, tỷ lệ teo vùng đỉnh chẩm qua thang điểm Koedam là 42,16% và teo vỏ não toàn bộ qua thang điểm GCA là 43,14%. Teo não có sự khác biệt theo nhóm tuổi có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bảng 3.17. Tổn thương định khu hay gặp trong nhồi máu não lỗ khuyết

Vị trí nhồi máu	Số lượng (n=84)	Tỷ lệ (%)
Thùy trán	18	21,43
Thùy đỉnh	8	9,52
Thùy chẩm	4	4,76
Thái dương	3	3,57
Nhân xám	1	1,19
Nhân bào	22	26,19
Đồi thị	23	27,38
Bao trong	1	1,19
Não thất bên	10	11,9
Hạch nền	1	1,19

Tỷ lệ nhồi máu lỗ khuyết tập trung thùy trán (21,43%), nhân bào (26,19%) và đồi thị (27,38%) chiếm tỷ lệ cao.

3.2.2. Phân tầng rối loạn thần kinh nhận thức theo thang điểm MMSE và MoCA

Bảng 3.18. Phân tầng RLTKNT theo thang điểm MMSE

MMSE	Giá trị	Số lượng (n=102)	Tỷ lệ (%)
Điểm trung bình MMSE ($\bar{X} \pm SD$)		25,72±4,10	
Bình thường	≥24	79	77,45
Nhẹ	20-23	11	10,78
Vừa	14-19	10	9,80
Nặng	0-13	2	1,96

Điểm số nhận thức trung bình qua thang MMSE là 25,72±4,10, trong đó đối tượng có mức điểm MMSE ≥24 chiếm tỷ lệ là 77,45%

Bảng 3.19. Phân tầng RLTKNT theo thang điểm MoCA

MoCA	Giá trị	Số lượng (n=102)	Tỷ lệ (%)
Điểm trung bình MoCA ($\bar{X} \pm SD$)		20,73±5,08	
Bình thường	≥ 26	16	15,69
RLTKNT	< 26	86	84,31

Điểm số nhận thức trung bình qua thang điểm MoCA 20,73±5,08, trong đó, tỷ lệ đối tượng có RLTKNT (MoCA < 26) điểm chiếm tỷ lệ là 84,31%.

3.2.3. Phân tầng rối loạn thần kinh nhận thức theo phân loại DSM 5

Bảng 3.20. Phân tầng RLTKNT theo phân loại DSM 5

DSM 5	Số lượng (n=102)	Tỷ lệ (%)
RLTKNT nhẹ	42	41,18
RLTKNT điển hình	60	58,82

Theo phân loại DSM 5, RLTKNT nhẹ chiếm tỷ lệ 41,18% và RLTKNT điển hình là 58,82%.

Bảng 3.21. Phân bố mức điểm MMSE và MoCa theo phân loại RLTKNT DSM 5

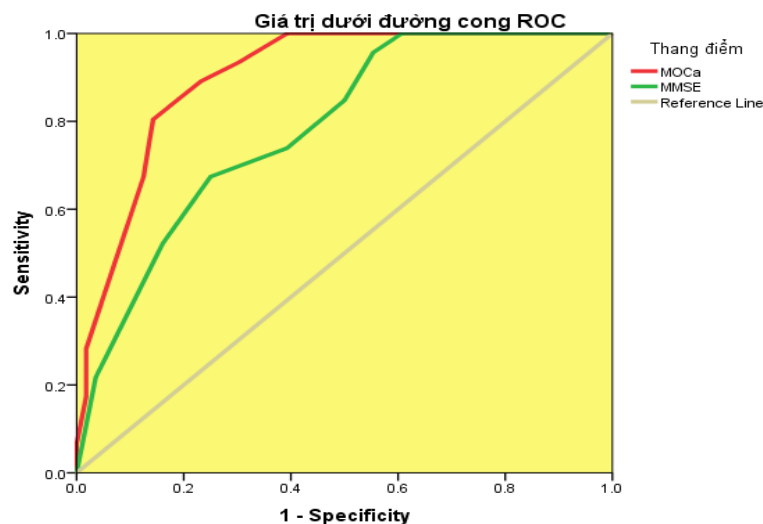
Thang điểm DSM 5	MMSE	MoCA	p
	($\bar{x} \pm SD$)	($\bar{x} \pm SD$)	
RLTKNT nhẹ	27,83±1,87	24,86±2,62	< 0,001
RLTKNT điển hình	24,23±4,56	17,83±4,33	< 0,001

Dựa vào phân loại DSM 5, chúng tôi ghi nhận giá trị điểm số trung bình tương ứng với RLTKNT nhẹ và RLTKNT điển hình theo MMSE lần lượt là: 27,83±1,87 và 24,23±4,56; theo MoCA lần lượt là: 24,86±2,62 và 17,83±4,33, khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm ($p < 0,001$).

3.2.4. So sánh độ nhạy và độ đặc hiệu và điểm cắt MoCA và MMSE trong phát hiện rối loạn thần kinh nhận thức

Bảng 3.22. Giá trị dưới đường cong ROC và điểm cắt trong phát hiện RLTKNT của các thang điểm MMSE và MoCA

Thông số	AUC	Điểm cắt	Se (%)	Sp (%)	p	Khoảng tin cậy	
						GTNN	GTLN
MMSE	75,3	23,5	100,00	38,30	< 0,001	0,661	0,845
MoCA	92,6	21,5	92,90	80,00	< 0,001	0,878	0,973

**Biểu đồ 3.1.** Giá trị dưới đường cong ROC của hai thang điểm MMSE và MoCA

Thang điểm MoCA có giá trị dưới đường cong ROC cao hơn thang điểm MMSE trong phát hiện RLTKNT (92,6% so với 75,3%) với điểm cắt tương ứng MoCA 21,5 (Se 92,9% và Sp 80,0%; $p < 0,001$) và MMSE 23,5 (Se: 100,00% và Sp: 38,30%, $p < 0,0001$). Vì thang điểm MoCA và MMSE tính điểm chẵn nên chúng tôi lấy làm tròn số các điểm cắt MoCA ≤ 21 và MMSE ≤ 23 .

3.2.5. Phân tầng các rối loạn thần kinh nhận thức theo các lĩnh vực chức năng

Căn cứ vào đánh giá AUC ROC thang điểm MoCA có độ nhạy và đặc hiệu tốt hơn MMSE nên chúng tôi sử dụng phân loại các lĩnh vực chức năng thần kinh nhận thức theo thang điểm MoCA để so sánh với các tham số dưới đây:

Bảng 3.23. Phân tầng các rối loạn lĩnh vực chức năng nhận thức theo độ tuổi

Thông số \ Độ tuổi	< 65 tuổi (n=46)	≥65 tuổi (n=56)	Chung (n=102)	P
Chức năng điều hành ($\bar{x} \pm SD$)	3,72±1,34	2,70±1,28	3,16±1,40	0,001
Thị giác không gian ($\bar{x} \pm SD$)	2,41±0,81	2,13±0,90	2,25±0,86	0,094
Tập trung chú ý ($\bar{x} \pm SD$)	4,74±1,24	4,23±1,31	4,46±1,30	0,049
Học tập + trí nhớ ($\bar{x} \pm SD$)	3,09±1,55	2,45±1,40	2,74±1,50	0,031
Chức năng ngôn ngữ ($\bar{x} \pm SD$)	1,50±0,91	1,45±0,85	1,47±0,88	0,760
Tư duy trừu tượng ($\bar{x} \pm SD$)	1,22±0,84	0,96±0,85	1,08±0,85	0,136
Định hướng ($\bar{x} \pm SD$)	5,72±0,81	5,36±1,18	5,52±1,04	0,082

Chức năng điều hành và học tập trí nhớ có sự khác biệt theo nhóm tuổi ($p < 0,05$). Các lĩnh vực chức năng nhận thức khác như thị giác không gian, tập trung chú ý, chức năng ngôn ngữ, tư duy trừu tượng và định hướng không gian thời gian không có sự khác biệt theo nhóm tuổi ($p > 0,05$).

Bảng 3.24. Phân tầng các rối loạn lĩnh vực chức năng nhận thức theo MoCA

Thông số \ MoCA	MoCA ≤ 21 (n=51)	MoCA > 21 (n=51)	P
Chức năng điều hành ($\bar{x} \pm SD$)	2,16±1,05	4,16±0,90	<0,001
Thị giác không gian ($\bar{x} \pm SD$)	1,82±0,88	2,69±0,58	<0,001
Tập trung chú ý ($\bar{x} \pm SD$)	3,80±1,30	5,12±0,91	<0,001
Học tập + trí nhớ ($\bar{x} \pm SD$)	1,96±1,20	3,51±1,36	<0,001
Chức năng ngôn ngữ ($\bar{x} \pm SD$)	1,12±0,82	1,82±0,79	<0,001
Tư duy trừu tượng ($\bar{x} \pm SD$)	0,69±0,81	1,47±0,70	<0,001
Định hướng ($\bar{x} \pm SD$)	5,10±1,33	5,94±0,24	<0,001

Mức điểm trung bình các lĩnh vực chức năng nhận thức như chức năng điều hành, thị giác không gian, tập trung chú ý, chức năng ngôn ngữ, tư duy trừu tượng, định hướng thời gian không gian thấp hơn nhiều ở ngưỡng MoCA ≤ 21 so với MoCA > 21 ($p < 0,0001$).

Bảng 3.25. Phân tầng các rối loạn lĩnh vực chức năng TKNT theo DSM 5

Thông số \ DSM 5	RLTKNT nhẹ (n=42) ($\bar{x} \pm SD$)	RLTKNT điển hình (n=60) ($\bar{x} \pm SD$)	p
Chức năng điều hành ($\bar{x} \pm SD$)	4,17±0,94	2,45±1,23	<0,001
Thị giác không gian ($\bar{x} \pm SD$)	2,67±0,57	1,97±0,92	<0,001
Tập trung chú ý ($\bar{x} \pm SD$)	5,07±1,05	4,05±1,31	<0,001
Học tập + trí nhớ ($\bar{x} \pm SD$)	3,57±1,31	2,15±1,34	<0,001
Chức năng ngôn ngữ ($\bar{x} \pm SD$)	1,90±0,76	1,17±0,83	<0,001
Tư duy trừu tượng ($\bar{x} \pm SD$)	1,43±0,73	0,83±0,85	<0,001
Định hướng ($\bar{x} \pm SD$)	5,95±0,22	5,22±1,26	<0,001

Mức điểm trung bình của các lĩnh vực chức năng nhận thức ở nhóm RLTKNT điển hình thấp hơn so với RLTKNT nhẹ theo phân loại DSM 5, $p < 0,001$.

Bảng 3.26. Phân tích liên quan các rối loạn lĩnh vực chức năng TKNT theo DSM 5

Thông số \ DSM 5	Giá trị	RLTKNT nhẹ (n=42), (n, %)	RLTKNT điển hình (n=60), (n, %)	Chung n=102 (n, %)	p
Chức năng điều hành (n, %)	Giảm	22 (52,38)	55 (91,67)	77 (75,49)	< 0,001
	Bình thường	20 (47,62)	5 (8,33)	25 (24,51)	
Thị giác không gian (n, %)	Giảm	12 (28,57)	40 (66,67)	52 (50,98)	< 0,001
	Bình thường	30 (71,43)	20 (33,33)	50 (49,02)	
Tập trung chú ý (n, %)	Giảm	26 (61,90)	53 (88,33)	79 (77,45)	0,002
	Bình thường	16 (38,10)	7 (11,67)	23 (22,55)	
Học tập + trí nhớ (n, %)	Giảm	30 (71,43)	58 (96,67)	88 (86,27)	< 0,001
	Bình thường	12 (28,57)	2 (3,33)	14 (13,73)	
Chức năng ngôn ngữ (n, %)	Giảm	32 (76,19)	57 (95,00)	89 (87,25)	0,006
	Bình thường	10 (23,81)	3 (5,00)	13 (12,75)	
Tư duy trừu tượng (n, %)	Giảm	18 (42,86)	43 (71,67)	61 (59,80)	0,003
	Bình thường	24 (57,14)	17 (28,33)	41 (40,20)	
Định hướng thời gian, không gian (n, %)	Giảm	2 (4,76)	22 (36,67)	24 (23,53)	<0,001
	Bình thường	40 (95,24)	38 (63,33)	78 (76,47)	

Các lĩnh vực chức năng TKNT bị rối loạn chiếm tỷ lệ cao là: chức năng ngôn ngữ (87,25%), học tập trí nhớ (86,27%), tập trung chú ý (77,45%), chức năng điều hành (75,49%), tư duy trừu tượng (59,80%) và thị giác không gian (50,98%).

Tất cả các lĩnh vực chức năng TKNT suy giảm đều có tỷ lệ cao hơn ở nhóm RLTKNT điển hình so với nhóm RLTKNT nhẹ với $p < 0,05$. Điều đáng lưu ý ngay trong giai đoạn RLTKNT nhẹ đã có rối loạn các lĩnh vực chức năng TKNT liên quan.

3.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ VÀ CỘNG HƯỞNG TỪ SỢ NÃO VỚI CÁC MỨC ĐỘ RỐI LOẠN THẦN KINH NHẬN THỨC

3.3.1. Phân tích mối liên quan giữa YTNC, tình trạng kiểm soát đái tháo đường với tổn thương CHT sọ não

Bảng 3.27. Phân tích mối liên quan giữa các YTNC, biến chứng đái tháo đường và biểu hiện tim mạch với tổn thương teo não

Thông số	Teo não (n=47, %)	Không teo (n=55, %)	P	
LÂM SÀNG				
Tuổi	71,81±7,01	61,44±6,57	<0,001	
BMI	23,89±3,30	24,82±2,61	0,113	
Vòng bụng	87,81±9,33	89,76±6,83	0,226	
Thời gian ĐTĐ	7,38±6,03	6,82±5,09	0,609	
Thời gian THA	6,34±6,32	5,04±4,61	0,232	
Hút thuốc lá	10 (21,28)	12 (21,82)	0,947	
Tiền sử hạ glucose máu	01 (2,13)	06 (10,91)	0,080	
Ít/ không hoạt động thể lực	35 (74,47)	29 (52,73)	0,024	
Hoạt động thể lực	12 (25,53)	26 (47,27)		
HATT nằm	133,15±16,35	127,15±16,4	0,068	
HATTTr nằm	75,3±10,73	72,98±9,63	0,253	
HATT đứng	130,06±15,78	127,07±17,7	0,373	
HATTTr đứng	74,89±11,44	73,46±10,27	0,505	
Hạ HA tư thế	05 (10,64)	03 (5,45)	0,332	
CẬN LÂM SÀNG				
HbA1C (%)	7,89±1,83	7,09±1,4	0,014	
Glucose (mmol/l)	9,80±5,20	7,76±2,96	0,015	
CT (mmol/l)	4,13±1,32	4,36±1,39	0,407	
LDL.C (mmol/l)	2,30±1,17	2,37±1,20	0,765	
HDL.C (mmol/l)	1,10±0,28	1,22±0,36	0,05	
TG (mmol/l)	1,69±0,75	1,87±1,21	0,369	
QTc (ms)	410,66±30,24	407,18±22,97	0,511	
LVMI (g/m²)	97,34±22,24	104,31±24,09	0,135	
BIẾN CHỨNG VÀ BIỂU HIỆN TIM MẠCH				
Hạ huyết áp tư thế	Có	5 (10,64)	3 (5,45)	0,332
	Không	42 (89,36)	52 (94,55)	
TMCT	Có	8 (17,02)	11 (20,00)	0,700
	Không	39 (82,98)	44 (80,00)	
Võng mạc ĐTĐ	Có	22 (46,81)	22 (40,00)	0,489
	Không	25 (53,19)	33 (60,00)	
TKNB	Có	11 (23,40)	6 (10,91)	0,091
	Không	36 (76,60)	49 (89,09)	

Thông số		Teo não (n=47, %)	Không teo (n=55, %)	P
Tăng độ dày IMT ĐMC	Có	45 (95,74)	47 (85,45)	0,082
	Không	2 (4,26)	8 (14,55)	
Xơ vữa ĐMC	Có	28 (59,57)	33 (60,00)	0,965
	Không	19 (40,43)	22 (40,00)	
LVMI	Bất thường	18 (38,30)	27 (49,09)	0,274
	Bình thường	29 (61,70)	28 (50,91)	
QTc	≥ 440 ms	3 (6,38)	5 (9,09)	0,612
	< 440 ms	44 (93,62)	50 (90,91)	
EF	$< 50\%$	7 (14,89)	10 (18,18)	0,657
	$> 50\%$	40 (85,11)	45 (81,82)	

Có mối liên quan giữa tuổi, tình trạng hoạt động thể lực, glucose máu đói, HbA1c và nồng độ HDL.C với tổn thương teo não, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.28. Phân tích mối liên quan giữa các YTNC, biến chứng đái tháo đường và biểu hiện tim mạch với tổn thương vi mạch não

Thông số	Tổn thương vi mạch (n=89, %)	Không tổn thương vi mạch (n=13, %)	P
LÂM SÀNG			
Tuổi	67,12 $\pm$ 8,15	60,00 $\pm$ 8,66	0,004
BMI	24,24 $\pm$ 2,92	25,44 $\pm$ 3,22	0,175
Vòng bụng	88,38 $\pm$ 8,12	92,15 $\pm$ 7,41	0,117
Thời gian ĐTĐ	6,99 $\pm$ 5,66	7,69 $\pm$ 4,61	0,670
Thời gian THA	5,73 $\pm$ 5,57	5,00 $\pm$ 4,98	0,656
Hút thuốc lá	18 (20,22)	04 (30,77)	0,388
Ít/ không hoạt động thể lực	56 (62,92)	8 (61,54)	0,923
Hoạt động thể lực	33 (37,08)	5 (38,46)	
HATT nằm	130,65 $\pm$ 16,21	124,85 $\pm$ 18,76	0,240
HATTr nằm	74,64 $\pm$ 10	70 $\pm$ 10,8	0,125
HATT đứng	129,43 $\pm$ 16,46	121,77 $\pm$ 18,46	0,126
HATTr đứng	74,83 $\pm$ 10,72	69,23 $\pm$ 10,38	0,08
Tiền sử hạ glucose máu	06 (6,74)	01 (7,69)	0,899
CẬN LÂM SÀNG			
QTc (ms)	408,46 $\pm$ 27,83	411,00 $\pm$ 14,83	0,749
LVMI (g/m ²)	100,19 $\pm$ 23,75	107,31 $\pm$ 20,61	0,308
CT (mmo/l)	4,26 $\pm$ 1,39	4,21 $\pm$ 1,12	0,910
TG (mmol/l)	1,80 $\pm$ 1,06	1,71 $\pm$ 0,72	0,772
HDL.C (mmol/l)	1,17 $\pm$ 0,33	1,13 $\pm$ 0,29	0,648
LDL.C (mmol/l)	2,33 $\pm$ 1,22	2,4 $\pm$ 0,93	0,846
Glucose (mmol/l)	8,73 $\pm$ 4,29	8,52 $\pm$ 4,08	0,868
HbA1c (%)	7,46 $\pm$ 1,64	7,48 $\pm$ 1,81	0,965

Thông số		Tổn thương vi mạch (n=89, %)	Không tổn thương vi mạch (n=13, %)	P
BIỂU CHỨNG VÀ BIỂU HIỆN TIM MẠCH				
Hạ huyết áp tư thế	Có	06 (6,74)	02 (15,38)	0,279
	Không	83 (93,26)	11 (84,62)	
TMCT	Có	18 (20,22)	1 (7,69)	0,278
	Không	71 (79,78)	12 (92,31)	
Võng mạc ĐTĐ	Có	37 (41,57)	7 (53,85)	0,404
	Không	52 (58,43)	6 (46,15)	
TKNB	Có	15 (16,85)	2 (15,38)	0,894
	Không	74 (83,15)	11 (84,62)	
Tăng độ dày IMT ĐMC	Có	83 (93,26)	9 (69,23)	0,007
	Không	8 (6,74)	4 (30,77)	
Xơ vữa ĐMC	Có	55 (61,80)	6 (46,15)	0,283
	Không	34 (38,20)	7 (53,85)	
LVMI	Bất thường	36 (40,45)	9 (69,23)	0,051
	Bình thường	53 (59,55)	4 (30,77)	
QTc	≥ 440 ms	7 (7,87)	1 (7,69)	0,983
	< 440 ms	82 (92,13)	12 (92,31)	
EF	<50%	14 (15,73)	3 (23,08)	0,507
	>50%	75 (84,27)	10 (76,92)	

Có mối liên quan giữa tuổi, tăng độ dày IMT ĐMC với tổn thương vi mạch não, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.29 . Phân tích mối liên quan giữa mục tiêu kiểm soát HbA1c, lipid máu, huyết áp với tổn thương CHT sọ não

Tuổi	Thông số	Giá trị	Đạt (n=54, %)	Không đạt (n=48, %)	Chung (n=102, %)	P
Mục tiêu kiểm soát TG với WML						
<65	WML	Có	15 (14,71)	13 (12,75)	28 (27,45)	0,763
		Không	11 (10,78)	7 (6,86)	18 (17,65)	
		Tổng	26 (25,49)	20 (19,61)	46 (45,10)	
≥65	WML	Có	16 (15,69)	26 (25,49)	42 (41,18)	0,004
		Không	12 (11,76)	2 (1,96)	14 (13,73)	
		Tổng	28 (27,45)	28 (27,45)	56 (54,9)	
Chung	WML	Có	31 (30,39)	39 (38,24)	70 (68,63)	0,011
		Không	23 (22,55)	9 (8,82)	32 (31,37)	
		Tổng	54 (52,94)	48 (47,06)	102(100,00)	

Tuổi	Thông số	Giá trị	Đạt (n=54, %)	Không đạt (n=48, %)	Chung (n=102, %)	P
Mục tiêu kiểm soát TG với nhồi máu chiến lược						
<65	Nhồi máu chiến lược	Có	8 (7,84)	3 (2,94)	11 (10,78)	0,302
		Không	18 (17,65)	17 (16,67)	35 (34,31)	
		Tổng	26 (25,49)	20 (19,61)	46 (45,10)	
≥65	Nhồi máu chiến lược	Có	11 (10,78)	20 (19,61)	31 (30,39)	0,031
		Không	17 (16,67)	8 (7,84)	25 (24,51)	
		Tổng	28 (27,45)	28 (27,45)	56 (54,9)	
Chung	Nhồi máu chiến lược	Có	19 (18,63)	23 (22,55)	42 (41,18)	0,229
		Không	35 (34,31)	25 (24,51)	60 (58,82)	
		Tổng	54 (52,94)	48 (47,06)	102 (100,00)	
Mục tiêu kiểm soát TG với đa tổn thương						
<65	Đa tổn thương	Có	05 (4,9)	02 (1,96)	07 (6,86)	0,446
		Không	21 (20,59)	18 (17,65)	39 (38,24)	
		Tổng	26 (25,49)	20 (19,61)	46 (45,1)	
≥65	Đa tổn thương	Có	12 (11,76)	22 (21,57)	34 (33,33)	0,013
		Không	16 (15,69)	6 (5,88)	22 (21,57)	
		Tổng	28 (27,45)	28 (27,45)	56 (54,9)	
Chung	Đa tổn thương	Có	17 (16,67)	24 (23,53)	41 (40,20)	0,070
		Không	37 (36,27)	24 (23,53)	61 (59,80)	
		Tổng	54 (52,94)	48 (47,06)	102 (100,00)	
Mục tiêu kiểm soát HbA1c với tình trạng teo vỏ não theo thang điểm GCA						
<65	GCA	Teo	3 (2,94)	4 (3,92)	7 (6,86)	0,424
		Không	24 (23,53)	15 (14,71)	39 (38,24)	
		Tổng	27 (26,47)	19 (18,63)	46 (45,1)	
≥65	GCA	Teo	12 (11,76)	25 (24,51)	37 (36,27)	0,045
		Không	12 (11,76)	7 (6,86)	19 (18,63)	
		Tổng	24 (23,53)	32 (31,37)	56 (54,9)	
Chung	GCA	Teo	15 (14,71)	29 (28,43)	44 (43,14)	0,009
		Không	36 (35,29)	22 (21,57)	58 (56,86)	
		Tổng	51 (50,00)	51 (50,00)	102 (100,00)	
Mục tiêu kiểm soát HbA1c với tình trạng teo não theo thang điểm MTA						
<65	MTA	Teo	4 (3,92)	4 (3,92)	8 (7,84)	0,70
		Không	23 (22,55)	15 (14,71)	38 (37,25)	
		Tổng	27 (26,47)	19 (18,63)	46 (45,1)	
≥65	MTA	Teo	12 (11,76)	24 (23,53)	36 (35,29)	0,95
		Không	12 (11,76)	8 (7,84)	20 (19,61)	
		Tổng	24 (23,53)	32 (31,37)	56 (54,9)	
Chung	MTA	Teo	16 (15,69)	28 (27,45)	44 (43,14)	0,027
		Không	35 (34,31)	23 (22,55)	58 (56,86)	
		Tổng	51 (50,00)	51 (50,00)	102 (100,00)	

Tuổi	Thông số	Giá trị	Đạt (n=51, %)	Không đạt (n=51, %)	Chung (n=102, %)	P
Mục tiêu kiểm soát HbA1c với tình trạng teo não theo thang điểm Koedam						
<65	Koedam	Teo	3 (2,94)	4 (3,92)	7 (6,86)	0,424
		Không	24 (23,53)	15 (14,71)	39 (38,24)	
		Tổng	27 (26,47)	19 (18,63)	46 (45,1)	
≥65	Koedam	Teo	12 (11,76)	24 (23,53)	36 (35,29)	0,090
		Không	12 (11,76)	8 (7,84)	20 (19,61)	
		Tổng	24 (23,53)	32 (31,37)	56 (54,9)	
Chung	Koedam	Teo	15 (14,71)	28 (27,45)	43 (42,16)	0,016
		Không	36 (35,29)	23 (22,55)	59 (57,84)	
		Tổng	51 (50,00)	51 (50,00)	102 (100,00)	
Mục tiêu kiểm soát HbA1c với tình trạng teo hồi hải mã						
<65	Teo hồi hải mã	Teo	2 (1,96)	3 (2,94)	5 (4,9)	0,635
		Không	25 (24,51)	16 (15,69)	41 (40,2)	
		Tổng	27 (26,47)	19 (18,63)	46 (45,1)	
≥65	Teo hồi hải mã	Teo	11 (10,78)	22 (21,57)	33 (32,35)	0,105
		Không	13 (12,75)	10 (9,8)	23 (22,55)	
		Tổng	24 (23,53)	32 (31,37)	56 (54,9)	
Chung	Teo hồi hải mã	Teo	13 (12,75)	25 (24,51)	38 (37,25)	0,024
		Không	38 (37,25)	26 (25,49)	64 (62,75)	
		Tổng	51 (50,00)	51 (50,00)	102 (100,00)	
Mục tiêu kiểm soát HbA1c với tình trạng teo não chung						
<65	Teo não	Teo	4 (3,92)	4 (3,92)	8 (7,84)	0,70
		Không	23 (22,55)	15 (14,71)	38 (37,25)	
		Tổng	27 (26,47)	19 (18,63)	46 (45,1)	
≥65	Teo não	Teo	13 (12,75)	26 (25,49)	39 (38,24)	0,03
		Không	11 (10,78)	6 (5,88)	17 (16,67)	
		Tổng	24 (23,53)	32 (31,37)	56 (54,9)	
Chung	Teo não	Teo	17 (16,67)	30 (29,41)	47 (46,08)	0,008
		Không	34 (33,33)	21 (20,59)	55 (53,92)	
		Tổng	51 (50,00)	51 (50,00)	102 (100,00)	

Trong tổn thương vi mạch máu não: Xét chung trong nhóm nghiên cứu kiểm soát TG không đạt mục tiêu có liên quan đến gia tăng tổn thương chất trắng so với nhóm kiểm soát TG đạt mục tiêu ($p < 0,05$). Ở đối tượng ĐTĐ type 2 ≥ 65 tuổi: kiểm soát TG không đạt mục tiêu có liên quan đến gia tăng tổn thương chất trắng, nhồi máu chiến lược và đa tổn thương so với nhóm đạt mục tiêu ($p < 0,05$). Kiểm soát HbA1c đạt hay không đạt mục tiêu không liên quan đến tổn thương vi mạch máu ($p > 0,05$).

Trong tổn thương teo não: Việc kiểm soát HbA1c không đạt mục tiêu (HbA1c $> 7\%$) có liên quan đến gia tăng tỷ lệ tổn thương teo não qua thang điểm MTA, Koedam

và teo hồi hải mã ($p < 0,05$) mà không liên quan đến tuổi. Tương tự, có mối liên quan đến sự gia tăng teo não chung, teo não qua thang điểm GCA ở đối tượng ≥ 65 tuổi với kiểm soát HbA1c không đạt mục tiêu.

Chúng tôi thấy giữa kiểm soát Huyết áp và LDL.C đạt hay không đạt mục tiêu không liên quan với tổn thương teo não và vi mạch máu não ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.

3.3.2. Phân tích liên quan giữa YTNC, tình trạng kiểm soát ĐTĐ với RLTKNT

Bảng 3.30. Phân tích liên quan giữa YTNC với RLTKNT theo phân loại DSM 5

Thông số		RLTKNT nhẹ (n=42), (n, %)	RLTKNT điển hình (n=60), (n, %)	P
LÂM SÀNG				
Tuổi		62,64 $\pm$ 7,27	68,72 $\pm$ 8,48	<0,001
Thời gian ĐTĐ		6,62 $\pm$ 4,57	7,40 $\pm$ 6,12	0,485
Thời gian THA		5,55 $\pm$ 4,70	5,70 $\pm$ 5,99	0,891
HẠ glucose máu		5 (11,90)	2 (3,33)	0,092
Hút thuốc lá		9 (21,13)	13 (21,67)	0,977
Ít/ không hoạt động thể lực		21 (50,00)	43 (71,67)	0,026
Hoạt động thể lực		21 (50,00)	17 (28,33)	
TĐHV	Tiểu học	7 (16,67)	24 (40,00)	0,013
	THCS	10 (23,81)	18 (30,00)	
	THPT	16 (38,09)	14 (23,33)	
	CD+ $\geq$ ĐH	9 (21,43)	4 (6,67)	
VB (cm)		90,55 $\pm$ 9,06	87,68 $\pm$ 7,19	0,079
BMI (kg/cm ²)		24,98 $\pm$ 2,87	23,98 $\pm$ 3,00	0,094
HATT đứng (mmHg)		127,12 $\pm$ 18,20	129,38 $\pm$ 15,88	0,506
HATTr đứng (mmHg)		74,16 $\pm$ 10,35	74,08 $\pm$ 11,17	0,970
HATT nằm (mmHg)		127,21 $\pm$ 16,99	131,80 $\pm$ 16,14	0,170
HATTr nằm (mmHg)		73,90 $\pm$ 9,95	74,15 $\pm$ 10,40	0,905
CẬN LÂM SÀNG				
QTc (ms)		406,90 $\pm$ 18,85	410,10 $\pm$ 30,82	0,551
LVMI (g/m ²)		103,43 $\pm$ 23,22	99,47 $\pm$ 23,59	0,403
CT (mmo/l)		4,32 $\pm$ 1,40	4,21 $\pm$ 1,33	0,669
TG (mmol/l)		1,79 $\pm$ 0,79	1,78 $\pm$ 1,16	0,978
HDL.C (mmol/l)		1,18 $\pm$ 0,39	1,16 $\pm$ 0,28	0,826
LDL.C (mmol/l)		2,41 $\pm$ 1,18	2,29 $\pm$ 1,19	0,632
Glucose (mmol/l)		7,98 $\pm$ 3,37	9,20 $\pm$ 4,73	0,153
HbA1c (%)		7,27 $\pm$ 1,78	7,59 $\pm$ 1,56	0,337

Có mối liên quan giữa tuổi, trình độ học vấn và lối sống tĩnh tại ở hai nhóm RLTKNT nhẹ và RLTKNT điển hình với $p < 0,05$.

Bảng 3.31. Phân tích liên quan YTNC bất thường và tình trạng kiểm soát đái tháo đường với RLTKNT theo phân loại DSM 5

Thông số	Giá trị	RLTKNT nhẹ (n=42, %)	RLTKNT điển hình (n=60, %)	Chung (n=102, %)	P
YẾU TỐ NGUY CƠ					
VB (cm)	Nguy cơ	30 (71,43)	41 (68,33)	71 (69,61)	0,738
	Bình thường	12 (28,57)	19 (31,67)	31 (30,39)	
BMI (kg/m ²)	> 23	31 (73,81)	35 (58,33)	66 (64,71)	0,107
	≤ 23	11 (26,19)	25 (41,67)	36 (35,29)	
HĐTL	<30p/ng	21 (50,00)	43 (71,67)	64 (62,75)	0,026
	>30p/ng	21 (50,00)	17 (28,33)	38 (37,25)	
THA	Có	34 (80,95)	48 (80,00)	82 (80,39)	0,905
	Không	8 (19,05)	12 (20,00)	20 (19,61)	
TGĐTD	< 5 năm	17 (40,48)	23 (38,33)	40 (39,22)	0,827
	≥ 5 năm	25 (59,52)	37 (61,67)	62 (60,78)	
Hút thuốc lá	Có	9 (21,43)	13 (21,67)	22 (21,57)	0,977
	Không	33 (78,57)	47 (78,33)	80 (78,43)	
Độ tuổi	< 65 tuổi	27 (64,29)	19 (31,67)	46 (45,10)	0,001
	≥ 65 tuổi	15 (35,71)	41 (68,33)	56 (54,90)	
KIỂM SOÁT THEO MỤC TIÊU ADA					
HA < 140/90 mmHg	Đạt	27 (64,29)	36 (60,00)	63 (61,76)	0,661
	Không đạt	15 (35,71)	24 (40,00)	39 (38,24)	
CT (mmo/l)	≥ 5,2	12 (28,57)	15 (25,00)	27 (26,47)	0,687
	< 5,2	30 (71,43)	45 (75,00)	75 (73,53)	
TG (mmo/l)	Đạt	22 (53,38)	32 (53,33)	54 (52,94)	0,924
	Không đạt	20 (47,62)	28 (46,67)	48 (47,06)	
LDL.C (mmo/l)	Đạt	25 (59,52)	38 (63,33)	63 (61,76)	0,697
	Không đạt	17 (40,48)	22 (36,67)	39 (38,24)	
HDL.C (mmo/l)	Đạt	21 (50,00)	33 (55,00)	54 (52,94)	0,619
	Không đạt	21 (50,00)	27 (45,00)	48 (47,06)	
HbA1c (%)	>7	17 (40,48)	34 (56,67)	51 (50,00)	0,108
	≤7	25 (59,52)	26 (43,33)	51 (50,00)	
Glucose (mmol/l)	> 7,2	22 (52,38)	37 (61,67)	59 (57,84)	0,350
	≤ 7,2	20 (47,62)	23 (38,33)	43 (42,16)	

Thông số	Giá trị	RLTKNT nhẹ (n=42, %)	RLTKNT điển hình (n=60, %)	Chung (n=102, %)	P
BIẾN CHỨNG VÀ BIỂU HIỆN TIM MẠCH					
Hạ HA tư thế	Có	02 (4,76)	06 (10,00)	08 (7,84)	0,333
	Không	40 (95,24)	54 (90,00)	94 (92,16)	
Xơ vữa ĐM	Có	24 (57,14)	37 (61,67)	61 (59,80)	0,647
	Không	18 (42,86)	23 (38,33)	41 (40,20)	
Tăng độ dày IMT ĐMC	Có	38 (90,48)	54 (90,00)	92 (90,20)	0,937
	Không	04 (9,52)	06 (10,00)	10 (9,80)	
TKNB	Có	06 (14,29)	11 (18,33)	17 (16,67)	0,589
	Không	36 (85,71)	49 (81,67)	85 (83,33)	
VMĐTĐ	Có	18 (42,86)	26 (43,33)	44 (43,14)	0,962
	Không	24 (57,14)	34 (56,67)	58 (56,86)	
EF (%)	≤ 50	6 (14,29)	11 (18,33)	17 (16,67)	0,589
	>50	36 (85,71)	49 (81,67)	85 (83,33)	
LVMI (g/m ²)	Bất thường	19 (45,24)	26 (43,33)	45 (44,12)	0,849
	Bình thường	23 (54,76)	34 (56,67)	57 (55,88)	
TMCT	Có	8 (19,05)	11 (18,33)	19 (18,63)	0,927
	Không	34 (80,95)	49 (81,67)	83 (81,37)	
QTc (ms)	≥440	03 (7,14)	05 (8,33)	08 (7,84)	0,826
	<440	39 (92,86)	55 (91,67)	94 (92,16)	

Trong phân nhóm RLTKNT điển hình tỷ lệ đối tượng ít/ không hoạt động thể lực chiếm 71,67% cao hơn gấp 2,5 lần nhóm có hoạt động thể lực 28,33%, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$); tương tự, tỷ lệ đối tượng ≥ 65 tuổi chiếm 68,33% cao hơn 2,16 lần so với nhóm < 65 tuổi là 31,67%, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Các yếu tố nguy cơ khác có sự khác biệt giữa hai nhóm RLTKNT nhẹ và RLTKNT điển hình, nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$)

3.3.3. Phân tích mối liên quan giữa tổn thương trên CHT sọ não với mức độ rối loạn thần kinh nhận thức

Bảng 3.32. Mối liên quan giữa tổn thương teo não với RLTKNT theo DSM 5

Thông số	Giá trị	RLTKNT nhẹ (n=42) (n, %)	RLTKNT điển hình (n=60) (n, %)	Chung (n, %)	p
GCA	Không teo	33 (78,57)	25 (41,67)	58 (56,86)	< 0,001
	Có teo	9 (21,43)	35 (58,33)	44 (43,14)	
	Teo nhẹ	6 (14,29)	23 (38,33)	29 (28,43)	0,003
	Teo vừa	3 (7,14)	11 (18,33)	14 (13,73)	
	Teo nặng	0 (0,00)	1 (1,67)	1 (0,98)	
MTA	Không teo	33 (78,57)	25 (41,67)	58 (56,86)	< 0,001
	Có teo	9 (21,43)	35 (58,33)	44 (43,14)	
	1	4 (9,52)	15 (25,00)	19 (18,63)	0,006
	2	2 (4,76)	12 (20,00)	14 (13,73)	
	3	1 (2,38)	4 (6,67)	5 (4,90)	
	4	2 (4,76)	4 (6,67)	6 (5,88)	
Koedam	Không	32 (76,19)	27 (45,00)	59 (57,84)	0,002
	Có	10 (23,81)	33 (55,00)	43 (42,16)	
	Teo nhẹ	7 (16,67)	21 (35,00)	28 (27,45)	0,017
	Teo vừa	3 (7,14)	11 (18,33)	14 (13,73)	
	Teo nặng	0 (0,00)	1 (1,67)	1 (0,98)	
Teo hồi hải mã	Không	35 (83,33)	29 (48,33)	64 (62,75)	< 0,001
	Có	7 (16,67)	31 (51,67)	38 (37,25)	
	Teo nhẹ	5 (11,90)	23 (38,33)	28 (27,45)	0,005
	Teo vừa	0 (0,00)	03 (5,00)	03 (2,94)	
	Teo nặng	02 (4,76)	05 (8,33)	07 (6,86)	
Thể tích đồi thị	X ± SD	4,84±0,99	4,58±1,17	4,69±1,11	0,238
Sừng thái dương não thất bên	X ± SD	2,95±1,23	3,62±1,60	3,34±1,49	0,026

Tổn thương teo não trên CHT ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 đã xảy ra ngay từ khi bệnh nhân có biểu hiện RLTKNT nhẹ qua các thang điểm GCA, MTA, Koedam, khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm RLTKNT nhẹ và điểm hình, $p < 0,001$.

Teo hồi hải mã cũng ghi nhận đến 16,67% ở nhóm RLTKNT nhẹ và 51,67% ở nhóm có RLTKNT điển hình ($p < 0,001$), teo hồi hải mã mức độ nặng ghi nhận ở nhóm RLTKNT nhẹ là 4,76% và nhóm có RLTKNT điển hình là 8,33% ($p < 0,05$).

Giá trị trung bình của khoảng cách sừng thái dương não thất bên có tăng lên ở nhóm RLTKNT điển hình so với nhóm RLTKNT nhẹ ($3,62 \pm 1,60$ so với $2,95 \pm 1,23$), khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$.

Bảng 3.33. So sánh mối liên quan giữa tổn thương vi mạch não và đa tổn thương trên CHT với RLTKNT theo DSM 5

Thông số	Giá trị	RLTKNT nhẹ (n=42) (n, %)	RLTKNT điển hình (n=60) (n, %)	Chung (n=102, %)	p
Fazekas	Không	16 (38,10)	15 (25,00)	31 (30,39)	0,192
	Có	26 (61,90)	45 (75,00)	71 (69,61)	
	1	12 (28,57)	20 (33,33)	32 (31,37)	0,565
	2	7 (16,67)	13 (21,67)	20 (19,61)	
	3	7 (16,67)	12 (20,00)	19 (18,63)	
Nhồi máu lỗ khuyết	Có	31 (73,81)	53 (88,33)	84 (82,35)	0,058
	Không	11 (26,19)	7 (11,67)	18 (17,65)	
Nhồi máu vùng chiến lược	Có	13 (30,95)	29 (48,33)	42 (41,18)	0,079
	Không	29 (69,05)	31 (51,67)	60 (58,82)	
WML	Có	25 (59,52)	45 (75,00)	70 (68,63)	0,097
	Không	17 (40,48)	15 (25,00)	32 (31,37)	
Đa tổn thương	Có	11 (26,19)	30 (50,00)	41 (40,20)	0,016
	Không	31 (73,81)	30 (50,00)	61 (59,80)	

Tổn thương vi mạch đã xuất hiện từ giai đoạn có RLTKNT nhẹ, khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa tổn thương vi mạch với tình trạng RLTKNT ($p > 0,05$).

Tổn thương nhồi máu lỗ khuyết chiếm tỷ lệ cao nhất 82,35%, kế đến là thoái hóa chất trắng là 68,63%, nhồi máu vùng chiến lược là 41,18%, ($p > 0,05$).

Tình trạng đa tổn thương cũng nhận thấy xuất hiện ở nhóm có RLTKNT nhẹ chiếm 26,19% và 50,00% ở nhóm RLTKNT điển hình, $p < 0,05$.

Bảng 3.34. So sánh mối liên quan giữa tổn thương CHT sọ não với RLTKNT qua giá trị điểm số trung bình MMSE và MoCA

Thông số	Giá trị	MMSE ($\bar{x} \pm SD$)	P	MoCA ($\bar{x} \pm SD$)	P
Tổn thương teo não trên CHT sọ não					
GCA	Có	23,57±4,98	< 0,001	17,77±5,18	< 0,001
	Không	27,34±2,21		22,97±3,69	
MTA	Có	23,80±4,99	< 0,001	17,84±4,87	< 0,001
	Không	27,17±2,45		22,91±4,06	
Koedam	Có	23,91±4,68	< 0,001	18,26±4,96	< 0,001
	Không	27,03±3,04		22,53±4,39	
Teo hồi hải mã	Có	23,63±5,12	< 0,001	17,55±4,99	< 0,001
	Không	26,95±2,72		22,61±4,13	

Tổn thương vi mạch trên CHT sọ não					
Fazekas	Có	25,34±4,51	0,160	19,92±5,27	0,014
	Không	26,58±2,85		22,58±4,11	
Nhồi máu lỗ khuyết	Có	25,39±4,34	0,086	20,26±5,17	0,046
	Không	27,22±2,24		22,89±4,06	
Nhồi máu vùng chiến lược	Có	25,02±4,56	0,155	19,21±4,80	0,011
	Không	26,20±3,80		21,78±5,04	
WML	Có	25,26±4,58	0,095	19,77±5,57	0,004
	Không	26,72±2,57		22,91±3,63	
Đa tổn thương	Có	24,05±4,63	0,001	18,59±5,02	< 0,001
	Không	26,84±3,29		22,16±4,62	

Điểm số thấp ở hai thang điểm MMSE và MoCA có liên quan đến tổn thương teo não với $p < 0,001$.

Điểm số trung bình của MoCA thấp hơn có liên quan với tổn thương vi mạch não như thoái hóa chất trắng ($p < 0,05$); nhồi máu lỗ khuyết, nhồi máu vùng chiến lược ($p < 0,05$) so với nhóm không có tổn thương. Điểm số trung bình của MMSE không liên quan đến tổn thương vi mạch ($p > 0,05$).

Điểm số thấp MMSE và MoCA có liên quan đến tình trạng đa tổn thương với $p < 0,0001$.

Bảng 3.35. So sánh mối liên quan giữa các tổn thương não trên CHT với các ngưỡng điểm phân loại RLTKNT qua MoCA

Thông số	Giá trị	MoCA ≤ 21 (n=51, %)	MoCA > 21 (n=51, %)	p	MoCa < 26 (n=86, %)	MoCa ≥ 26 (n=16, %)	p
Tổn thương teo não trên CHT sọ não							
GCA	Có	34 (33,33)	10 (9,8)	< 0,001	41 (40,2)	3 (2,94)	< 0,001
	Không	17 (16,67)	41 (40,2)		45 (44,12)	13 (12,75)	
MTA	Có	34 (33,33)	17 (16,67)	< 0,001	42 (41,18)	2 (1,96)	< 0,001
	Không	17 (16,67)	41 (40,2)		44 (43,14)	14 (13,73)	
Koedam	Có	32 (31,37)	11 (10,78)	< 0,001	40 (39,22)	3 (2,94)	< 0,001
	Không	19 (18,63)	40 (39,22)		46 (45,1)	13 (12,75)	
Teo hồi hải mã	Có	30 (29,41)	8 (7,84)	< 0,030	36 (35,29)	2 (1,96)	< 0,001
	Không	21 (20,59)	43 (42,16)		50 (49,02)	14 (13,73)	
Sừng thái dương não thất bên		3,92±1,65	2,76±1,05	0,001	3,43±1,55	2,88±1,02	0,173
Thể tích đồi thị		4,41±1,11	4,96±1,05	0,012	4,63±1,09	5,01±1,17	0,204

Tổn thương vi mạch trên CHT sọ não							
Fazekas	Có	41 (40,2)	30 (29,41)	0,018	60 (58,82)	11 (10,78)	0,935
	Không	10 (9,80)	21 (20,59)		26 (25,49)	5 (4,90)	
Nhồi máu lõi khuyết	Có	46 (45,10)	38 (37,25)	0,038	73 (71,57)	11 (10,78)	0,120
	Không	5 (4,90)	13 (12,75)		11 (10,78)	5 (4,90)	
Nhồi máu vùng chiến lược	Có	28 (27,45)	14 (13,73)	0,005	38 (37,25)	4 (3,92)	0,152
	Không	23 (22,55)	37 (36,27)		48 (47,06)	12 (11,76)	
WML	Có	42 (41,18)	28 (27,45)	0,003	59 (57,84)	11 (10,78)	0,991
	Không	9 (8,82)	23 (22,55)		27 (26,47)	5 (4,9)	
Đa tổn thương	Có	30 (29,41)	11 (10,78)	<0,001	37 (36,27)	4 (3,92)	0,177
	Không	21 (20,59)	40 (39,22)		49 (48,04)	12 (11,76)	

Có mối liên quan giữa teo não (qua các thang điểm GCA, MTA, Koedam, teo hồi hải mã) với ngưỡng điểm cắt MoCA 21 và MoCA 26 ($p < 0,001$).

Thể tích đồi thị và sừng thái dương não thất bên có mối liên quan với ngưỡng điểm cắt MoCA 21, $p < 0,05$, không liên quan với ngưỡng điểm cắt MoCA 26, $p > 0,05$.

Có mối liên quan giữa tổn thương vi mạch ở ngưỡng điểm cắt MoCA 21 ($p < 0,05$), không có mối liên quan ở ngưỡng điểm cắt MoCA 26 ($p > 0,05$). Cụ thể, tổn thương vi mạch như thoái hóa chất trắng, nhồi máu lõi khuyết, nhồi máu vùng chiến lược có tỷ lệ cao hơn ở nhóm MoCA ≤ 21 điểm so với nhóm MoCA > 21 điểm, $p < 0,05$.

Có mối liên quan giữa đa tổn thương với ngưỡng điểm cắt MoCA 21 ($p < 0,001$).

Bảng 3.36. So sánh mối liên quan giữa các tổn thương não trên CHT sọ não với ngưỡng điểm phân loại RLTKNT qua MMSE

Thông số	Giá trị	MMSE ≤ 23 (n=23), (n, %)	MMSE > 23 (n=79), (n, %)	P
Tổn thương teo não trên CHT sọ não				
GCA	Có	19 (82,61)	25 (31,65)	<0,001
	Không	04 (17,39)	54 (68,35)	
MTA	Có	18 (78,26)	26 (32,91)	<0,001
	Không	05 (21,74)	53 (67,08)	
Koedam	Có	18 (78,26)	25 (31,65)	<0,001
	Không	05 (21,74)	54 (68,35)	
Teo hồi hải mã	Có	16 (69,57)	22 (27,85)	<0,001
	Không	07 (30,43)	57 (72,15)	
Sừng thái dương não thất bên		3,96 $\pm$ 1,43	3,16 $\pm$ 1,47	0,024
Thể tích đồi thị		4,24 $\pm$ 0,91	4,81 $\pm$ 1,12	0,026

Tổn thương vi mạch trên CHT sọ não				
Fazekas	Có	19 (82,61)	52 (65,82)	0,123
	Không	04 (17,39)	27 (34,18)	
Nhồi máu lỗ khuyết	Có	22 (27,85)	62 (78,48)	0,057
	Không	01 (4,35)	17 (21,52)	
Nhồi máu vùng chiến lược	Có	14 (60,87)	28 (35,44)	0,029
	Không	09 (39,13)	51 (64,56)	
WML	Có	19 (82,61)	51 (64,56)	0,101
	Không	04 (17,39)	28 (35,44)	
Đa tổn thương	Có	16 (69,57)	25 (31,65)	0,001
	Không	07 (30,43)	54 (68,35)	

Có sự khác biệt về tỷ lệ teo não toàn bộ (GCA), teo vùng đỉnh chằm (Koedam), $p < 0,001$; teo vùng trán thái dương (MTA), $p < 0,05$; teo hồi hải mã, $p < 0,001$ cao hơn ở nhóm $MMSE \leq 23$ so với $MMSE > 23$.

Có sự khác biệt về tổn thương vi mạch trên CHT bao gồm: nhồi máu vùng chiến lược và đa tổn thương chiếm tỷ lệ cao hơn ở phân nhóm $MMSE \leq 23$ so với $MMSE > 23$ với $p < 0,05$.

Khoảng cách sừng thái dương não thất bên giãn lớn ở nhóm $MMSE \leq 23$ ($3,96 \pm 1,43$) so với nhóm $MMSE > 23$ ($3,16 \pm 1,47$), $p < 0,05$. Thể tích đồi thị teo nhỏ hơn ở nhóm $MMSE \leq 23$ ($4,24 \pm 0,91$) so với nhóm $MMSE > 23$ ($4,81 \pm 1,12$), $p < 0,05$.

Bảng 3.37. So sánh mối liên quan giữa tổn thương não trên CHT với RLTKNT qua thang điểm MoCA & MMSE kèm biến chứng vồng mạc ở đối tượng ĐTD type 2

Thông số	Giá trị	Võng mạc dải tháo đường (+) (n=44)			
		MoCA ($\bar{X} \pm SD$)	P	MMSE ($\bar{X} \pm SD$)	P
Tổn thương teo não trên CHT sọ não					
GCA	Có	19,55±5,09	0,018	24,90±4,14	0,030
	Không	22,75±3,53		27,08±2,15	
MTA	Có	19,00±4,51	0,001	24,90±4,14	0,030
	Không	23,21±3,68		27,08±2,15	
Koedam	Có	19,68±5,20	0,039	24,79±4,22	0,023
	Không	22,52±3,64		27,08±2,10	
Teo hồi hải mã	Có	19,06±4,68	0,005	25,06±3,92	0,089
	Không	22,85±3,82		26,81±2,78	

Tổn thương vi mạch não trên CHT sọ não					
Fazekas	Có	20,77±5,00	0,245	26,00±3,51	0,785
	Không	22,54±3,13		26,31±3,07	
Nhồi máu lỗ khuyết	Có	20,66±4,65	0,006	25,74±3,55	0,178
	Không	23,78±3,31		27,44±2,06	
Nhồi máu vùng chiến lược	Có	19,50±4,93	0,015	25,15±4,00	0,089
	Không	22,79±3,68		26,88±2,56	
WML	Có	20,69±4,91	0,150	25,81±3,69	0,375
	Không	22,92±3,03		26,83±2,17	
Đa tổn thương	Có	20,06±5,48	0,134	25,17±4,09	0,130
	Không	22,15±3,65		26,73±2,63	

Ở đối tượng có biến chứng vồng mạc đại tháo đường, điểm số trung bình MoCA thấp có liên quan đến teo não ($p < 0,05$) và teo hồi hải mã ($p < 0,05$). Điểm số trung bình MMSE thấp cũng có liên quan đến teo não với $p < 0,05$ nhưng không có mối liên quan với teo hồi hải mã ($p > 0,05$).

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa điểm số trung bình thấp của MoCA với nhồi máu chiến lược ($p < 0,05$); nhưng MMSE thì không ($p > 0,05$).

Không có mối liên quan giữa đa tổn thương với điểm số trung bình MoCA, MMSE

Bảng 3.38. So sánh mối liên quan giữa tổn thương não trên CHT với RLTKNT qua thang điểm MoCA & MMSE kèm biến chứng rối loạn IMT động mạch cảnh

Thông số	Giá trị	Tăng độ dày IMT động mạch cảnh (+) (n=92)			
		MoCA ($\bar{X} \pm SD$)	P	MMSE ($\bar{X} \pm SD$)	P
Tổn thương teo não trên CHT					
GCA	Có	17,57±5,05	< 0,001	23,31±4,95	< 0,001
	Không	23,36±3,65		27,40±2,96	
MTA	Có	17,88±4,92	< 0,001	23,67±2,59	< 0,001
	Không	23,20±4,08		27,16±1,67	
Koedam	Có	18,07±4,82	< 0,001	23,66±4,65	< 0,001
	Không	22,84±4,51		27,04±3,22	
Teo hồi hải mã	Có	17,59±5,05	<0,001	23,49±5,11	<0,001
	Không	22,82±4,18		26,91±2,87	

Tổn thương vi mạch trên CHT					
Fazekas	Có	19,92±5,31	0,019	25,17±4,61	0,190
	Không	22,73±4,40		26,46±3,02	
Nhồi máu lỗ khuyết	Có	20,20±5,23	0,018	25,25±4,42	0,121
	Không	23,85±3,89		27,23±2,46	
Nhồi máu vùng chiến lược	Có	19,03±4,78	0,008	24,74±4,57	0,133
	Không	21,91±5,20		26,09±3,96	
WML	Có	19,77±5,36	0,006	25,08±4,69	0,111
	Không	23,00±4,05		26,63±2,71	
Đa tổn thương	Có	18,41±4,90	<0,001	23,79±4,61	0,001
	Không	22,42±4,79		26,81±3,49	

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa điểm số trung bình thấp của MoCA và MMSE với tổn thương teo não ($p < 0,001$).

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa điểm số trung bình thấp của MoCA với tổn thương vi mạch ($p < 0,05$); nhưng MMSE thì không ($p > 0,05$).

Có mối liên quan giữa tình trạng đa tổn thương với điểm số trung bình thấp của MoCA

Bảng 3.39. So sánh mối liên quan giữa tổn thương não trên CHT với RLTKNT qua thang điểm MoCA & MMSE kèm biến chứng hạ huyết áp tư thế

Thông số	Giá trị	Hạ huyết áp tư thế (+) (n=8)			
		MoCA ($\bar{X} \pm SD$)	P	MMSE ($\bar{X} \pm SD$)	P
Tổn thương teo não trên CHT					
GCA	Có	16,50±6,95	0,212	23,50±5,80	0,533
	Không	21,50±1,73		25,50±1,73	
MTA	Có	17,00±6,12	0,195	24,20±5,26	0,812
	Không	22,33±0,58		25,00±4,11	
Koedam	Có	16,50±6,95	0,212	23,50±5,80	0,533
	Không	21,50±1,73		25,50±1,73	
Teo hồi hải mã	Có	17,25±7,04	0,400	25,75±4,57	0,431
	Không	20,75±3,20		23,25±3,78	
Tổn thương vi mạch não trên CHT					

Fazekas	Có	16,40±5,22	0,072	23,80±4,87	0,575
	Không	23,33±1,53		25,67±2,89	
Nhồi máu lỗ khuyết	Có	17,83±5,85	0,326	24,67±4,84	0,860
	Không	22,50±0,71		24,00±0,00	
Nhồi máu vùng chiến lược	Có	12,00±5,66	0,017	18,50±0,71	0,002
	Không	21,33±2,86		26,50±2,07	
WML	Có	16,40±5,23	0,072	23,80±4,87	0,575
	Không	23,33±1,53		25,67±2,89	
Đa tổn thương	Có	17,00±7,07	0,331	23,25±5,56	0,431
	Không	21,00±2,71		25,75±2,06	

Ở nhóm đối tượng có hạ huyết áp tư thế đứng, có mối liên quan giữa nhồi máu vùng chiến lược với điểm số trung bình thấp của MoCA và MMSE, $p < 0,05$.

Bảng 3.40. Mối liên quan giữa tổn thương não trên CHT với RLTKNT qua thang điểm MoCA ở đối tượng đái tháo đường type 2 có biến chứng

Thông số	Giá trị	Chưa biến chứng	P	Một biến chứng	P	Đa biến chứng	P
		MoCA ($\bar{X} \pm SD$)		MoCA ($\bar{X} \pm SD$)		MoCA ($\bar{X} \pm SD$)	
GCA	Có	17,83±4,49	0,012	16,73±5,78	0,005	18,19±5,20	< 0,001
	Không	23,88±3,14		21,83±3,95		23,67±3,48	
MTA	Có	20,17±3,82	0,469	16,73±5,78	0,005	17,78±4,67	< 0,001
	Không	22,13±5,46		21,83±3,95		24,07±3,51	
Koedam	Có	18,86±4,91	0,052	16,70±6,09	0,009	18,69±4,57	0,002
	Không	23,71±3,35		21,63±3,99		23,00±4,91	
Teo hồi hải mã	Có	19,40±3,71	0,287	17,00±6,02	0,017	17,39±4,85	< 0,001
	Không	22,33±5,15		21,50±4,18		23,55±3,67	
Fazekas	Có	22,38±5,42	0,343	19,00±5,15	0,052	19,95±5,47	0,018
	Không	19,83±0,71		22,64±4,34		23,71±2,87	
Nhồi máu lỗ khuyết	Có	21,57±3,60	0,713	19,58±5,42	0,225	20,43±5,29	0,095
	Không	21,00±6,00		22,13±3,72		23,75±3,54	
Nhồi máu vùng chiến lược	Có	19,67±5,23	0,833	19,20±5,45	0,332	18,40±4,57	0,005
	Không	21,92±4,99		20,95±4,88		22,41±4,99	
WML	Có	22,38±4,24	0,343	18,64±5,24	0,015	19,87±5,46	0,010
	Không	19,83±5,42		23,00±3,64		23,93±2,59	
Đa tổn thương	Có	21,25±4,11	0,987	17,00±5,29	0,003	19,00±4,92	0,013
	Không	21,30±5,21		22,14±4,02		22,47±4,93	

Đối tượng ĐTĐ type 2 có càng nhiều biến chứng thì càng có mối liên quan với tổn thương teo các vùng não, tổn thương vi mạch não và đa tổn thương ($p < 0,05$). Với tổn thương nhồi máu lỗ khuyết khác biệt không có ý nghĩa thống kê liên quan đến số lượng biến chứng ($p > 0,05$)

Ở phân nhóm có một biến chứng, chúng tôi ghi nhận có mối liên quan giữa điểm số MoCA thấp với các tổn thương teo não ($p < 0,05$) và teo hồi hải mã ($p < 0,05$) cũng như liên quan với tổn thương chất trắng ($p < 0,05$) và đa tổn thương ($p < 0,05$). Tương tự, ở phân nhóm đa biến chứng, có thêm mối liên quan giữa MoCA với nhồi máu chiến lược ($p < 0,05$).

Bảng 3.41. Mối liên quan giữa tổn thương não trên CHT với RLTKNT qua thang điểm MMSE ở đối tượng đái tháo đường type 2 có biến chứng

Thông số	Giá trị	Chưa biến chứng	P	Một biến chứng	P	Đa biến chứng	P
		MMSE ($\bar{X} \pm SD$)		MMSE ($\bar{X} \pm SD$)		MMSE ($\bar{X} \pm SD$)	
GCA	Có	24,67 $\pm$ 3,67	0,021	22,55 $\pm$ 6,02	0,007	23,74 $\pm$ 4,86	<0,001
	Không	28,50 $\pm$ 1,60		26,61 $\pm$ 2,33		27,63 $\pm$ 2,10	
MTA	Có	26,33 $\pm$ 2,73	0,619	22,55 $\pm$ 6,02	0,007	23,74 $\pm$ 4,86	<0,001
	Không	27,25 $\pm$ 3,69		26,61 $\pm$ 2,33		27,63 $\pm$ 2,10	
Koedam	Có	25,29 $\pm$ 3,73	0,066	22,10 $\pm$ 6,15	0,003	24,23 $\pm$ 4,22	0,013
	Không	28,43 $\pm$ 1,72		26,63 $\pm$ 2,28		27,04 $\pm$ 3,76	
Teo hồi hải mã	Có	26,20 $\pm$ 3,03	0,591	22,70 $\pm$ 6,33	0,020	23,48 $\pm$ 4,91	0,0001
	Không	27,22 $\pm$ 3,46		26,38 $\pm$ 2,55		27,32 $\pm$ 2,64	
Fazekas	Có	27,88 $\pm$ 2,53	0,183	24,57 $\pm$ 4,85	0,154	25,28 $\pm$ 4,51	0,228
	Không	25,50 $\pm$ 3,78		26,82 $\pm$ 2,23		26,86 $\pm$ 2,96	
Nhồi máu lỗ khuyết	Có	26,92 $\pm$ 3,18	0,874	24,77 $\pm$ 4,68	0,202	23,35 $\pm$ 4,39	0,159
	Không	26,50 $\pm$ 4,95		27,00 $\pm$ 1,93		27,63 $\pm$ 2,13	
Nhồi máu vùng chiến lược	Có	27,57 $\pm$ 2,15	0,430	25,00 $\pm$ 5,03	0,728	24,15 $\pm$ 4,42	0,038
	Không	26,14 $\pm$ 4,10		25,53 $\pm$ 3,72		26,59 $\pm$ 3,84	
WML	Có	27,88 $\pm$ 2,53	0,183	24,73 $\pm$ 5,00	0,303	25,03 $\pm$ 4,57	0,05
	Không	25,50 $\pm$ 3,78		26,33 $\pm$ 2,35		27,57 $\pm$ 1,99	
Đa tổn thương	Có	27,00 $\pm$ 2,83	0,922	22,54 $\pm$ 5,44	0,003	24,37 $\pm$ 4,23	0,039
	Không	26,80 $\pm$ 3,52		27,00 $\pm$ 2,12		26,73 $\pm$ 4,20	

Ở phân nhóm có một biến chứng chúng tôi nhận thấy có mối liên quan giữa tổn thương teo các vùng não ($p < 0,05$) và teo hồi hải mã ($p < 0,05$) và đa tổn thương ($p < 0,01$) với điểm số thấp của MMSE so với nhóm không bị tổn thương.

Ở phân nhóm đa biến chứng chúng tôi ghi nhận thấy có mối liên quan giữa điểm số thấp của MMSE với tổn thương teo các vùng não ($p < 0,05$) và teo hồi hải mã ($p < 0,001$) cũng như nhồi máu vùng chiến lược ($p < 0,05$), thoái hóa chất trắng ($p < 0,05$) và đa tổn thương ($p < 0,05$) so với nhóm không tổn thương.

3.3.3. Phân tích mối liên quan định khu tổn thương trên CHT sọ não với các rối loạn lĩnh vực chức năng thần kinh nhận thức

Bảng 3.42. Phân tích mối liên quan giữa tổn thương định khu teo não trên CHT với các rối loạn lĩnh vực chức năng thần kinh nhận thức

Thông số \ CHT	GCA (+)		MTA (+)		Koedam (+)	
	($\bar{x} \pm SD$)	p	($\bar{x} \pm SD$)	p	($\bar{x} \pm SD$)	p
Chức năng điều hành	2,48±1,25	<0,001	2,52±1,21	<0,001	2,58±1,22	<0,001
Thị giác không gian	1,91±0,88	<0,001	1,84±0,86	<0,001	1,95±0,84	0,002
Tập trung chú ý	3,91±1,38	<0,001	4,00±1,29	0,001	4,00±1,35	0,002
Học tập + trí nhớ	2,32±1,25	0,013	2,39±1,21	0,039	2,35±1,29	0,025
Chức năng ngôn ngữ	1,30±0,88	0,078	1,27±0,82	0,046	1,35±0,87	0,232
Tư duy trừu tượng	0,75±0,81	0,001	0,77±0,80	0,001	0,81±0,82	0,007
Định hướng thời gian, không gian	5,11±1,37	<0,001	5,05±1,40	<0,001	5,21±1,30	0,009

Rối loạn các chức năng điều hành, thị giác không gian, tập trung chú ý, học tập+ trí nhớ, tư duy trừu tượng, định hướng thời gian không gian có liên quan đến tình trạng teo vỏ não toàn bộ, teo thùy trán thái dương và teo thùy đỉnh chẩm ($p < 0,05$).

Chức năng ngôn ngữ giảm liên quan nhiều đến teo trán thái dương ($p < 0,05$)

Bảng 3.43. Phân tích mối liên quan giữa tổn thương vi mạch máu trên CHT sọ não với các rối loạn lĩnh vực chức năng thần kinh nhận thức

Thông số \ CHT	Fazekas		NMN lỗ khuyết		NMN chiến lược	
	($\bar{x} \pm SD$)	p	($\bar{x} \pm SD$)	p	($\bar{x} \pm SD$)	p
Chức năng điều hành	3,01±1,42	0,119	3,05±1,40	0,088	2,83±1,34	0,050
Thị giác không gian	2,21±0,89	0,443	2,20±0,89	0,186	2,10±0,85	0,119
Tập trung chú ý	4,37±1,34	0,266	4,42±1,36	0,460	4,21±1,35	0,108
Học tập + trí nhớ	2,69±1,45	0,647	2,67±1,47	0,319	2,52±1,44	0,234
Chức năng ngôn ngữ	1,34±0,84	0,020	1,39±0,88	0,052	1,33±0,87	0,187
Tư duy trừu tượng	0,94±0,83	0,015	1,02±0,85	0,163	0,86±0,84	0,028
Định hướng thời gian, không gian	5,35±1,20	0,0130	5,45±1,11	0,160	5,36±1,14	0,189

Chức năng điều hành và tư duy trừu tượng suy giảm có mối liên quan với nhồi máu vùng chiến lược $p < 0,05$.

Tổn thương chất trắng qua thang điểm Fazekas có mối liên quan với suy giảm chức năng ngôn ngữ, tư duy trừu tượng và định hướng thời gian không gian $p < 0,05$.

Tổn thương dạng nhồi máu lỗ khuyết không có liên quan đến rối loạn các lĩnh vực chức năng thần kinh nhận thức, $p > 0,05$.

Bảng 3.44. Phân tích mối liên quan giữa các rối loạn lĩnh vực chức năng thần kinh nhận thức với tổn thương khác trên CHT

Thông số \ CHT	Teo hồi hải mã		WML		Đa tổn thương	
	$(\bar{x} \pm SD)$	p	$(\bar{x} \pm SD)$	p	$(\bar{x} \pm SD)$	p
Chức năng điều hành	2,45±1,22	<0,001	2,99±1,44	0,067	2,68±1,23	0,004
Thị giác không gian	1,79±0,88	<0,001	2,16±0,90	0,091	1,95±0,87	0,003
Tập trung chú ý	3,92±1,34	0,001	4,37±1,34	0,305	4,17±1,36	0,063
Học tập + trí nhớ	2,34±1,15	0,04	2,63±1,49	0,289	2,54±1,33	0,273
Chức năng ngôn ngữ	1,21±0,81	0,020	1,33±0,85	0,015	1,27±0,84	0,055
Tư duy trừu tượng	0,79±0,81	0,008	0,96±0,82	0,033	0,90±0,83	0,087
Định hướng thời gian, không gian	5,05±1,39	<0,001	5,34±1,20	0,011	5,07±1,35	<0,001

Teo hồi hải mã có liên quan đến các rối loạn chức năng điều hành ($p < 0,001$), thị giác không gian ($p < 0,01$), tập trung chú ý ($p < 0,001$), học tập+ trí nhớ ($p < 0,05$), chức năng ngôn ngữ ($p < 0,05$), tư duy trừu tượng ($p < 0,05$) và định hướng thời gian không gian, ($p < 0,05$).

Tổn thương chất trắng có liên quan đến chức năng ngôn ngữ, tư duy trừu tượng và định hướng thời gian không gian, ($p < 0,05$).

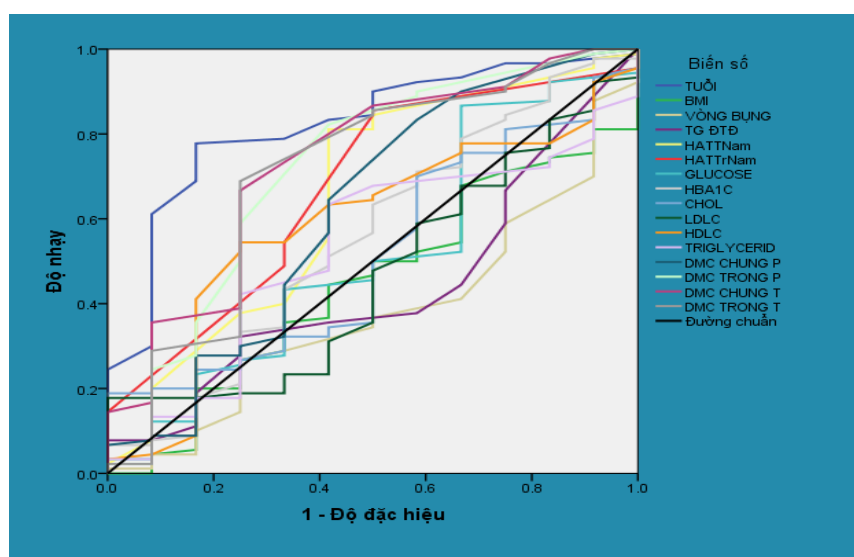
Đa tổn thương trên CHT sọ não có mối liên quan đến suy giảm chức năng định hướng thời gian, không gian ($p < 0,001$), chức năng điều hành và thị giác không gian ($p < 0,05$).

3.4. PHÂN TÍCH TƯƠNG QUAN GIỮA CÁC YTNC, TỔN TƯƠNG CHT SỌ NÃO VÀ RLTKNT QUA THANG ĐIỂM MMSE, MoCA

Bảng 3.45. Diện tích dưới đường cong ROC giữa các yếu tố nguy cơ với tổn thương não (teo não+ vi mạch não) trên cộng hưởng từ

Thông số	AUC	Điểm cắt	Se (%)	Sp (%)	p	Khoảng tin cậy	
						GTNN	GTLN
Tuổi	82,10	61,5	77,80	83,30	<0,0001	70,10	94,00
HATT	64,90	119	81,10	58,30	0,094	46,40	83,40
HATTr	67,40	62,5	85,60	50,00	0,051	50,90	83,90
IMT ĐMCC P	61,90	0,75	83,30	58,30	0,182	42,20	75,40
IMT ĐMCT P	71,70	0,75	82,20	41,70	0,015	53,90	89,50
IMTĐMCC T	73,30	0,85	66,70	75,00	0,009	57,30	89,30

IMT ĐMCT T	70,70	0,85	68,90	75,00	0,020	52,80	88,60
Glucose	51,60	5,50	86,70	33,30	0,856	33,20	70,00
HbA1c	55,50	6,65	63,30	50,00	0,540	36,90	74,10
CT	51,50	3,35	70,00	58,30	0,864	34,90	68,20
HDL.C	58,80	1,12	54,40	75,00	0,324	42,20	75,40
TG	52,80	1,41	63,30	41,70	0,751	36,30	69,40
LDL.C	46,70	3,49	17,80	100,00	0,712	29,80	63,60



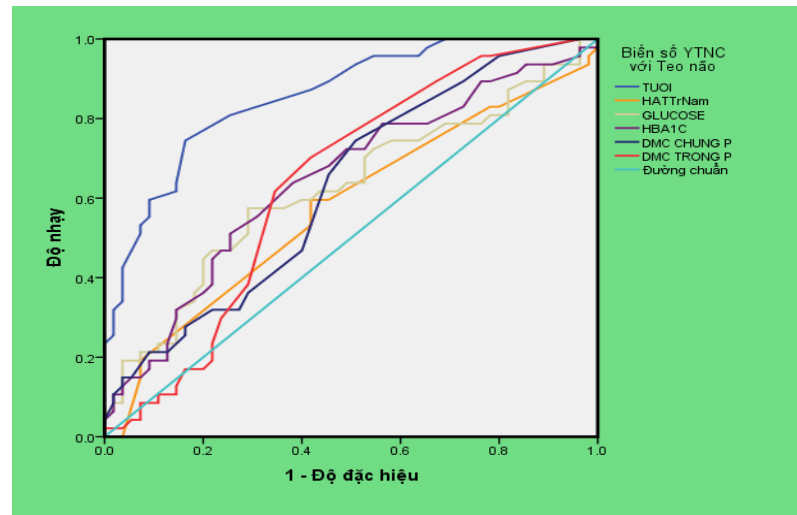
Biểu đồ 3.2. Diện tích dưới đường cong ROC giữa các yếu tố nguy cơ với tổn thương não trên CHT (teo não+ vi mạch não)

Tuổi và bề dày lớp nội trung mạch động mạch cảnh có diện tích dưới đường cong ROC cao nhất (AUC ROC > 70% với $p < 0,05$) là yếu tố ảnh hưởng đến tổn thương não nhiều hơn các yếu tố: glucose máu đói, HbA1c, Cholesterol, HDL.C và Triglycerid (AUC ROC <70%, $p > 0,05$).

Khi phân tích dưới nhóm, nhóm teo não và nhóm tổn thương vi mạch với các yếu tố nguy cơ chúng tôi ghi nhận:

Bảng 3.46. Diện tích dưới đường cong ROC giữa các yếu tố nguy cơ với tổn thương teo não trên cộng hưởng từ

Thông số	AUC	Điểm cắt	Se (%)	Sp (%)	p	Khoảng tin cậy	
						GTNN	GTLN
Tuổi	85,70	66,50	74,50	83,60	<0,0001	70,10	94,00
IMT ĐMCC P	62,60	0,85	70,20	58,20	0,029	51,80	73,30
IMT ĐMCT P	63,90	0,85	72,30	47,30	0,016	53,00	74,70
Glucose	62,20	7,85	57,40	70,90	0,034	33,20	70,00
HbA1c	64,70	7,05	63,80	61,80	0,011	36,90	74,10

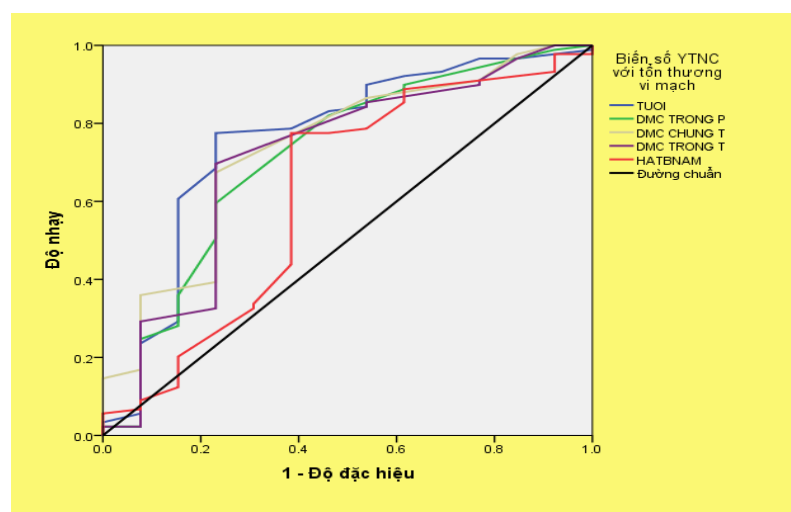


Biểu đồ 3.3. Diện tích dưới đường cong ROC giữa YTNC với tổn thương teo não trên CHT

Xét riêng trong nhóm teo não ghi nhận: tuổi, đường máu đói, HbA1c và bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh phải là YTNC quan trọng ảnh hưởng đến tình trạng teo não, có diện tích dưới đường ROC > 60%, $p < 0,05$.

Bảng 3.47. Diện tích dưới đường cong ROC giữa yếu tố nguy cơ với tổn thương vi mạch não trên cộng hưởng từ

Thông số	AUC	Điểm cắt	Se (%)	Sp (%)	p	Khoảng tin cậy	
						GTNN	GTLN
Tuổi	75,90	61,50	77,50	76,90	0,003	60,10	91,80
IMT ĐMCT P	71,70	0,85	59,60	76,90	0,012	55,10	88,30
IMTĐMCC T	73,70	0,85	67,40	76,90	0,006	58,80	88,60
IMT ĐMCT T	71,30	0,85	69,70	76,90	0,013	54,60	88,00



Biểu đồ 3.4. Diện tích dưới đường cong ROC giữa yếu tố nguy cơ với tổn thương vi mạch não trên cộng hưởng từ

Xét riêng trong nhóm tổn thương vi mạch não ghi nhận: tuổi, bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh trái và ĐMC trong phải là YTNC quan trọng ảnh hưởng đến tình trạng tổn thương vi mạch máu não trên CHT, có diện tích dưới đường cong ROC > 70%, $p < 0,05$.

Bảng 3.48. *Mối tương quan giữa MMSE, MoCA với tổn thương trên CHT sọ não*

Thang điểm		MoCA	MMSE
Thông số			
Tổn thương teo não			
GCA	r	-0,526**	-0,510**
	p	0,0001	0,0001
MTA	r	-0,491**	-0,467**
	p	0,0001	0,001
KOEDAM	r	-0,464**	-0,456**
	p	0,0001	0,0001
Teo hồi hải mã	r	-0,484**	-0,394*
	p	0,0001	0,0001
Tổn thương vi mạch			
FAZEKAS	r	-0,287	-0,249
	p	0,003	0,012
Nhồi máu lỗ khuyết	r	0,198*	0,171
	p	0,046	0,086
Nhồi máu chiến lược	r	0,250*	0,142
	p	0,011	0,155
Thoái hóa chất trắng	r	0,279*	0,166
	p	0,004	0,095
Thể tích đồi thị	r	0,343	0,316
	p	0,001	0,001
KC sừng thái dương não thất bên	r	-0,390	-0,319
	p	0,001	0,001
Đa tổn thương	r	0,347**	0,335**
	p	0,001	0,001

Có mối tương quan nghịch giữa teo não toàn bộ, teo não trán thái dương và teo não vùng đỉnh chẩm với thang điểm MoCA và MMSE với $p < 0,001$. Có mối tương quan nghịch giữa teo đồi thị và hồi hải mã với thang điểm MMSE và MoCA $p < 0,0001$.

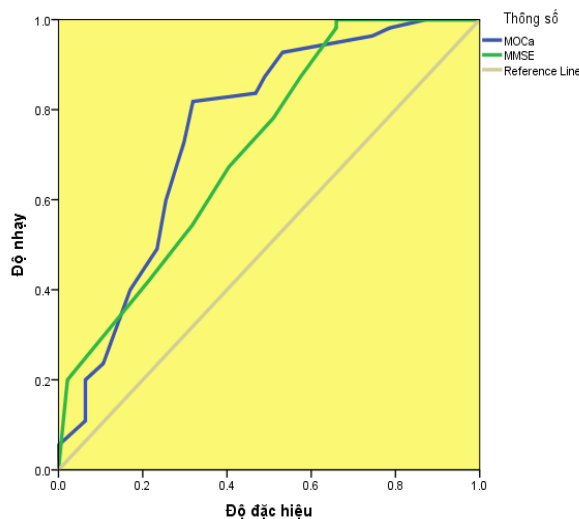
Có mối tương quan giữa thoái hóa chất trắng với thang điểm MoCA: $r = 0,25$, $p < 0,0001$. Có mối tương quan thuận giữa nhồi máu lỗ khuyết với thang điểm MMSE và MoCA.

Đa tổn thương cũng tương quan thuận mức độ chặt với thang điểm MMSE và MoCA, $p < 0,001$.

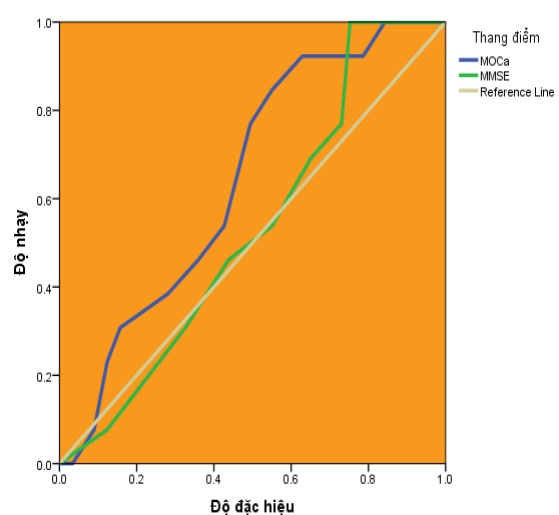
Bảng 3.49. Diện tích dưới đường cong ROC và điểm cắt MMSE và MoCA trong đánh giá teo não và tổn thương vi mạch máu não trên CHT sọ não

Thông số	AUC	Điểm cắt	Se (%)	Sp (%)	p	Khoảng tin cậy	
						GTNN	GTLN
Tổn thương teo não							
MoCA	77,30	20,5	80,00	72,30	< 0,001	0,679	0,868
MMSE	70,40	23,5	92,70	40,40	< 0,001	0,602	0,805
Tổn thương vi mạch máu não							
MoCA	65,40	20,5	84,60	48,30	0,047	0,521	0,787
MMSE	53,60	22,5	100,00	19,10	0,677	0,389	0,683

AUC-ROC tổn thương vi mạch máu não



AUC-ROC tổn thương teo não



Biểu đồ 3.5. Diện tích dưới đường cong ROC và độ nhạy, độ đặc hiệu của MMSE và MoCA trong đánh giá tổn thương vi mạch máu não và teo não trên CHT

Trong đánh giá teo não, MoCA có diện tích dưới đường cong cao hơn MMSE (77,30% so với 70,40%) với điểm cắt tương ứng MoCA là 20,5 (20) (Se= 80,00%, Sp= 72,30%) và điểm cắt MMSE là 23,5 (23) (Se= 92,70%, Sp= 40,40%), khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$)

Tương tự, trong đánh giá vi mạch não, MoCA có diện tích dưới đường cong cao hơn MMSE (65,40% so với 53,60%), với điểm cắt MoCA 20,5 (20) (Se= 84,60 và Sp= 48,3, $p < 0,05$) và điểm cắt MMSE 22,5 (22) (Se= 100,00%, Sp= 19,10%, $p > 0,05$) do đó MoCA có ý nghĩa trong đánh giá tổn thương vi mạch hơn MMSE.

3.5. PHƯƠNG TRÌNH DỰ BÁO NGUY CƠ TỔN THƯƠNG TEO NÃO VÀ VI MẠCH NÃO

3.5.1. Phân tích hồi quy đa biến giữa tổn thương teo não trên CHT với MMSE, MoCA và các YTNC có mối liên quan

Căn cứ vào các phân tích liên quan và tương quan các YTNC với tổn thương não, chúng tôi đưa vào các biến phân tích hồi quy đa biến như sau: tuổi, glucose, HbA1c, HDL.C, IMT ĐMC phải và IMT ĐMC trái, MMSE và MoCA và thu được kết quả phân tích như sau:

Bảng 3.50. Phân tích hồi quy đa biến nhị phân giữa YTNC với tổn thương teo não

Giá trị	Hệ số hồi quy chưa chuẩn hóa	Hệ số hồi quy chuẩn hóa	p	Thống kê cộng tuyến
	B	Beta		VIF
Constant	2,764		<0,0001	
Tuổi	-0,028	-0,458	<0,0001	1,366
Glucose	-0,009	-0,065	>0,05	1,366
HbA1c	-0,026	-0,075	>0,05	1,553
HDL.C	0,223	0,149	>0,05	1,128
MMSE	0,003	0,008	>0,05	2,528
MoCA	0,024	0,268	<0,05	2,528
IMT ĐMCTP	0,049	0,134	>0,05	1,633

Từ bảng phân tích trên chúng tôi có phương trình dự báo teo não:

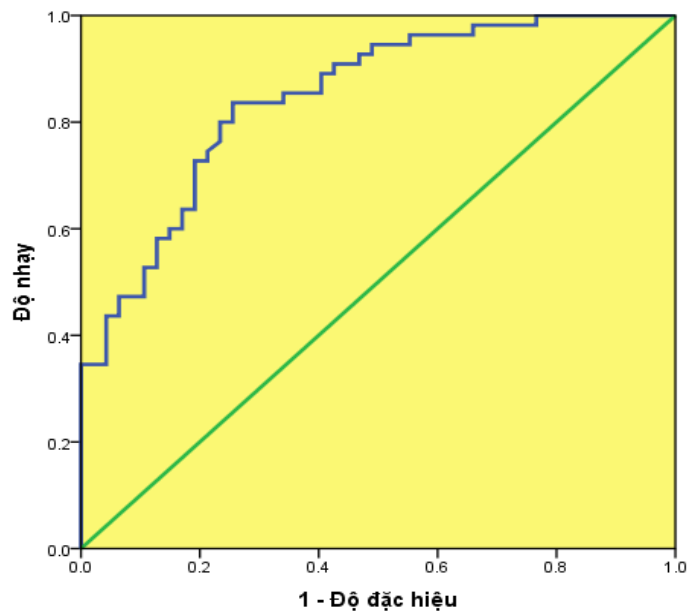
$$Y1 = 2,739 - 0,028x \text{ Tuổi} - 0,026x \text{ MoCA}$$

Kiểm định lại giá trị độ nhạy độ đặc hiệu của phương trình trên chúng tôi ghi nhận:

Bảng 3.51. Kiểm định độ nhạy, độ đặc hiệu của phương trình dự báo teo não

Thông số	AUC	Điểm cắt	Se (%)	Sp (%)	p	Khoảng tin cậy	
						GTNN	GTLN
Dự báo teo não	84,07	-16,43	83,60	74,50	< 0,001	0,774	0,920

Như vậy phương trình dự báo tốt vì diện tích dưới đường cong AUC ROC đạt 84,07%, điểm cắt -16,43 có độ nhạy Se: 83,60% và độ đặc hiệu Sp: 74,50% với $p < 0,001$ (Khoảng tin cậy: 77,4%-92,0%).



Biểu đồ 3.6. Kiểm định độ nhạy (*Se*) và độ đặc hiệu (*Sp*) của phương trình dự báo teo não
3.7.2. Phân tích hồi quy đa biến giữa đa tổn thương não (teo não và vi mạch não) trên CHT với các YTNC có mối liên quan và thang điểm MMSE, MoCA

Căn cứ vào các phân tích liên quan và tương quan các YTNC với tổn thương não, chúng tôi đưa vào các biến phân tích hồi quy như sau: tuổi, glucose, HbA1c, HDL.C, IMT ĐMC trái, HA tâm trương, MMSE và MoCA và thu được kết quả phân tích như sau:

Bảng 3.52. Phân tích hồi quy đa biến nhị phân giữa YTNC với đa tổn thương não

Giá trị	Hệ số chưa hiệu chỉnh	Hệ số hiệu chỉnh	P	Thống kê cộng tuyến
	B	Beta		VIF
Constant	2,572		<0,0001	
Tuổi	-0,025	-0,424	<0,0001	1,291
Glucose	-0,010	-0,086	>0,05	1,576
HbA1c	-0,029	-0,095	>0,05	1,438
HDL.C	0,280	0,182	<0,05	1,164
TG	0,060	0,244	>0,05	1,158
MoCA	0,024	-0,005	<0,01	1,234
IMT ĐMCCT	-0,004	0,005	>0,05	1,155
IMT ĐMCCTT	0,003	0,122	>0,05	1,137

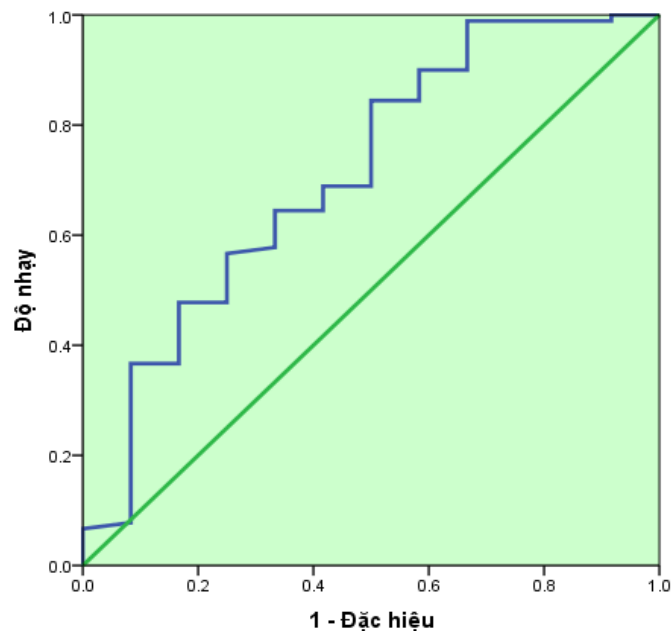
Từ bảng phân tích trên chúng tôi có phương trình dự báo tổn thương não (teo não và vi mạch não):

$$Y2 = 2,575 - 0,025x \text{ Tuổi} + 0,28x \text{ HDL.c} + 0,024x \text{ MoCA}$$

Kiểm định lại giá trị độ nhạy độ đặc hiệu của phương trình trên chúng tôi ghi nhận:

Bảng 3.53. Kiểm định độ nhạy (Se), độ đặc hiệu (Sp) của phương trình dự báo đa tổn thương não

Thông số	AUC	Điểm cắt	Se (%)	Sp (%)	p	Khoảng tin cậy	
						GTNN	GTLN
Dự báo tổn thương não	74,10	4,85	84,40	50,00	0,018	0,543	0,880



Biểu đồ 3.7. Kiểm định độ nhạy (Se) và độ đặc hiệu (Sp) của phương trình dự báo đa tổn thương não

Như vậy phương trình dự báo tốt vì diện tích dưới đường cong AUC ROC đạt 74,10%, điểm cắt 4,85 có độ nhạy Se: 84,40% và độ đặc hiệu Sp: 50,00% với $p < 0,05$ (Khoảng tin cậy: 54,3%-88,0%).

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ, TÌNH TRẠNG KIỂM SOÁT ĐÁI THÁO ĐƯỜNG Ở ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm về một số yếu tố nguy cơ và tình trạng kiểm soát ĐTD

Tổ chức nghiên cứu về Alzheimer ở Australia cho thấy không phải hầu hết tất cả bệnh nhân đái tháo đường đều phát triển thành RLTKNT nhưng đái tháo đường làm gia tăng gấp đôi nguy cơ phát triển sa sút trí tuệ hay RLTKNT điển hình so với người không mắc bệnh đái tháo đường [22]. Qua nghiên cứu chúng tôi tìm ra một số các YTNC và tình trạng kiểm soát đái tháo đường ở đối tượng ĐTD type 2 có RLTKNT như sau:

4.1.1.1. Độ tuổi

Theo báo cáo điều tra của tổ chức Alzheimer thế giới năm 2019, ghi nhận: sa sút trí tuệ không phải là nguyên nhân tất yếu của quá trình lão hóa, tuy nhiên sa sút trí tuệ gia tăng ở những người lớn tuổi, và tuổi trở thành yếu tố nguy cơ chính. 2/3 số người mắc bệnh sa sút trí tuệ cho rằng nguyên nhân của bệnh là sự lão hóa tự nhiên, một số ít biết được là do phá hủy tế bào thần kinh, đây cũng là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở một số quốc gia, trong đó có các quốc gia thuộc châu Á Thái Bình Dương [23]. Ngày càng có nhiều người độ tuổi 60 tham gia các hoạt động như những người độ tuổi 20- 30; họ vượt qua các định kiến văn hóa xã hội về sự suy yếu của người lớn tuổi có liên quan đến tình trạng sa sút trí tuệ.

Thật sự, các biểu hiện rối loạn chức năng thần kinh nhận thức đã diễn ra từ khá sớm trước khi được chẩn đoán sa sút trí tuệ, giai đoạn suy giảm nhận thức mức độ nhẹ (Mild Cognitive Impairment) hay rối loạn thần kinh nhận thức mức độ nhẹ (Mild Neurocognitive Disorder), những rối loạn này ảnh hưởng khá nhiều bởi các bệnh lý tim mạch chuyển hóa như đái tháo đường type 2 [22], [24], [23], [28], [41].

Qua phân tích chúng tôi ghi nhận độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $66,22 \pm 8,51$ năm; trong đó, RLTKNT xuất hiện ở đối tượng < 65 tuổi chiếm tỷ lệ là 45,10% và 54,90% đối tượng ≥ 65 tuổi ($p > 0,05$).

Phân tích các mối liên quan về tuổi với rối loạn thần kinh nhận thức chúng tôi ghi nhận: độ tuổi trung bình mắc RLTKNT nhẹ là: $62,64 \pm 7,27$ và rối loạn thần kinh nhận thức điển hình là: $68,72 \pm 8,48$ ($p < 0,001$). Kết quả này cũng tương đồng với tác giả Oana Albai và cộng sự (2019) ghi nhận độ tuổi trung bình ở nhóm MCI là 63 tuổi (57-71); tuy nhiên ở nhóm sa sút trí tuệ là 72 tuổi (69-76) cao hơn nghiên cứu của chúng tôi [22].

Phân tích đánh giá các lĩnh vực chức năng thần kinh nhận thức theo tuổi, ghi nhận: điểm số trung bình giảm ở nhóm đối tượng ≥ 65 tuổi so với nhóm < 65 tuổi đặc biệt là chức năng điều hành, học tập và trí nhớ ($p < 0,05$). Điều này cho thấy ở đối tượng ĐTD type 2 càng lớn tuổi thì khả năng học tập trí nhớ và chức năng điều hành xử trí thông tin bị suy giảm. Các lĩnh vực chức năng nhận thức khác như thị giác không gian (gọi tên+ vẽ hình), khả năng tập trung chú ý, chức năng ngôn ngữ, tư duy trừu tượng và định hướng không gian thời gian ở nhóm đối tượng ≥ 65 tuổi có giảm hơn so với các nhóm đối tượng < 65 tuổi nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nói cách khác, ngoài trừ chức năng điều hành và học tập trí nhớ có thể bị ảnh hưởng bởi tuổi tác, các lĩnh vực chức năng thần kinh nhận thức khác không có mối liên quan với tuổi tác ở đối tượng ĐTD type 2. Rối loạn này gợi ý cho tiên đoán ĐTD type 2 có thể ảnh hưởng đến các lĩnh vực chức năng thần kinh nhận thức như thị giác không gian, khả năng tập trung chú ý, chức năng ngôn ngữ, tư duy trừu tượng và định hướng không gian thời gian khi bệnh nhân còn trẻ tuổi.

Theo APA (2013) ghi nhận tình trạng RLTKNT ngày càng được trẻ hóa và gia tăng ở các nhóm đối tượng đái tháo đường và có biến cố tim mạch xảy ra từ trước như xơ vữa mạch máu, nhồi máu não... Theo Gregg EW (2003), độ tuổi khởi bệnh của các RLTKNT ở bệnh nhân ĐTD type 2 tiến triển nhanh hơn 7,8 năm so với các đối tượng có RLTKNT không có bệnh lý ĐTD [64].

4.1.1.2. Trình độ học vấn

Kết quả của quá trình nhận thức phụ thuộc rất nhiều vào những kiến thức kỹ năng trong quá trình học tập, rèn luyện trong hoạt động sống và có thường xuyên sử dụng những kiến thức kỹ năng đó hay không. Sự rèn luyện và sử dụng thường xuyên này ảnh hưởng đến tỷ lệ RLTKNT ở các nhóm đối tượng có TĐHV khác nhau.

Trình độ tiểu học và THCS chiếm 57,84% so với nhóm học vấn THPT và CĐ-ĐH trở lên là: 42,16% khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Bảng 3.30 chúng tôi ghi nhận: tỷ lệ RLTKNT điển hình ở nhóm có trình độ học vấn từ THPT và CĐ-ĐH trở lên chiếm 30,38% thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm Tiểu học và THCS là 40,18%; tương tự, tỷ lệ RLTKNT nhẹ ở hai nhóm này lần lượt là: 25,48% và 16,66% ($p < 0,05$). Điều này cho thấy ở nhóm có TĐHV cao tỷ lệ RLTKNT điển hình thấp hơn rất nhiều so với nhóm RLTKNT nhẹ. Ở nhóm có TĐHV trung bình tỷ lệ này là tương đương nhau và ở nhóm có TĐHV thấp thì tỷ lệ RLTKNT điển hình cao hơn.

4.1.1.3. Thời gian phát hiện đái tháo đường

Qua nghiên cứu ghi nhận đối tượng có RLTKNT phát hiện ĐTD ≥ 5 năm là 60,78% cao hơn đối tượng phát hiện ĐTD < 5 năm là 39,22%. Thời gian phát hiện

ĐTĐ trung bình là $7,02 \pm 5,52$ năm. Sự khác biệt về thời gian phát hiện đái tháo đường không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), đáng chú ý là thời gian phát hiện đái tháo đường không liên quan đến tình trạng RLTKNT ($p > 0,05$) (bảng 3.30). Kết quả nghiên cứu khác với cá tác giả như:

Audrey M. Tiehuis và cộng sự (2008) cho thấy ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, tình trạng teo não và tổn thương vi mạch máu não gia tăng có liên quan đến nồng độ glucose máu, thời gian mắc bệnh đái tháo đường [25].

Esam S. Darwith (2018), nghiên cứu trên 100 đối tượng đái tháo đường đang điều trị insulin ghi nhận: thời gian mắc bệnh đái tháo đường và tuổi cao là hai yếu tố nguy cơ độc lập của RLTKNT [54].

Oana Abai và cộng sự (2019) nhận thấy: 42,03% đối tượng đái tháo đường type 2 có biểu hiện RLTKNT nhẹ, thời gian mắc bệnh đái tháo đường cũng liên quan đến phát triển RLTKNT, tác giả còn ghi nhận: tất cả bệnh nhân có RLTKNT nhẹ đều có rối loạn về tình trạng thừa cân béo phì, tăng LDL.C, nồng độ glucose máu, đột quỵ hoặc bệnh lý tim mạch đều là các yếu tố nguy cơ quan trọng đẩy nhanh tiến trình RLTKNT nhẹ đến RLTKNT điển hình [22].

ADA không đưa ra các khuyến cáo cho thời gian mắc bệnh ĐTĐ là một trong các yếu tố nguy cơ quan trọng, chỉ xem thời gian sống còn lại của bệnh nhân là bao lâu những yếu tố kèm theo về tình trạng mắc bệnh nội khoa kèm theo, độ tuổi để cân nhắc các mục tiêu theo dõi điều trị [17]. Đối với bệnh nhân ĐTĐ việc kiểm soát glucose máu và quản lý các yếu tố nguy cơ có ý nghĩa ngăn ngừa làm chậm biến chứng nặng hơn là thời gian mắc bệnh. Tuy nhiên, khi thời gian mắc bệnh kéo dài với tuổi càng cao thì đồng thời chức năng tuyến tụy cũng bắt đầu suy giảm kéo theo các rối loạn về tín hiệu insulin và chức năng tế bào beta đảo tụy cũng suy giảm việc kiểm soát glucose máu sẽ kém hơn. Đây là yếu tố nguy cơ có thể góp phần làm tăng tỷ lệ RLTKNT ở nhóm đối tượng ĐTĐ ≥ 5 năm.

4.1.1.4. Hút thuốc lá

Hút thuốc lá được xem như một yếu tố nguy cơ tim mạch và hô hấp độc lập, góp phần làm tổn thương hệ nội mô mạch máu, tăng đáp ứng viêm và hệ quả là tăng tiến trình xơ vữa mạch máu và ngộ độc tế bào trong đó có tế bào thần kinh.

Qua thống kê chúng tôi ghi nhận có sự khác biệt hút thuốc lá ở hai đối tượng nam và nữ ($p < 0,001$). Tỷ lệ hút thuốc lá thường xuyên ở đối tượng nghiên cứu là 21,57%. Chúng tôi còn ghi nhận ở nhóm có hút thuốc lá thì tỷ lệ RLTKNT điển hình 12,75% cao hơn nhóm có RLTKNT nhẹ 8,82%, khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Qua bảng 3.29 và 3.30 chúng tôi ghi nhận tỷ lệ tổn thương teo não là 21,28% ở đối tượng hút thuốc lá tương đương với nhóm không có tổn thương teo não (21,82%);

tương tự, có đến 20,22% đối tượng tổn thương vi mạch não có hút thuốc lá và trong nhóm hút thuốc lá thì có đến 81,81% (18/22) trường hợp có tổn thương vi mạch não, ($p > 0,05$). Như vậy, quan sát cho thấy tuy có sự thay đổi khác biệt về tỷ lệ gia tăng RLTKNT điển hình cũng như tổn thương vi mạch não ở đối tượng hút thuốc lá nhưng vẫn chưa tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa hút thuốc lá có làm nặng hơn tình trạng RLTKNT hay không có thể do mẫu nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ nhiều để kết luận cho sự ảnh hưởng của thuốc lá đến sự khác biệt này.

Theo tổ chức ASH Scotland (2013), hút thuốc lá không chỉ là yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch, đột quỵ, đái tháo đường mà còn là yếu tố nguy cơ độc lập của sa sút trí tuệ và Alzheimer làm gia tăng hơn 70% đối tượng không hút thuốc lá. Thuốc lá làm phá hủy tế bào não, gia tăng các mảng bám amyloid β , gia tăng đáp ứng viêm tế bào thần kinh và phá hủy sợi trục tế bào thần kinh qua sự phosphoryl hóa protein tau. Theo báo cáo tổng hợp đăng tạp chí Lancet Neurology ghi nhận hầu hết các cơ chế liên quan thuốc lá với Alzheimer và bệnh lý mạch máu thông qua các quá trình tổn thương viêm mạch, xơ vữa mạch máu và bệnh lý mạch máu não, người mắc bệnh Alzheimer có hút thuốc lá còn bị tác động bởi ngộ độc tế bào thần kinh, gia tăng phản ứng stress oxy hóa, đáp ứng viêm và chết tế bào theo chương trình [26], [27].

4.1.1.5. Chế độ hoạt động thể lực

Qua điều tra nghiên cứu chúng tôi ghi nhận chỉ có 37,25% đối tượng đảm bảo hoạt động thể lực tối thiểu 30 phút mỗi ngày và 150p mỗi tuần. Có đến 62,75% đối tượng vẫn còn hạn chế hoặc không hoạt động thể lực (bảng 3.1). Tỷ lệ RLTKNT điển hình ở nhóm ít/ không hoạt động thể lực chiếm 71,67% cao hơn nhóm có hoạt động thể lực là 28,33%; tỷ lệ RLTKNT nhẹ chiếm 50,00% bằng nhau ở nhóm hoạt động thể lực và ít/ không hoạt động thể lực, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), (bảng 3.31).

Điều này cho thấy chế độ hoạt động thể lực tốt giúp cải thiện điểm số trung bình về nhận thức và giảm tỷ lệ RLTKNT điển hình.

Một số nghiên cứu gần đây ghi nhận, việc luyện tập thể dục ở thời niên thiếu, trung niên và khi già đều liên quan đến giảm RLTKNT do cải thiện tưới máu mô cũng như kéo dài thời gian sinh trưởng tế bào não. Hoạt động thể lực tốt còn cải thiện nồng độ glucose máu, tình trạng đề kháng insulin, kiểm soát huyết áp cũng như cân nặng, ngăn chặn biến chứng tim mạch, giảm căng thẳng, hòa nhập xã hội tốt hơn và chống trầm cảm từ đó góp phần ngăn ngừa phát triển RLTKNT. Các bài tập có ý nghĩa tốt là vận động sức cơ, kháng lực kiểm soát cân nặng, tập aerobic và rèn luyện sự linh hoạt cân bằng.

Theo Espeland M.A. (2018) tình trạng thừa cân béo phì, ít hoạt động thể lực sẽ gây rối loạn chuyển hóa như đề kháng insulin làm tăng nguy cơ tổn thương teo não đặc biệt vùng hồi hải mã và ảnh hưởng đến các lĩnh vực thần kinh nhận thức. Tình trạng béo phì lối sống tĩnh tại càng xuất hiện sớm thì càng gia tăng bệnh lý sa sút trí tuệ [55].

Theo Kiwimaki (2019), một nghiên cứu về ảnh hưởng của ít hoạt động thể lực lên RLTKNT, 6 triệu người được quan sát trung bình 14,5 năm và có 404804 đối tượng mắc sa sút trí tuệ do mọi nguyên nhân và Alzheimer được đưa vào thống kê đánh giá. Kết quả ghi nhận: 10 năm trước khi mắc bệnh sa sút trí tuệ, tình trạng ít hoạt động thể lực có liên quan đến gia tăng tỷ lệ sa sút trí tuệ do mọi nguyên nhân OR= 1,4 (CI 95%: 1,23-1,71) và mắc bệnh Alzheimer OR là 1,36 (CI 95%:1,12-1,65). Nghiên cứu trên nhóm ≥ 10 năm thì không thấy mối liên quan giữa ít hoạt động thể lực với sự gia tăng sa sút trí tuệ do mọi nguyên nhân và Alzheimer nhưng lại gia tăng bệnh lý tim mạch, đột quỵ và đái tháo đường. Những đối tượng mắc bệnh lý tim mạch trước sa sút trí tuệ cũng ghi nhận thấy ít hoạt động thể lực không làm gia tăng thêm tỷ lệ sa sút trí tuệ [85].

Ngược lại với Kiwimaki, theo nghiên cứu của De Bruijn RF (2013) trên 4406 đối tượng lớn tuổi ghi nhận, tình trạng hoạt động thể lực tốt có thể giảm nguy cơ sa sút trí tuệ và người lớn tuổi chỉ cần hoạt động thể lực ngắn nhưng thường xuyên đều mang lại hiệu quả hơn lối sống tĩnh tại [0].

4.1.1.6. Thừa cân béo phì

Tỷ lệ thừa cân béo phì chiếm tỷ lệ cao 64,71%, với BMI trung bình là: $24,39 \pm 2,97$, tỷ lệ béo bụng là 69,60% có sự khác biệt giữa hai giới ($p < 0,05$). Không có khác biệt về vòng bụng trung bình giữa nam và nữ ($p > 0,05$).

Ở đối tượng béo phì đặc biệt béo bụng, các tổ chức mỡ đã giải phóng rất nhiều các cytokin tiền viêm như TNF α , IL6, IL12...gây đáp ứng viêm tại cơ quan đích cũng như tham gia vào các quá trình stress oxy hóa; góp phần đề kháng insulin, cường insulin máu và tổn thương nội mô mạch máu cũng như phá hủy tế bào thần kinh.

Béo phì có liên quan đến quá trình trao đổi chất leptin, một hormone kiểm soát dự trữ và huy động chất béo. Sự suy giảm nồng độ leptin trong nội bào làm tăng lượng amyloid- β ngoại bào và phosphoryl hóa protein tau trên động vật thực nghiệm. Kiểm soát chuyển hóa leptin có thể cải thiện khả năng nhận thức, giảm lắng đọng amyloid- β ngoại bào và giảm phosphoryl hóa protein tau. Trong Alzheimer, giảm nồng độ leptin trong máu tương quan nghịch với mức độ rối loạn thần kinh nhận thức [60], [63].

Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận, trong nhóm RLTKNT nhẹ có đến 73,81% thừa cân béo phì và 71,43% béo bụng; tương tự trong nhóm RLTKNT điển hình có đến 58,33% thừa cân béo phì và 68,33% béo bụng so với nhóm bình thường, khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) (Bảng 3.31).

Tình trạng thừa cân béo phì và béo bụng tăng cao có thể gây nhiều hệ quả như cường insulin, đề kháng insulin, suy giảm tín hiệu dẫn truyền insulin tại màng sau synap, tăng glucose máu, rối loạn lipid máu và tăng nguy cơ bệnh lý tim mạch, hệ quả của quá trình này làm gia tăng đáp ứng viêm hệ thống, stress oxy hóa và tổn thương tế bào đích trong đó có tế bào thần kinh [55].

Điểm số thấp về nhận thức có mối tương quan với tình trạng béo phì và cũng như tăng huyết áp, tình trạng béo phì ở tuổi trung niên dẫn đến RLTKNT nặng hơn trong tương lai. Các nghiên cứu khác chỉ ra tình trạng đề kháng insulin có vai trò quan trọng hơn nồng độ glucose máu trong gia tăng nguy cơ RLTKNT nhẹ và RLTKNT điển hình [178].

Manuel Rodriguez Perdigon và cộng sự (2016) cho thấy tình trạng đề kháng insulin có liên quan đến sự phát triển Alzheimer [0].

Nghiên cứu Bell GA (2017) và cộng sự đã kích thích thụ thể insulin bằng cách tiêm trực tiếp insulin vào đồi thị đã cải thiện khả năng học tập của các con chuột bình thường [34]. Nhưng Mark DR (2009) và cộng sự nghiên cứu trên con chuột bị ĐTĐ thì hiệu quả kém hơn [98]. Hay RLTKNT không chỉ có mối cơ chế giảm tín hiệu dẫn truyền qua synap của insulin qua thụ thể.

Biessels và cộng sự (2005) đã nghiên cứu cách điều trị tăng độ nhạy của thụ thể insulin tại não ở cho thấy nồng độ amyloid β và phosphoryl hóa protein tau cũng đã giảm ở các con chuột mắc bệnh Alzheimer [35]. Tình trạng này xảy ra cả ở những người trung niên khỏe mạnh và người cao tuổi, kể cả người lớn bị đề kháng insulin hay tiền ĐTĐ, giảm tín hiệu insulin não có liên quan với suy giảm trí nhớ ký ức (trí nhớ dài hạn liên quan đến việc nhớ lại các sự kiện), trí nhớ tạm thời và chức năng điều hành.

Suy cho cùng tình trạng thừa cân béo phì, đề kháng insulin và gia tăng nồng độ glucose máu ở giai đoạn hội chứng chuyển hóa hay tiền ĐTĐ hoặc ĐTĐ đều làm gia tăng nguy cơ RLTKNT từ mức độ nhẹ đến điển hình và đặc biệt phát triển thành Alzheimer trong tương lai [136], [167].

4.1.1.7. Tình trạng tăng huyết áp và kiểm soát huyết áp

Tăng huyết áp ở nhóm nghiên cứu chiếm tỷ lệ cao 80,39%, trong đó đối tượng nữ 52,94% cao hơn nam 27,45%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Trong số này ghi nhận thời gian mắc bệnh THA trung bình $5,64\pm 5,48$, khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa nam và nữ ($p>0,05$)

THA là nguyên nhân chính gây ra bệnh lý tim mạch do xơ vữa và biến chứng mạch máu nhỏ. Thông qua các phản ứng stress oxy hóa, giảm tiết NO gây rối loạn nội mô mạch máu, làm tăng tính thấm mạng mạch máu não, ảnh hưởng lớn tới sự tưới máu não, làm hẹp lòng mạch của các tiểu động mạch dẫn đến thiếu oxy tổ chức, tăng sự lắng đọng amyloid β , phosphoryl hóa protein tau và phá hủy tế bào thần kinh với biểu hiện của nhồi máu lỗ khuyết và thay đổi chất trắng. Các y văn cho thấy tăng huyết áp đơn thuần góp phần làm tăng nguy cơ RLTKNT và trên đối tượng ĐTĐ type 2 thường đi kèm với THA vì cơ chế bệnh sinh có nhiều mối liên quan với nhau qua tình trạng cường insulin máu, rối loạn lipid máu, rối loạn nội mô mạch

máu [114], [111], [168]. Do đó, trên đối tượng đái tháo đường type 2 có tăng huyết áp thường có RLTKNT tăng hơn các nhóm ĐTĐ type 2 không có tăng huyết áp. Bảng 3.31, chúng tôi ghi nhận kết quả tương tự như các nghiên cứu liên quan, ở trong nhóm đối tượng RLTKNT nhẹ thì có đến 80,95% bị THA và trong nhóm RLTKNT điển hình thì có đến 80,00% bị THA so với nhóm không THA tương ứng là 19,05% và 20,00%. Xét trong cùng nhóm THA chúng tôi cũng nhận thấy có đến 58,53% (48/82) bị RLTKNT điển hình cao hơn 41,47% (34/82) bị RLTKNT nhẹ, khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Albai O và cộng sự (2019) ghi nhận ở đối tượng đái tháo đường type 2, các rối loạn khác như tăng huyết áp, rối loạn lipid máu tác động cộng gộp làm suy yếu nhanh chóng chứng năng thần kinh nhận thức. Qua phân tích tác giả ghi nhận tăng huyết áp chiếm đến 86,21% ở đối tượng MCI, 63,33% đối tượng không có MCI ($p < 0,001$) [22].

Việc kiểm soát tốt HA theo khuyến cáo có tác dụng dự phòng nguy cơ tim mạch do xơ vữa và giảm tỷ lệ mắc bệnh RLTKNT [114]. Tuy nhiên những nghiên cứu gần đây cũng ghi nhận việc đưa huyết áp về mức quá tích cực ở bệnh nhân ĐTĐ có nguy cơ làm gia tăng tỷ lệ RLTKNT. Những RLTKNT cũng được ghi nhận song song với các tổn thương não ở bệnh nhân điều trị thuốc hạ huyết áp quá mức dưới $< 100/70$ mmHg cao hơn gấp 3 lần so với nhóm điều trị huyết áp ở mức $< 130/90$ mmHg [38], [177].

4.1.1.8. Tình trạng hạ huyết áp tư thế

Hạ huyết áp tư thế đứng ảnh hưởng đến 25-30% đối tượng lớn tuổi và là nguyên nhân phổ biến gây thiếu máu não thoáng qua. Các nghiên cứu gần đây đã cung cấp các cơ sở khoa học về tình trạng hạ huyết áp tư thế ảnh hưởng đến RLTKNT làm tăng 15% nguy cơ RLTKNT điển hình đặc biệt là Alzheimer và gia tăng 30,6% RLTKNT ở đối tượng > 75 tuổi [100].

Hạ huyết áp tư thế chiếm tỷ lệ 7,84%, trong đó tình trạng hạ huyết áp tư thế có ảnh hưởng đến RLTKNT hay không chúng tôi ghi nhận ở bảng 3.31 trong 8 đối tượng có hạ huyết áp tư thế đã có đến 6 đối tượng (75%) có RLTKNT điển hình và 2 đối tượng (25%) có RLTKNT nhẹ. Tuy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) có thể do mẫu nghiên cứu nhỏ nhưng tình trạng hạ huyết áp tư thế là vấn đề đáng quan tâm bởi đối tượng RLTKNT điển hình ở nhóm có hạ huyết áp tư thế chiếm tỷ lệ cao.

Qua nghiên cứu cho thấy, trong 8 trường hợp hạ huyết áp tư thế đứng có 05 trường hợp (62,50%) có tổn thương teo não và 03 trường hợp không teo não (37,50%) (bảng 3.29). Bảng 3.28, chúng tôi ghi nhận có 06 trường hợp (75%) bị tổn thương vi mạch máu não và 02 trường hợp (25%) không bị tổn thương vi mạch. Bảng 3.39, chúng tôi ghi nhận điểm trung bình của MoCA ($12,00 \pm 5,66$) và MMSE ($18,50 \pm 0,71$) thấp hơn rõ rệt ở phân nhóm hạ huyết áp tư thế có tổn thương nhồi máu não vùng chiến lược so với

nhóm không có tổn thương nhồi máu não chiến lược (MoCA: $21,33 \pm 2,86$ và MMSE: $26,50 \pm 2,07$, tương ứng) với ($p < 0,05$). Kết quả này cho thấy biến chứng hạ huyết áp tư thế đứng ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 là rất đáng quan tâm vì làm gia tăng tỷ lệ RLTKNT cũng như tổn thương não.

Bàn luận về vấn đề này chúng tôi đưa ra ba giả thuyết: một là hạ huyết áp tư thế ảnh hưởng trực tiếp là RLTKNT, hai là hạ huyết áp tư thế là biến chứng của bệnh đái tháo đường ảnh hưởng đến hệ thống thần kinh tự động hay do quá trình sử dụng thuốc hạ huyết áp gây ra và ba là bệnh nhân có tình trạng hạ huyết áp tư thế từ trước. Theo tác giả Rawling và cộng sự (2018) nhận thấy tình trạng hạ huyết áp tư thế làm tăng nguy cơ RLTKNT mạch máu và Alzheimer tăng lên trong tương lai. Trong các yếu tố nguy cơ và cơ chế bệnh sinh tác giả nghiên cứu có đưa ra giải thuyết một và hai bằng kiểm nghiệm tử thi cho thấy tổn thương vi mạch máu não và thoái hóa não ở các đối tượng có hạ huyết áp tư thế đứng [117], điều này hoàn toàn phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Từ kết quả nghiên cứu và thực nghiệm cho thấy hạ huyết áp tư thế đứng là vấn đề quan trọng dù do điều trị hay do biến chứng thần kinh tự động ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 đều cần được quan tâm và xem như một cơ chế sinh bệnh quan trọng có thể gây ra và đẩy nhanh tiến trình RLTKNT mạch máu.

Tuy nhiên điểm yếu của nghiên cứu này là chưa phân lập ra hạ huyết áp tư thế ở những đối tượng không có bệnh lý tim mạch chuyển hóa như tăng huyết áp và đái tháo đường để xem xét việc hạ huyết áp tư thế có phải là nguy cơ độc lập của RLTKNT hay không. Tác giả Potuma RB (2018) và cộng sự cũng cho thấy tình trạng hạ huyết áp tư thế xảy ra ở đối tượng RLTKNT thể Lewy, tác giả nhận định hạ huyết áp tư thế đứng là hệ quả của các biến cố tim mạch ảnh hưởng đến RLTKNT không phải là YTN độc lập [115]. Những vấn đề mâu thuẫn này là những hướng nghiên cứu tương lai và cần có cơ sở khoa học chắc chắn hơn để kết luận làm rõ.

4.1.1.9. Tình trạng kiểm soát lipid máu

Nồng độ trung bình Cholesterol và HDL.C có sự khác biệt ở nam và nữ ($p < 0,05$), tình trạng rối loạn lipid máu cũng khác biệt giữa hai giới (bảng 3.09) nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Đánh giá về mối liên quan giữa tình trạng rối loạn lipid máu với mức độ RLTKNT theo DSM 5 chúng tôi nhận thấy, nồng độ trung bình của các giá trị lipid máu không có sự khác biệt giữa hai nhóm RLTKNT nhẹ và RLTKNT điển hình ($p > 0,05$), (bảng 3.30). Tỷ lệ về rối loạn lipid máu ở hai nhóm RLTKNT nhẹ và RLTKNT điển hình cũng khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Điều đáng quan tâm là tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu điều trị về kiểm soát lipid

máu ở nhóm nghiên cứu chiếm tỷ lệ cao 61,76% LDL.C < 3,4 mmol/l; 52,94% HDL.C đạt mục tiêu ở nam và nữ, 73,53% Cholesterol < 5,2 mmol/l và 52,94% đối tượng có TG < 1,7 mmol/l, đối tượng nghiên cứu của chúng tôi đã được điều trị và kiểm soát tốt về lipid máu nên khi thực hiện mối liên quan không ghi nhận các thông tin liên quan nào có ý nghĩa thống kê như các nghiên cứu của các tác giả khác.

Bảng 3.27 và 3.28, khi đi tìm mối liên quan giữa lipid máu với tổn thương teo não và vi mạch não chúng tôi ghi nhận nồng độ trung bình của các chỉ số lipid máu có sự khác biệt nhưng không có ý nghĩa thống kê ở hai nhóm tổn thương và không tổn thương ($p > 0,05$).

Theo Jason P. Appleton và cộng sự (2017), RLTKNT mạch máu hay sa sút trí tuệ mạch máu là tình trạng suy giảm thần kinh nhận thức phổ biến thứ 2 sau Alzheimer [29]. Đột quỵ là nguyên nhân hàng đầu của các rối loạn chức năng ở người lớn tuổi các quốc gia phát triển, nguyên nhân chính thứ 2 của sa sút trí tuệ và nguyên nhân tử vong phổ biến xếp hàng thứ 3. Các yếu tố nguy cơ như đái tháo đường, tăng cholesterol máu, tăng huyết áp, hút thuốc lá các yếu tố nguy cơ hàng đầu của RLTKNT mạch máu, tuy nhiên chưa có cơ sở để có thể kết luận đầy đủ liệu tăng cholesterol máu có làm gia tăng RLTKNT hay không. Trong các thử nghiệm lâm sàng về điều trị rối loạn lipid máu để ngăn ngừa và điều trị RLTKNT mạch máu đã không tìm thấy bằng chứng nào chứng tỏ việc điều trị rối loạn lipid máu có cải thiện chức năng thần kinh nhận thức. Điều quan trọng nhất là kiểm soát lipid máu theo các khuyến cáo nhằm mục đích phòng ngừa tiên phát và thứ phát các biến cố tim mạch và mạch máu não phù hợp với các khuyến cáo hiện nay vẫn là quan trọng nhất để ngăn ngừa RLTKNT [145].

4.1.1.10. Tình trạng kiểm soát glucose máu

Giá trị trung bình của glucose máu lúc đói là $8,70 \pm 4,25$ và HbA1c là $7,46 \pm 1,65$, không có sự khác biệt giữa nam và nữ ($p > 0,05$).

Theo ADA 2016 và cập nhật năm 2019 về khuyến cáo ngưỡng kiểm soát glucose máu chung là $HbA1c \leq 7\%$ nếu đối tượng người trưởng thành, thời gian sống dài không mắc bệnh lý tim mạch... Qua thống kê ghi nhận, hạ glucose máu 6,86% và tỷ lệ đối tượng có nồng độ $HbA1c \leq 7\%$ là 50%, khác biệt không có ý nghĩa thống kê ở hai nhóm < 65 tuổi và ≥ 65 tuổi, ($p > 0,05$).

Bảng 3.30, chúng tôi ghi nhận nồng độ trung bình HbA1c và glucose máu khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm nhóm RLTKNT nhẹ và RLTKNT điển hình với ($p > 0,05$).

Bảng 3.31, ghi nhận tỷ lệ các đối tượng có $HbA1c > 7\%$ bị RLTKNT điển hình cao hơn so với đối tượng có $HbA1c < 7\%$ (56,67% so với 43,33%) tuy nhiên sự khác

biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Khi tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ glucose máu với tổn thương teo não trên hình ảnh học CHT chúng tôi ghi nhận có sự khác biệt về nồng độ trung bình của HbA1c và Glucose máu cao hơn ở nhóm teo não so với nhóm không teo não, ($p < 0,05$) (bảng 3.29). Không tìm thấy mối liên quan giữa tổn thương vi mạch não với nồng độ glucose máu và HbA1c ($p > 0,05$) (bảng 3.30).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các tác giả Van den Berg (2009), Umegaki (2018) đã chứng minh nồng độ glucose máu cao và gia tăng HbA1c làm suy giảm nhanh chức năng thần kinh nhận thức thông qua ảnh hưởng của sự lắng đọng các mảng bám amyloid β , phá hủy cấu trúc tế bào thần kinh và tiến trình Alzheimer [148], [153].

Tăng glucose máu do suy giảm chức năng tế bào β đảo tụy hay khiếm khuyết tác dụng của insulin hoặc do cả hai đều liên quan đến RLTKNT ở bệnh nhân ĐTĐ type 1 hoặc 2. Bên cạnh tăng glucose máu, các yếu tố nguy cơ khác như THA, rối loạn lipid máu có thể kết hợp bên cạnh tác động của insulin làm ảnh hưởng đến chức năng nhận thức thông qua sự gia tăng đáng kể các mảng amyloid β ($A\beta$) và phosphoryl hóa protein tau là đặc điểm quan trọng trong thoái hóa tế bào thần kinh của bệnh Alzheimer [41], [86], [147], [148].

Albai O và cộng sự (2019) cho thấy, cứ gia tăng 1% HbA1c làm gia tăng đột quy lên 1,15 lần, gia tăng các tai biến liên quan đến mạch máu não từ 1,5-2 lần. Tác giả nhận định, đái tháo đường làm đẩy nhanh quá trình phá hủy thần kinh và suy giảm chức năng nhận thức hơn những người không mắc bệnh đái tháo đường [22].

Đối với người lớn tuổi có hoặc không có ĐTĐ type 2 thì bệnh mạch máu là một yếu tố nguy cơ suy giảm nhận thức và mất trí nhớ. Tuy nhiên, một số nghiên cứu chỉ ra rằng ĐTĐ type 2 chỉ tác động độc lập trên cấu trúc não và sự thay đổi chức năng vùng vỏ não và dưới vỏ không thể chỉ được giải thích trên cơ sở của suy giảm tưới máu và/ hoặc tổn thương mạch máu. Điều này càng khẳng định các rối loạn nội tiết và chuyển hóa đặc trưng của ĐTĐ type 2 có thể dẫn đến tổn thương thần kinh và/ hoặc thúc đẩy các thay đổi sinh bệnh học khác của tế bào thần kinh. Một số nghiên cứu cho thấy một số thành tố trong hội chứng chuyển hóa cũng có ảnh hưởng đến RLTKNT. Đây là vấn đề quan trọng, bởi ngay trong giai đoạn hội chứng chuyển hóa đã có những rối loạn như cường insulin máu, tăng glucose máu đã được chứng minh trên thực nghiệm là ảnh hưởng đến RLTKNT và tổn thương não. Tại Việt Nam chưa có công trình nghiên cứu RLTKNT ở giai đoạn tiền đái tháo đường và HCCH, do đó rất cần được thực hiện ở những công trình nghiên cứu khác lớn hơn tiếp sau nghiên cứu của chúng tôi. Kết quả của các nghiên cứu này chắc chắn giúp bác sỹ lâm sàng có thể tầm soát và quản lý bệnh nhân có RLTKNT ở giai đoạn tiền đái tháo đường hoặc hội chứng chuyển hóa.

4.1.1.11. Tình trạng hạ glucose máu

Qua thống kê chúng tôi nhận thấy: 6,9% đối tượng nghiên cứu có biểu hiện hạ glucose máu trong quá trình điều trị đái tháo đường trong đó chủ yếu là hạ glucos máu mức độ nhẹ và trung bình, không có trường hợp nào hôn mê do hạ glucose máu nặng. Không tìm thấy mối liên quan giữa hạ glucose máu với tình trạng RLTKNT nhẹ và diễn hình nhưng qua bảng 3.28 chúng tôi ghi nhận, tình trạng hạ glucose máu làm tăng tỷ lệ tổn thương vi mạch máu não hơn nhóm bình thường. Trong 07 trường hợp hạ glucose máu thì có đến 06 trường hợp (85,71%) bị tổn thương vi mạch máu não, sự khác biệt không có ý nghĩa ($p>0,05$). Ngược lại, chỉ có 14,29% (1/7) đối tượng hạ glucose máu bị teo não, so với 85,71% (6/7) đối tượng không bị teo não ($p>0,05$). Hay nói cách khác qua thống kê chúng tôi nhận thấy, hạ glucose máu có thể tăng tỷ lệ tổn thương vi mạch máu não ở bệnh nhân đái tháo đường nhưng không làm tăng tỷ lệ teo não ở nhóm đối tượng này. Tuy nhiên, số liệu nghiên cứu với mẫu nhỏ nên không có tương đương với các báo cáo đã được công bố của các tác giả Yaffe Kristine (2013) và Rhee (2017). Do đó, rất cần các nghiên cứu tiếp sau với quan sát trên nhiều đối tượng hạ glucose máu để đánh giá đặc điểm tổn thương não có liên quan đến yếu tố nguy cơ này hay không. Một số nghiên cứu của tác giả cũng cho thấy hạ glucose máu làm tăng tỷ lệ RLTKNT chung như:

Yaffe Kristine (2013) và cộng sự đã nghiên cứu trên 783 đối tượng đái tháo đường type 2 có độ tuổi trung bình 74 tuổi và phát hiện, tình trạng hạ glucose máu làm tăng nguy cơ RLTKNT lên gấp hai lần, và có mối liên quan hai chiều giữa hạ glucose máu với RLTKNT [171].

Rhee Sang Youl (2017) nhấn mạnh đến vai trò đái tháo đường ảnh hưởng đến RLTKNT chung ngoài ra trong quá trình điều trị cần thực hiện cá nhân hóa để tránh nguy cơ hạ glucose máu ảnh hưởng đến các biến cố tim mạch đặc biệt là tổn thương não ảnh hưởng đến chức năng nhận thức của bệnh nhân [120].

Rối loạn thần kinh nhận thức có sự khác nhau tùy thuộc vào người trẻ hay lớn tuổi, ĐTĐ type 1 và ĐTĐ type 2. Mặc dù rối loạn thần kinh nhận thức có thể xảy ra trong thời gian hạ glucose máu, nhưng ảnh hưởng của hạ glucose máu lặp lại đối với chức năng nhận thức là không rõ ràng ở các đối tượng bệnh nhân ĐTĐ type 1 trẻ tuổi. Các nghiên cứu đã chỉ ra kết quả IQ sau các cơn hạ glucose máu không thay đổi đáng kể so với ban đầu ở bệnh nhân ĐTĐ type 1 và hạ glucose máu trầm trọng (được định nghĩa là co giật, hôn mê, hoặc cần sự trợ giúp từ bên ngoài) so với đối tượng hạ glucose máu nhẹ [84], [180].

4.1.2. Đặc điểm về biến chứng đái tháo đường và biểu hiện tim mạch

4.1.2.1. Đặc điểm về các bất thường điện tim+ siêu âm tim

Chỉ số khối cơ thất trái bất thường chiếm tỷ lệ 44,12% có sự khác biệt giữa nam và nữ ($p < 0,001$). Phân tích trên các thông số QTc ≥ 440 ms chiếm tỷ lệ 7,84%; suy tim EF ($\leq 50\%$) chiếm tỷ lệ 16,67% và thiếu máu cơ tim 18,63% không có sự khác biệt giữa nam và nữ ($p > 0,05$) (bảng 3.9).

Chúng tôi cũng không tìm thấy mối liên quan giữa hai nhóm bình thường và bất thường về QTc, LVMI, suy tim và thiếu máu cơ tim với tình trạng RLTKNT nhẹ và điển hình $p > 0,05$. Tương tự, chúng tôi cũng không tìm thấy mối liên quan về các thông số này ảnh hưởng đến tổn thương teo não và vi mạch não trên CHT (bảng 3.27, 3.28, 3.30).

Ở đối tượng có biểu hiện bất thường trên điện tim và siêu âm tim không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ RLTKNT cũng như tổn thương trên CHT sọ não.

Chúng tôi cũng chưa tìm thấy có nhiều công trình nghiên cứu mối liên quan về các biến chứng tim mạch với biến chứng não ở bệnh nhân đái tháo đường. Dù rằng tuổi mạch máu giống nhau, những tổn thương mạch máu cơ quan này có thể gợi ý tổn thương cơ quan khác. Tuy nhiên, với số lượng đối tượng nghiên cứu có các tổn thương và biểu hiện tim mạch khá ít (< 30 trường hợp) nên kết quả nghiên cứu chưa thể so sánh và kết luận được gì trong mối quan hệ tổn thương tim và não có diễn ra đồng thời hay không. Đây cũng là vấn đề cần nghiên cứu tiếp sau này bằng các quan sát trực tiếp như xạ hình cơ tim với xạ hình não để đánh giá tổn thương ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.

4.1.2.2. Đặc điểm về xơ vữa ĐMC và dày IMT ĐMC

Tình trạng xơ vữa và dày lớp nội trung mạc ĐMC chung trái và ĐMC trong trái khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm nam và nữ ($p < 0,05$). Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có dày lớp nội trung mạc ở ĐMC trở lên ($IMT \geq 0,8$ mm) là 90,20 % và trong số này có đến 59,80% đối tượng có xơ vữa động mạch cảnh $IMT > 1,2$ mm.

Tỷ lệ RLTKNT nhẹ và RLTKNT điển hình cũng tăng cao hơn ở nhóm có xơ vữa ĐMC (57,14% và 61,67%) so với nhóm không có xơ vữa ĐMC (42,86% và 8,33%), $p > 0,05$. Đáng lưu ý là RLTKNT nhẹ và RLTKNT điển hình đều chiếm tỷ lệ cao $> 90\%$ ở nhóm có tăng độ dày IMT ĐMC ($\geq 0,8$ mm) so với nhóm có IMT ĐMC ($< 0,8$ mm), khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$ (bảng 3.31).

Tăng độ dày IMT động mạch cảnh cũng không thấy mối liên quan đến tình trạng teo não trên CHT, tuy nhiên với tình trạng tổn thương vi mạch não thì khác, bảng 3.30 chúng tôi ghi nhận: ở trong nhóm RLTKNT nhẹ có đến 93,26% bị tăng độ dày IMT động mạch cảnh ($IMT \geq 0,8$ mm), tương tự ở trong nhóm RLTKNT điển hình có đến 69,23% đối tượng có tăng độ dày IMT động mạch cảnh, tăng cao hơn nhóm có IMT

bình thường ($IMT < 0,8mm$) ở hai nhóm lần lượt là (6,74% và 30,77%), khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Những thay đổi mạch máu có thể giúp giải thích sự liên quan giữa bệnh ĐTĐ type 2 với RLTKNT và sự tiến triển đến RLTKNT điển hình. Các nghiên cứu cũng chỉ ra rằng các đối tượng ĐTĐ type 2 có biến chứng bệnh lý mạch máu lớn như nhồi máu cơ tim, đột quỵ hoặc can thiệp động mạch vành, động mạch cảnh, hoặc bệnh lý mạch máu ngoại vi thì tốc độ xử lý thông tin, chức năng điều hành, trí nhớ và tư duy trừu tượng đều giảm qua các đánh giá kiểm tra tâm-thần kinh. Bảng 3.38, chúng tôi ghi nhận được: ở nhóm đối tượng có dày IMT động mạch cảnh có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa điểm số trung bình thấp của MoCA và MMSE với tổn thương teo não ($p < 0,001$). Ngoài ra, cũng có sự khác biệt về điểm số trung bình thấp của MoCA với các tổn thương vi mạch não so với nhóm không có tổn thương ($p < 0,05$).

Theo Joseph F. Polak và cộng sự (2015), chứng minh mối liên quan giữa dày IMT động mạch cảnh với các yếu tố nguy cơ và dự phòng biến chứng tium mạch [77], thì theo Suemoto C.K và cộng sự (2010) nhận thấy xơ vữa động mạch cảnh trái mức độ nặng làm gia tăng nguy cơ Alzheimer lên 3,7 lần và RLTKNT mạch máu lên 3,68 lần [128].

Theo Carrington R. Wendell (2012) cho thấy đối tượng dày IMT động mạch cảnh và đối tượng xơ vữa hai bên động mạch cảnh có RLTKNT cao hơn [157].

Brudel và cộng sự (2012), Xiel và cộng sự (2015) lại cho thấy mối liên quan chặt chẽ giữa tưới máu mô và tình trạng nhận thức của bệnh nhân [94].

Theo Jeremy J. Pruzin và cộng sự (2018), đề cập đến mối tương quan giữa ĐTĐ type 2 với suy giảm thần kinh nhận thức và chứng minh bệnh lý mạch máu nhỏ và các tổn thương mạch máu nói chung. ĐTĐ type 2 thường dẫn đến RLTKNT mạch máu và Alzheimer do tình trạng teo não và hình thành các tổn thương vi mạch như: thoái hóa chất trắng, nhồi máu não đa ổ, nhồi máu não vùng chiến lược...Rối loạn chuyển hóa glucose, cường insulin máu đã góp phần rối loạn dòng protein qua hàng rào máu não, rối loạn hệ thống bạch huyết trong não và trong tế bào thần kinh đệm là những cơ chế quan trọng trong hình thành mảng bám amyloid β và các chuỗi protein tau trong tế bào sợi trục gây phá hủy và thoái hóa tế bào thần kinh [73], [75], [130].

Như vậy, dày IMT động mạch cảnh nói chung có mối liên quan đến tổn thương vi mạch máu não như nhồi máu lỗ khuyết, nhồi máu chiến lược, thoái hóa chất trắng là những tổn thương điển hình chiếm tỷ lệ cao 87,25% trong nghiên cứu của chúng tôi. Việc khảo sát IMT động mạch cảnh có giá trị tiên lượng và dự báo nguy cơ tổn thương vi mạch não trong thực hành lâm sàng. Điều đáng quan tâm là dày IMT động mạch cảnh xuất hiện ngay tại thời điểm có RLTKNT nhẹ và không có sự khác biệt giữa hai nhóm

RLTKNT nhẹ và RLTKNT điển hình. Nói cách khác, dày IMT động mạch cảnh có liên quan đến tổn thương vi mạch máu não và cần quan tâm điều trị ngay tại thời điểm RLTKNT nhẹ, khi mà các rối loạn chức năng nhận thức chưa ảnh hưởng nhiều đến chất lượng sống người bệnh.

4.1.2.3. Biến chứng đái tháo đường

Biến chứng đái tháo đường trong nghiên cứu này chúng tôi thống kê nhóm biến chứng vồng mạc đái tháo đường, thần kinh ngoại biên.

Qua bảng 3.12 và 3.31 chúng tôi ghi nhận có 43,14% đối tượng nghiên cứu có biến chứng vồng mạc ĐTĐ, trong nhóm đối tượng có RLTKNT nhẹ có 42,86% bị vồng mạc ĐTĐ, tương tự trong nhóm RLTKNT điển hình có 43,33% bị biến chứng vồng mạc ĐTĐ khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.37, chúng tôi ghi nhận trong nhóm đối tượng có biến chứng vồng mạc đái tháo đường có sự khác biệt về mức điểm số trung bình của MoCA và MMSE thấp hơn nhóm có teo não so với nhóm không teo não qua các thang điểm GCA, MTA, Koedam và teo hồi hải mã với $p < 0,05$. Trong đánh giá mối liên quan giữa tổn thương vi mạch máu não chúng tôi ghi nhận khi có biến chứng VM đái tháo đường thì mức điểm trung bình MoCA thấp hơn ở nhóm có nhồi máu chiến lược $19,50 \pm 4,93$ so với nhóm không có tổn thương $22,79 \pm 3,68$ khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Tỷ lệ biến chứng thần kinh ngoại biên là 16,67%, không khác biệt giữa nam và nữ ($p > 0,05$). Trong nhóm đối tượng có RLTKNT nhẹ có 14,29% biến chứng thần kinh ngoại biên và tương tự ở nhóm RLTKNT điển hình tỷ lệ này là 18,33 khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) (bảng 3.31).

Feinkohl I và cộng sự (2013) cũng ghi nhận đối tượng mắc bệnh lý tim mạch làm gia tăng tỷ lệ sa sút trí tuệ; ngoài ra đột quy, xơ vữa mạch máu, bệnh tim mạch dưới lâm sàng (chưa có triệu chứng) cũng liên quan đến suy giảm chức năng nhận thức ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 lớn tuổi [59].

Waldstein Shari R và cộng sự (2003), bệnh nhân có bệnh lý động mạch hai chi dưới làm suy giảm nhận thức từ 8-67% [155].

Kawamura Takahiko (2015) cho thấy các biến chứng vi mạch như vồng mạc đái tháo đường, bệnh thận đái tháo đường có liên quan đến RLTKNT và cần có nhiều nghiên cứu sâu hơn về vi mạch máu ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 [80].

Theo UKPDS, ngay tại thời điểm chẩn đoán đái tháo đường type 2 thì bệnh nhân đã có các biến chứng mạch máu lớn và mạch máu nhỏ. Biến chứng mạch máu nhỏ bao gồm: bệnh thận đái tháo đường, bệnh vồng mạch đái tháo đường, bệnh lý thần kinh ngoại biên đái tháo đường. Cơ chế bệnh sinh các biến chứng này đã được làm rõ. Gần

đây, nhiều nghiên cứu về các biến chứng mạch máu nhỏ này trên não qua hình ảnh học CHT ghi nhận các tổn thương nhồi máu lỗ khuyết, thoái hóa chất trắng có liên quan đến RLTKNT và liên quan đến các biến chứng vi mạch khác như bệnh thần kinh ngoại biên, biến chứng võng mạc đái tháo đường, mức độ nặng của bệnh võng mạc ĐTĐ liên quan chặt chẽ với sự thay đổi vi mạch não và liên quan với suy giảm chức năng thị giác không gian. Thời gian mắc bệnh đái tháo đường càng kéo dài, kiểm soát glucose máu kém hiệu quả thì biến chứng xuất hiện càng nhiều.

Zilliox (2016) và Biessels G. J. (2018) qua các bằng chứng sinh học phân tử và thực nghiệm đã chứng minh được tổn thương mạch máu và cấu trúc của não liên quan rất nhiều đến hoạt động viêm hệ thống, tăng glucose máu và các sản phẩm đường hóa bậc cao, quá trình phosphoryl hóa, glycat hóa hay song hành với các tiến trình ngộ độc mỡ và glucose ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. Cả hai rối loạn chuyển hóa và mạch máu của bệnh ĐTĐ type 2 ảnh hưởng trực tiếp đến rối loạn chức năng não. Quan trọng hơn, các thành phần chuyển hóa và mạch máu cũng có tương tác khác, chủ yếu thông qua stress oxy hóa và yếu tố viêm. Trong dòng thác bệnh lý này, các quá trình hình thành các phức hợp protein tau, amyloid- β và kích hoạt quá trình thực bào tạo hệ thống lưới nội mô, cuối cùng là quá trình chết tế bào theo chương trình đã ảnh hưởng trực tiếp đến sự mất dần chức năng của não [41], [178], [152]. Tóm lại, các rối loạn này làm tăng phân hủy tế bào thần kinh và đẩy nhanh tiến trình RLTKNT.

Song song với việc kiểm soát các yếu tố nguy cơ thì việc điều trị cũng liên quan đến RLTKNT. Tác giả Hsu Chil Cheng và cộng sự (2016) đã chứng minh việc kết hợp điều trị Metformin và Sulfonylureas làm giảm 35% nguy cơ RLTKNT ở bệnh nhân ĐTĐ hay một số giả thuyết đặt ra việc sử dụng statin điều trị rối loạn lipid máu kéo dài có thể làm ảnh hưởng đến chức năng thần kinh nhận thức [69]. Do đó, ở bệnh nhân đái tháo đường không chỉ dừng lại ở kiểm soát chỉ số glucose máu mà còn rất nhiều vấn đề phức tạp liên quan đến tiếp cận điều trị, kiểm soát các yếu tố nguy hiểm biến chứng để có thể đẩy lùi RLTKNT.

Tóm lại, còn rất nhiều tranh luận trong cơ chế chung hình thành các mối quan hệ giữa ĐTĐ với RLTKNT. Tuy vậy, nhiều đồng thuận cho thấy các quá trình rối loạn chuyển hóa, vai trò mạch máu, quá trình viêm đã thay đổi cấu trúc chức năng tế bào thần kinh. Nổi trội lên trên hết là những yếu tố có thể can thiệp được trong dòng thác rối loạn chuyển hóa và kiểm soát các yếu tố nguy cơ như béo phì, tăng glucose máu, hạ glucose máu, tăng huyết áp, rối loạn triglycerid máu ... một cách cá nhân hóa và tiếp cận điều trị mới ở cấp độ phân tử có thể sẽ góp phần vào tiến trình giảm đáng kể tốc độ tổn thương não do ĐTĐ gây ra.

4.2. KHẢO SÁT ĐẶC ĐIỂM TỔN THƯƠNG TRÊN HÌNH ẢNH HỌC CỘNG HƯỞNG TỪ SỌ NÃO VÀ PHÂN TẦNG RỐI LOẠN THẦN KINH NHẬN THỨC Ở ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Có 3 hình thái tổn thương CHT sọ não thường gặp có tỷ lệ như sau: tổn thương vi mạch chiếm tỷ lệ cao đến 87,29 %, tỷ lệ teo não là 46,08%, Tỷ lệ đa tổn thương (hai hình thái tổn thương vi mạch và teo não) là 40,20%.

4.2.1. Đặc điểm tổn thương teo não trên hình ảnh học cộng hưởng từ

Teo não được định nghĩa là sự co rút của nhu mô não đây là kết quả của quá trình thoái hóa tế bào thần kinh như mất tế bào thần kinh và các mạng lưới liên kết của tế bào mô đệm. Chúng tôi sử dụng các thang điểm GCA đánh giá teo vỏ đại não, MTA đánh giá teo não vùng thái dương giữa, thang điểm Koedam đánh giá teo não vùng đỉnh chằm, ngoài ra đánh giá mức độ teo hồi hải mã và teo đồi thị. Qua nghiên cứu hình ảnh học cộng hưởng từ sọ não trên 102 đối tượng đái tháo đường type 2 có RLTKNT chúng tôi ghi nhận các kết quả dưới đây:

Tình trạng teo vỏ đại não chiếm tỷ lệ 43,14%, teo thùy thái dương giữa 43,14%, vùng đỉnh chằm 42,16% và teo hồi hải mã 37,25%. Tỷ lệ RLTKNT điển hình có teo vỏ đại não, teo não vùng thái dương giữa, teo vùng đỉnh chằm và teo hồi hải mã chiếm tỷ lệ cao hơn so với nhóm RLTKNT nhẹ khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$), (bảng 3.38). Không dừng lại ở kết quả này, chúng tôi còn ghi nhận là ngay tại giai đoạn RLTKNT nhẹ đã có xuất hiện tình trạng teo não trong đó, teo vỏ đại não chiếm tỷ lệ 21,43% và có 7,14% teo vỏ đại não mức độ vừa; 21,43% teo vùng thái dương giữa và có 8,14% teo mức độ 3,4; 23,81% teo não vùng đỉnh chằm và có 16,67% teo mức độ nhẹ và 7,14% teo mức độ vừa ($p < 0,05$) (Bảng 3.32).

Diệp Trọng Khải, Vũ Anh Nhị và cộng sự (2014) ghi nhận: 44,4% bệnh nhân sa sút trí tuệ có teo vỏ đại não, 100% teo thùy thái dương trong qua MTA và 94,7 % teo võ não phía sau [4]. Đối tượng nghiên cứu của tác giả là 61 bệnh nhân bị sa sút trí tuệ (RLTKNT điển hình) không có đối tượng rối loạn thần kinh nhận thức nhẹ, do đó tỷ lệ tổn thương teo vỏ đại não tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi, và tỷ lệ teo thùy thái dương thì cao hơn rất nhiều.

Từ nhiều năm trước đây, trong nghiên cứu của Jack và cộng sự (1991), 85% thể tích vùng đồi thị vào đầu giai đoạn bệnh Alzheimer giảm thấp hơn so với nhóm chứng. Pearlson và cộng sự (1992) tìm thấy các khu vực của vùng đồi thị và hồi hải mã ở bệnh nhân Alzheimer giảm 60% diện tích so với nhóm chứng. Scheltens cộng sự (1992) quan sát bằng trực quan qua hai vùng đồi thị và thùy thái dương thay đổi 81% ở đối tượng có Alzheimer. Năm 1993, Killiany và cộng sự có thể xác định một cách chính

xác 100% của các tổn thương kết hợp thể tích của vùng đồi thị, thùy thái dương và não thất bên ở bệnh nhân Alzheimer [83].

Trong nghiên cứu của chúng tôi thể tích đồi thị trung bình đã giảm ở nhóm RLTKNT điển hình là $4,58 \pm 1,17$ so với nhóm RLTKNT nhẹ $4,84 \pm 0,99$, khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$. Mặt khác, tình trạng teo hồi hải mã chung ở đối tượng nghiên cứu chiếm tỷ lệ 37,25% trong đó có 16,67% teo hồi hải mã ở nhóm có RLTKNT nhẹ và 51,67% ở nhóm có RLTKNT điển hình khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Ngược lại, tỷ lệ khác biệt về thể tích đồi thị ở hai nhóm RLTKNT nhẹ và RLTKNT điển hình là chưa rõ ràng.

Một số nghiên cứu khác cũng cho thấy đái tháo đường là gia tăng tổn thương teo não đặc biệt hồi hải mã như: Hirabayashi và cộng sự (2016), nghiên cứu trên 1238 đối tượng người Nhật ≥ 65 tuổi ghi nhận: thời gian mắc bệnh đái tháo đường, nồng độ đường máu 2h sau ăn và glucose máu ngẫu nhiên có liên quan đến tình trạng teo hồi hải mã ở bệnh nhân đái tháo đường [67]. Lehmann M (2011) chứng minh tình trạng teo hồi não sau có liên quan đến bệnh lý Alzheimer mặc dù không có teo thùy thái giữa giữa [90].

Moran (2013) cũng cho kết luận tương tự với các tác giả trên về mối tương quan giữa RLTKNT ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 với tình trạng teo não trên CHT liên quan nhiều đến thoái hóa não hơn là bệnh lý mạch máu [104].

Jeroen de Bresser và cộng sự (2010), cho thấy mối liên quan giữa teo não và bệnh lý não chất trắng ở bệnh nhân ĐTĐ qua hình ảnh học CHT. Nghiên cứu cho thấy mối liên quan giữa tăng thể tích não thất bên ảnh hưởng đến quá trình teo hồi hải mã và đồi thị, cũng như xuất hiện các tổn thương nhồi máu lỗ khuyết điển hình cho bệnh lý vi mạch máu ở bệnh nhân đái tháo đường trên sọ não [48],[168]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận được đường kính sừng trán não thất bên cũng gia tăng ở nhóm RLTKNT điển hình $3,62 \pm 1,60$ so với nhóm RLTKNT nhẹ $2,95 \pm 1,23$, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bàn luận về vấn đề này chúng tôi nhìn lại các tương tác trong vòng xoắn bệnh lý RLTKNT ở đối tượng ĐTĐ như sau: nồng độ insulin nội bào của não thấp và giảm tín hiệu insulin làm tăng quá trình lắng đọng A β và tăng chuỗi protein tau, tăng glucose máu mạn tính làm tăng sản xuất AGEs vượt quá mức "bình thường", AGEs kích hoạt phản ứng viêm và tăng cường quá trình oxy hóa. Tăng huyết áp gây tổn thương nội mạc mạch máu và xơ vữa động mạch, từ đó lần lượt kích hoạt hệ thống miễn dịch và đóng góp vào tạo môi trường viêm và stress oxy hóa. Sự hoạt hóa của phản ứng miễn dịch này cho thấy tổn thương mạch máu đã bắt đầu rất sớm, và làm gia tăng thêm các hiệu ứng kết hợp với rối loạn trao đổi chất A β , protein tau và sản xuất AGE tăng. Tương tác bên trong giữa các yếu tố mạch máu và trao đổi chất tế bào cuối cùng tạo ra một

loạt các phản ứng bên trong nội mô mạch máu gây rối loạn chức năng mạch máu và phá hủy tế bào thần kinh, gây teo não và tổn thương mạch máu não, góp phần đẩy nhanh tiến trình suy giảm nhận thức thông qua việc tích lũy các thương tổn nói trên [41], [116], [178].

Các bằng chứng về hình ảnh học sọ não và giải phẫu bệnh học não đã chứng minh vai trò đài tháo đường ảnh hưởng đến RLTKNT [37], [116]. Một số nghiên cứu gần đây của tác giả Moran và cộng sự (2015) đã tìm thấy mối liên chặt chẽ giữa đài tháo đường với tình trạng teo não, quá trình tổn thương teo não có thể tiến triển nhanh gấp 3 lần so với tiến trình lão hóa tự nhiên [104].

4.2.2. Đặc điểm tổn thương vi mạch trên hình ảnh học cộng hưởng từ sọ não

Tổn thương vi mạch não trên CHT bao gồm: thoái hóa não chất trắng, nhồi máu não lỗ khuyết, nhồi máu não chiến lược và các tổn thương phối hợp.

Chúng tôi sử dụng thang điểm Fazekas để đánh giá mức độ tổn thương thoái hóa chất trắng trong não dựa trên phân độ sau:

Fazekas 0: không có hoặc một đám tổn thương WML như một dấu chấm câu.

Fazekas 1: nhiều đám tổn thương dạng WML như nhiều dấu chấm câu

Fazekas 2: bắt đầu kết hợp nhiều tổn thương dạng bắc cầu

Fazekas 3: tổn thương dạng bắc cầu lan rộng

Kết quả nghiên cứu ghi nhận tại bảng 3.15 chúng tôi nhận thấy: Tỷ lệ Fazekas có bất thường 69,61%, trong đó Fazekas 3 điểm (18,63%), Fazekas 2 điểm (19,61%) và Fazekas 1 điểm (31,37%), khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$. Thang điểm Fazekas trong tiên lượng nguy cơ tổn thương chất trắng ở người cao tuổi. Fazekas 1 được xem là bình thường ở người cao tuổi, Fazekas 2 và Fazekas 3 là bệnh lý, những trường hợp này vẫn có thể thấy được ở những người hoạt động thể lực bình thường, tuy nhiên những đối tượng này có thể bị tổn thương não nặng lên trong tương lai.

Inzitari D, Simoni M (2007), nghiên cứu 600 người cao tuổi hoạt động bình thường cho thấy điểm số Fazekas dự đoán tổn thương chất trắng trong một năm. Trong nhóm Fazekas 3, 25% đối tượng này đã bị tổn thương chất trắng lan tỏa trong một năm theo dõi [73].

Cũng theo Inzitari D, Simoni M (2009), sau 3 năm theo dõi nhóm đối tượng trên tác giả đã ghi nhận tổn thương não chất trắng mức độ nặng dần lên. Điều đó cho thấy thang điểm Fazekas dự đoán nhanh chóng và chính xác mức độ suy giảm thần kinh nhận thức [74].

Qua khảo sát 1125 đối tượng đài tháo đường (CASCADE) của Reinhold Schmidt và cộng sự (2004) đã cho thấy mối tương quan khá mật thiết giữa mức độ teo não, tổn thương não chất trắng cao, nhồi máu não lỗ khuyết hơn ở nhóm chứng [135].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhồi máu lỗ khuyết chiếm tỷ lệ rất cao 82,35% trong đó, nhồi máu vùng chiến lược chiếm đến 41,18%, đây là những tổn thương nhồi

máu lỗ khuyết nhưng tập trung quanh các khu vực quan trọng đối với hoạt động nhận thức bình thường của não. Các tổn thương này thường dễ bị bỏ sót và thường kết luận chung với các nhồi máu lỗ khuyết hay tổn thương thoái hóa chất trắng dạng nốt khác. Các nhồi máu vùng chiến lược thường tập trung tại các vùng cấp máu của động mạch não giữa như Vùng đỉnh- thái dương hoặc thái dương chằm liên quan đến hồi góc (Angular Gyrus), hay tại khu vực cấp máu động mạch não sau: vùng trung gian đồi thị, vùng dưới thùy thái dương trung gian, hay nhồi máu vùng Watershed ở phía trên thùy trán hoặc thùy đỉnh và nhồi máu lỗ khuyết xuất hiện hai bên đồi thị. Đồi thị, hạch nền, bao trong là các cấu trúc dưới vỏ quan trọng. Với 3 chức năng quan trọng, đồi thị như một trạm chuyển tiếp trên đường dẫn truyền các xung động cảm giác lên vỏ não: (cảm giác thân thể, thị giác, thính giác và các loại kích thích khác). Một mắt xích hướng tâm của hệ thống vùng dưới đồi hệ viền, thực hiện các phản xạ tự động phức tạp và điều hòa các quá trình bên trong cơ thể và hoạt động của các cơ quan nội tạng nhờ có mối quan hệ với vùng dưới đồi và vỏ não. Do đó, khi tổn thương các khu vực dưới vỏ, đặc biệt là đồi thị sẽ nhanh chóng làm suy giảm chức năng thần kinh nhận thức.

Tình trạng nhồi máu vùng chiến lược có thể ảnh hưởng nhiều đến lĩnh vực chức năng thần kinh nhận thức cho dù không có hiện tượng teo não. Qua thống kê chúng tôi cũng ghi nhận tỷ lệ nhồi máu lỗ khuyết tập trung thùy trán (21,43%), nhân bèo (26,19%), đồi thị (27,38%), thùy đỉnh- chằm (14,28%) và não thất bên (11,9%) chiếm tỷ lệ cao (bảng 3.33).

Vũ Anh Nhị và cộng sự (2014), đánh giá tổn thương MRI sọ não ở bệnh nhân sa sút trí tuệ ghi nhận: 100% bệnh nhân có bệnh mạch máu nhỏ, 94,4% xuất hiện ở sa sút trí tuệ thể hỗn hợp và 31.6% ở Alzheimer. Tác giả còn ghi nhận nhồi máu vùng chiến lược chiếm tỷ lệ 45% ở sa sút trí tuệ mạch máu và 38,9% ở sa sút trí tuệ thể hỗn hợp tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Theo G. J. Biessels, nghiên cứu RLTKNT ở nhóm đái tháo đường và nhóm chứng ghi nhận: tỷ lệ bệnh Alzheimer 36% so với 28%, chứng RLTKNT mạch máu 5% so với 2%; suy giảm nhận thức nhẹ 24% so với 17%, có sự khác biệt nhưng không có ý nghĩa thống kê. Trên phân tích hình ảnh CHT sọ não tác giả cũng ghi nhận: nhồi máu não lỗ khuyết, nhồi máu vùng vỏ não và teo não chiếm tỷ lệ cao ở bệnh nhân đái tháo đường. Ngược lại, mức độ nặng của tổn thương não chất trắng không khác biệt giữa hai nhóm [35],[40]. Nghiên cứu này cho thấy, nhồi máu lỗ khuyết, nhồi máu vùng chiến lược là chỉ điểm quan trọng và thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 có RLTKNT kết quả tương tự với tác giả Ryan, J. P và cộng sự (2014), Shubei Ma (2018) [126], [139].

Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận trong nhóm RLTKNT nhẹ tình trạng nhồi máu lỗ khuyết chiếm khoảng 73,81% trong đó có 30,95% là các nhồi máu

vùng chiến lược; tương tự trong nhóm RLTKNT điển hình có đến 88,33% có nhồi máu lỗ khuyết và 48,33% nhồi máu vùng chiến lược. Sự khác biệt không có ý nghĩa giữa hai nhóm RLTKNT nhẹ và RLTKNT điển hình ($p > 0,05$) (bảng 3.33). Đây là điểm nổi bật quan trọng ở đối tượng đái tháo đường type 2 với tình trạng nhồi máu lỗ khuyết xuất hiện khá sớm trong tiến trình RLTKNT đặc biệt các tổn thương tại các vùng chiến lược có thể đẩy nhanh tiến triển RLTKNT từ nhẹ đến điển hình.

4.2.3. Đặc điểm đa tổn thương trên hình ảnh học cộng hưởng từ sọ não

Tỷ lệ đối tượng có tình trạng đa tổn thương bao gồm teo não và tổn thương vi mạch não chiếm tỷ lệ 40,20%; trong đó ở nhóm RLTKNT nhẹ có đa tổn thương chiếm tỷ lệ 26,19% và nhóm RLTKNT điển hình có đa tổn thương chiếm tỷ lệ 50,00%, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Điều này cho thấy tình trạng đa tổn thương càng tăng tỷ lệ thuận với tiến trình RLTKNT. Đây là tổn thương kết hợp teo não và tổn thương vi mạch não, một trong những dạng tổn thương phối hợp thường gặp ở các bệnh nhân có bệnh lý mạch máu như THA, ĐTĐ. Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ kết hợp tổn thương này chiếm tỷ lệ khá cao.

Theo Smith E, Egorova và cộng sự (2008) ghi nhận thoái hóa chất trắng trên CHT sọ não có liên quan đến tiến trình từ nhận thức bình thường đến RLTKNT nhẹ và điển hình, teo não có liên quan đến RLTKNT. Một số tổn thương khác cũng hay gặp trong bệnh lý mạch máu nhỏ như: nhồi máu não lỗ khuyết, thoái hóa chất trắng có liên quan đến RLTKNT mạch máu [134].

Nghiên cứu CASCADE cho thấy nguy cơ tăng tiến trình sa sút trí tuệ Alzheimer lên 4 lần hơn ở đối tượng đái tháo đường so với nhóm chứng [129].

Theo Reinhold Schmidt và cộng sự (2004) ghi nhận hình ảnh CHT sọ não ở bệnh nhân đái tháo đường và nhóm chứng có sự khác biệt về các đặc điểm: tổn thương chất trắng, nhồi máu lỗ khuyết, teo các khu vực trong não vùng đồi thị, hồi hải mã nhưng không có ý nghĩa thống kê, ngược lại tình trạng tăng thể tích não thất khác biệt rõ và có ý nghĩa thống kê ở hai nhóm bệnh và nhóm chứng [129].

Nghiên cứu của Val Harten và cộng sự (2007) chưa ghi nhận thấy tình trạng tổn thương CHT sọ não ở bệnh nhân đái tháo đường lớn tuổi có liên quan đến RLTKNT.

Weili Xu và cộng sự (2008) ghi nhận, ở đối tượng ≤ 65 tuổi, đái tháo đường type 2 làm tăng nguy cơ sa sút trí tuệ gấp 2,95 lần nhóm chứng, tăng Alzheimer gấp 2,33 lần và sa sút trí tuệ mạch máu gấp 4,94 lần; tương tự, ở đối tượng ≥ 65 tuổi, đái tháo đường type 2 làm tăng nguy cơ sa sút trí tuệ gấp 2,12 lần, tăng Alzheimer gấp 1,88 lần và sa sút trí tuệ mạch máu gấp 2,90 lần [166].

Audrey M. Tiehuis và cộng sự (2008) cho thấy tình trạng teo não và tổn thương vi mạch máu não gia tăng ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, đặc biệt có liên quan

đến nồng độ glucose máu, thời gian mắc bệnh đái tháo đường [25].

Yael Reijmer (2012) ứng dụng CHT trong nghiên cứu suy giảm nhận thức-mạch máu ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, đây là tình trạng suy giảm nhận thức do các bệnh lý mạch máu não gây ra là kết quả của sự tương tác giữa một loạt các yếu tố nguy cơ tim mạch như tăng huyết áp, béo phì, rối loạn lipid máu, đái tháo đường, đột quỵ và nhồi máu não im lặng. Bao gồm SSTT- mạch máu (Vascular Dementia), bệnh Alzheimer và SSTT mạch máu mức độ nhẹ (Mild Vascular Cognitive Impairment). SSTT mạch máu nhẹ có thể biểu hiện sau đột quỵ do tổn thương các mạch lớn hoặc từ thay đổi trong các mạch não nhỏ có thể là nhồi máu lỗ khuyết gây nhồi máu não im lặng hoặc những ổ xuất huyết nhỏ phát hiện trên CHT sọ não [168], [169].

Mark A. Espelán và cộng sự 2013, nghiên cứu trên 1366 đối tượng là phụ nữ lớn tuổi từ 72-89 tuổi cũng ghi nhận được đái tháo đường type 2 có liên quan đến tổn thương teo não, làm giảm thể tích não toàn phần 0,6%, giảm thể tích chất xám 1,5% và gia tăng tổn thương nhồi máu lỗ khuyết là 21,8%; đái tháo đường cũng liên quan đến điểm số thấp qua các bài kiểm tra đánh giá thần kinh. Tuy nhiên, nghiên cứu tập trung vào đối tượng phụ nữ lớn tuổi để chứng minh tuổi là yếu tố nguy cơ, song tình trạng đái tháo đường đã làm tiến triển tốc độ phá hủy cấu trúc não diễn ra nhanh chóng và dễ dẫn đến sa sút trí tuệ nhanh [96].

Qua đặc điểm tổn thương trên hình ảnh học cộng hưởng từ sọ não chúng tôi ghi nhận: tổn thương teo não và vi mạch máu não đã xuất hiện từ rất sớm ngay tại thời điểm bệnh nhân có RLTKNT nhẹ và phát triển tăng dần với tỷ lệ cao các tổn thương tập trung ở nhóm có RLTKNT điển hình. Tình trạng nhồi máu não lỗ khuyết và nhồi máu não vùng chiến lược đại diện cho các tổn thương vi mạch máu não cũng đồng bộ xuất hiện ngay trong giai đoạn RLTKNT nhẹ và khác biệt về loại tổn thương này ở hai nhóm RLTKNT nhẹ và RLTKNT điển hình là không có giống như các tổn thương khác (bảng 3.32 và 3.33). Những tổn thương mạch máu ở bệnh nhân đái tháo đường thường song hành với nhau gồm cả vi mạch và mạch máu lớn, do đó những tổn thương vi mạch máu đại diện là nhồi máu não lỗ khuyết đã xuất hiện trong nhóm nghiên cứu. Tổn thương này xuất hiện tăng dần theo mức độ RLTKNT làm gia tăng tỷ lệ RLTKNT mạch máu ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. Bên cạnh tổn thương mạch máu, những rối loạn chuyển hóa glucose do sản phẩm đường hóa bậc cao, tiến trình viêm hệ thống, chết tế bào theo chương trình đã tổn thương cấu trúc của não, sự thay đổi trong cấu trúc rõ ràng nhất là thay đổi thể tích đồi thị giảm dần với mức độ suy giảm thần kinh nhận thức, giảm thể tích hồi hải mã mà nguyên nhân do nhiều nguy cơ có liên quan đến sự lắng đọng các mảng bám amyloid- β và sự hình thành các protein tau làm tổn thương

không phục hồi các sợi dẫn truyền thần kinh cũng như tế bào thần kinh. Hệ quả là tình trạng thoái hóa chất trắng và quá trình teo não hình thành, là tiền đề cho sự xuất hiện RLTKNT điển hình như RLTKNT mạch máu và Alzheimer [41], [112].

4.2.4. Phân tầng rối loạn thần kinh nhận thức qua thang điểm MMSE, MoCA

Dựa vào phân loại DSM5 chúng tôi ghi nhận ở bảng 3.20: tỷ lệ đối tượng có RLTKNT nhẹ là 41,18% và RLTKNT điển hình là 58,82%.

Trong đó 77,45% đối tượng có mức điểm MMSE ≥ 24 và đối tượng có mức điểm MMSE < 24 chiếm tỷ lệ 22,55%, MMSE ≤ 19 chiếm tỷ lệ 11,76% và MMSE 20-23 chiếm tỷ lệ 10,78%, (bảng 3.18).

Điểm nhận thức trung bình theo MoCA $20,73 \pm 5,08$, không có sự khác biệt giữa nam và nữ, trong đó MoCA < 26 điểm có RLTKNT chiếm tỷ lệ 84,31%, (bảng 3.19).

Đối tượng đưa vào mẫu nghiên cứu là những người có RLTKNT; so với DSM5, tỷ lệ tầm soát RLTKNT theo MoCA chiếm tỷ lệ cao hơn MMSE. Do đó, ở đối tượng ĐTD nếu chỉ sử dụng MMSE để tầm soát RLTKNT sẽ bị bỏ sót bệnh. Chúng tôi có kiểm tra giá trị của hai thang điểm trong tầm soát RLTKNT và được kết quả như phân tích tiếp sau đây.

4.2.5. So sánh vai trò tầm soát RLTKNT hai thang điểm MMSE và MoCA

Nếu chỉ dùng một thang điểm MMSE để tầm soát các RLTKNT sẽ bỏ sót trường hợp RLTKNT mà điểm MMSE ≥ 24 ở mức bình thường (77,45%). Nếu sử dụng thang điểm MoCA thì tỷ lệ RLTKNT phát hiện ở đối tượng đái tháo đường type 2 cao hơn (82,35%). Vấn đề chúng tôi đặt ra, liệu rằng bệnh nhân đái tháo đường type 2 có ngưỡng điểm cắt theo MMSE và MoCA cao hơn các nhóm đối tượng khác hay không? Vai trò của hai thang điểm này trong tầm soát các RLTKNT nhẹ ở đối tượng đái tháo đường type 2 thế nào?

Bảng 3.21, thống kê điểm trung bình của MMSE và MoCA trong đánh giá RLTKNT chúng tôi ghi nhận: điểm số trung bình của MMSE ở đối tượng RLTKNT nhẹ là $27,83 \pm 1,87$ và RLTKNT điển hình là $24,23 \pm 4,56$ khác biệt có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,001$), như vậy với ngưỡng giá trị trung bình này cao hơn điểm cắt khuyến cáo MMSE với các mức độ RLTKNT nhẹ 20-23 điểm và RLTKNT vừa, nặng MMSE ≤ 19 điểm.

Điểm số trung bình của MoCA ở đối tượng RLTKNT nhẹ là $24,86 \pm 2,62$ và RLTKNT điển hình là $17,83 \pm 4,33$ khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$; với ngưỡng điểm cắt này chúng tôi thấy thấp hơn điểm cắt khuyến cáo cho tầm soát RLTKNT theo MoCA là 26 điểm. Thang điểm MoCA không phân loại RLTKNT nhẹ, vừa nặng như MMSE cho nên không xếp loại rõ ràng được mức độ nặng nhẹ như thế nào.

Khi tiến hành đánh giá độ nhạy, độ đặc hiệu và tìm điểm cắt của hai thang điểm MMSE và MoCA trong tầm soát RLTKNT ở đối tượng đái tháo đường type 2 chúng tôi ghi nhận: thang điểm MoCA có giá trị dưới đường cong cao hơn thang điểm MMSE

trong chẩn đoán RLTKNT (92,60% so với 75,30%) với điểm cắt tương ứng MoCA 21,5 (21) (Se: 80,4% và Sp: 85,7%, CI 95%: 0,878- 0,973) và điểm cắt MMSE 23,5 (23) (Se: 67,4% và Sp: 75,0%, CI 95%: 0,661- 0,845), khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$ (bảng 3.22).

Với kết quả này đã giải quyết câu hỏi của vấn đề 1 và 2, ở đối tượng đái tháo đường type 2 thang điểm MoCA có giá trị tầm soát RLTKNT tốt hơn MMSE. Điểm cắt MoCA 21 phù hợp với RLTKNT điển hình, tương tự với điểm cắt thang điểm MMSE 23 cần được xem có RLTKNT điển hình ở đối tượng đái tháo đường type 2. Nghiên cứu của chúng tôi kết quả tương tự với các tác giả:

Nguyễn Đình Toàn (2016) so sánh giá trị thang điểm MoCA và MMSE trong tầm soát RLTKNT ở bệnh nhân đái tháo đường ghi nhận: điểm cắt MoCA 17 điểm có độ nhạy cao hơn (84,8%) so với MMSE 23 điểm là (78,3%) trong chẩn đoán SSTT hay RLTKNT điển hình [13].

Yukiko Mori., Futamura H., (2015) ghi nhận trên 33 đối tượng đái tháo đường type 2 ở Nhật bằng thang điểm tầm soát MoCA hiệu chỉnh và phân loại RLTKNT bằng DSM IV, cho thấy tỷ lệ RLTKNT nhẹ chiếm đa số 72% tương ứng với điểm trung bình MoCA là $22,1 \pm 2,8$ điểm và kèm với các rối loạn chức năng ngôn ngữ, chức năng thùy trán cũng giảm có ý nghĩa thống kê so với đối tượng đái tháo đường không có RLTKNT [105].

Nghiên cứu của Rotterdam trên 6.000 bệnh nhân từ 55 trở lên trong khoảng thời gian 2 năm bằng cách sử dụng 2 thang điểm MMSE và Geriatric Mental State Schedule cho thấy ĐTĐ type 2 tăng nguy cơ phát triển RLTKNT điển hình lên gấp đôi. Những bệnh nhân được điều trị bằng Insulin có nguy cơ tương đối cao hơn 3 đến 4 lần. Arvanitakis và cộng sự đã nghiên cứu tiến cứu 800 nữ tu và linh mục hơn 9 năm, 15% số người này có hoặc phát triển ĐTĐ type 2 và cho thấy 65% tăng nguy cơ phát triển Alzheimer [28].

Mousiolis A (2016), nghiên cứu 135 đối tượng đái tháo đường type 2 có RLTKNT nhẹ và bình thường ghi nhận điểm cắt MoCA 23 và MMSE 28 phù hợp cho chẩn đoán RLTKNT nhẹ [106]

Kết quả của chúng tôi góp thêm vào đề xuất nâng điểm cắt tầm soát RLTKNT ở đối tượng đái tháo đường type 2 theo MMSE là 23 điểm và MoCA là 21 điểm, đặc biệt cần sử dụng thang điểm MoCA trong tầm soát RLTKNT ở đối tượng đái tháo đường type 2 thay vì chỉ dùng một thang điểm MMSE sẽ bỏ sót các RLTKNT.

4.2.6. Phân tầng rối loạn các lĩnh vực chức năng thần kinh nhận thức ở đối tượng nghiên cứu

Căn cứ vào đánh giá diện tích dưới đường cong ROC, thang điểm MoCA có diện tích dưới đường cong cao hơn MMSE (92,60% so với 75,30%) và có độ nhạy và đặc hiệu tốt hơn nên chúng tôi sử dụng thang điểm MoCA để phân loại các lĩnh vực

chức năng thần kinh nhận thức bao gồm các lĩnh vực sau: chức năng điều hành, thị giác không gian, tập trung chú ý, học tập và trí nhớ, chức năng ngôn ngữ, chức năng tư duy trừu tượng và chức năng định hướng thời gian, không gian. Kết quả thống kê ghi nhận được các rối loạn như sau:

Đánh giá các rối loạn chức năng nhận thức theo phân nhóm tuổi ghi nhận: điểm trung bình của chức năng điều hành, học tập trí nhớ thấp hơn ở nhóm ≥ 65 tuổi so với nhóm < 65 tuổi, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Các lĩnh vực chức năng nhận thức khác như thị giác không gian, chức năng ngôn ngữ, tư duy trừu tượng và định hướng không gian thời gian có điểm số trung bình giảm thấp hơn ở nhóm ≥ 65 tuổi nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hay nói cách khác, chức năng điều hành và học tập trí nhớ có thể bị ảnh hưởng bởi quá trình lão hóa tự nhiên. Nhưng các lĩnh vực thần kinh nhận thức khác thì có thể không bị ảnh hưởng bởi quá trình lão hóa tự nhiên mà liên quan nhiều đến các chuyển hóa và cấu trúc tế bào thần kinh.

So sánh các rối loạn chức năng nhận thức theo thang điểm MoCA chúng tôi nhận thấy: khác biệt có ý nghĩa thống kê ở các lĩnh vực chức năng nhận thức với các ngưỡng điểm cắt $\text{MoCA} > 21$ và $\text{MoCA} \leq 21$ theo nghiên cứu của chúng tôi ($p < 0,001$). Đặc biệt quan trọng mức điểm trung bình các lĩnh vực chức năng nhận thức như chức năng điều hành, thị giác không gian, tập trung chú ý, học tập trí nhớ và tư duy trừu tượng giảm nhiều ở ngưỡng $\text{MoCA} \leq 21$ so với $\text{MoCA} > 21$ ($p < 0,001$), (bảng 3.24).

So sánh về khác biệt rối loạn các lĩnh vực chức năng thần kinh nhận thức theo phân loại DSM5 chúng tôi nhận thấy: khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức điểm trung bình của các lĩnh vực chức năng nhận thức giữa hai nhóm RLTKNT nhẹ và RLTKNT điển hình, phân bố mức điểm trung bình ở nhóm RLTKNT điển hình thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm RLTKNT nhẹ, $p < 0,001$. Ngoài ra chúng tôi còn ghi nhận tất cả các lĩnh vực chức năng thần kinh nhận thức suy giảm đều có tỷ lệ cao hơn ở nhóm RLTKNT điển hình so với nhóm RLTKNT nhẹ với $p < 0,01$. Các lĩnh vực chức năng TKNT bị rối loạn chiếm tỷ lệ cao là: chức năng ngôn ngữ (87,25%), học tập trí nhớ (86,27%), tập trung chú ý (77,45%), chức năng điều hành (75,49%), tư duy trừu tượng (59,80%) và thị giác không gian (50,98%) (bảng 3.26). Các nghiên cứu liên quan cũng cho các kết quả tương tự về tình trạng suy giảm các lĩnh vực thần kinh nhận thức:

Miles và Root (1992), trong những mô tả đầu tiên về mối liên quan giữa đái tháo đường với rối loạn chức năng nhận thức, các tác giả quan sát thấy bệnh nhân đái tháo đường có sự suy giảm về trí nhớ, tốc độ xử lý thông tin và chú ý hơn đối tượng không mắc bệnh đái tháo đường [40]

Theo Van den Berg, Bisessels G.J và cộng sự (2009), ghi nhận ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 có tình trạng suy giảm nhanh chóng các lĩnh vực thần kinh nhận thức như: chức năng điều hành, tốc độ xử lý thông tin, khả năng tập trung chú ý [153]. Điều đáng lưu ý trong tổng quan về bệnh não đái tháo đường của Bisessels (2015) có đề cập đến tình trạng suy giảm các lĩnh vực chức năng thần kinh nhận thức không chỉ gặp ở bệnh nhân đái tháo đường mà còn ở giai đoạn tiền đái tháo đường [40]. Với sự xuất hiện các quá trình rối loạn chuyển hóa như tình trạng đề kháng insulin, tăng triglycerid máu, giảm HDL.C, gia tăng vòng bụng, tăng huyết áp và gia tăng nồng độ glucose máu đã góp phần cộng gộp vào rối loạn chức năng thần kinh nhận thức ở đối tượng tiền đái tháo đường. Đây là một hướng nghiên cứu mới trong tương lai có thể xác định được sớm hơn các tổn thương não ảnh hưởng đến chức năng thần kinh nhận thức trong giai đoạn này.

Ngay trong giai đoạn RLTKNT nhẹ đã có rối loạn trong các lĩnh vực chức năng nhận thức, trong đó nhóm chức năng nhận thức giảm >50% nghiêng về chức năng ngôn ngữ giảm chiếm 76,19%, học tập trí nhớ giảm chiếm 71,43%, chức năng điều hành giảm chiếm 52,38% và chức năng tập trung chú ý là 61,90%. Điều này cũng hoàn toàn phù hợp với các rối loạn như quên từ, lặp từ thiếu từ ngữ để diễn đạt, khả năng ghi nhớ kém hơn hoặc trí nhớ ngắn hạn giảm thường gặp ở đối tượng có biểu hiện RLTKNT nhẹ liên quan đến tổn thương nhồi máu lỗ khuyết các vùng chiến lược và vùng hồi hải mã.

Đây là các triệu chứng quan trọng cần được quan tâm ở bệnh nhân đái tháo đường trẻ tuổi (< 65 tuổi) khi sự thoái hóa chất trắng, tổn thương teo não xuất hiện khá sớm như phân tích ở trên có liên quan đến các yếu tố nguy cơ và biến chứng của đái tháo đường và có thể ngăn ngừa để làm chậm phát triển RLTKNT điển hình. Trong khi ở độ tuổi lớn ≥ 65 tuổi do nhiều yếu tố tác động từ biến chứng đái tháo đường và tuổi tác kèm theo với mục tiêu điều trị không kiểm soát tốt như glucose máu và nồng độ TG như phân tích ở trên có thể gia tăng tổn thương teo não hoặc vi mạch não khó có thể phục hồi lại được.

Các rối loạn trong các lĩnh vực chức năng thần kinh nhận thức thường liên quan đến các tổn thương trên não bộ tương ứng. Chúng tôi sẽ tiếp tục trình bày sau đây các tổn thương hay gặp trên hình ảnh học cộng hưởng từ sọ não ở đối tượng đái tháo đường type 2 có RLTKNT và so sánh mối liên quan giữa rối loạn các lĩnh vực chức năng với tổn thương định khu trên hình ảnh học, so sánh mối liên quan giữa tổn thương trên não với hai nhóm RLTKNT nhẹ và RLTKNT điển hình có sự giống và khác nhau gì hay không?.

4.3. ĐÁNH GIÁ MỐI LIÊN QUAN VÀ TƯƠNG QUAN GIỮA CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ VÀ HÌNH ẢNH HỌC CỘNG HƯỞNG TỪ SỌ NÃO VỚI CÁC MỨC ĐỘ RỐI LOẠN CHỨC NĂNG THẦN KINH NHẬN THỨC Ở ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

4.3.1. Phân tích mối liên quan và tương quan giữa các yếu tố nguy cơ và tình trạng kiểm soát đái tháo đường với tổn thương trên hình ảnh học CHT sọ não:

Qua thống kê chúng tôi ghi nhận ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 các yếu tố nguy cơ sau cần được chú ý có thể gây tổn thương não điển hình:

4.3.1.1. Các yếu tố nguy cơ không can thiệp được:

Qua thống kê nghiên cứu chúng tôi ghi nhận tuổi là yếu tố nguy cơ có liên quan đến tổn thương teo não và vi mạch não. Tuổi có liên quan đến tình trạng teo não ($p < 0,001$) và tổn thương vi mạch não ($p < 0,05$). Cụ thể, ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 tình trạng tổn thương teo não xuất hiện ở độ tuổi trung bình là: $71,81 \pm 7,01$ và tổn thương vi mạch não có độ tuổi trung bình là $67,12 \pm 8,15$, khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm có tổn thương và không tổn thương ($p < 0,05$) (bảng 3.27, 3.28). Điểm cắt cho độ tuổi có nguy cơ tổn thương não chung là 61,5 tuổi (61) với Se 77,8% và Sp: 83,30%; (CI 95%: 70,10-94), $p < 0,001$, trong đó, điểm cắt cho tổn thương teo não là 66,5 tuổi (Se: 74,5%, Sp: 83,6%, $p < 0,001$) và tổn thương vi mạch não là 61,5 tuổi (Se: 77,5%, Sp: 76,9%, $p < 0,05$) (bảng 3.44, 3.45). Điều này cho thấy tổn thương vi mạch não đã xuất hiện khá sớm ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 phù hợp với rối loạn thần kinh nhận thức mạch máu mà đặc trưng là tổn thương vi mạch não chiếm 87,25% trong đó có đến 40,20% là đa tổn thương bao gồm teo não và tổn thương vi mạch phù hợp với rối loạn thần kinh nhận thức hỗn hợp (bảng 3.14).

Theo Weil Xu và cộng sự (2008) nghiên cứu trên 13,693 đối tượng đái tháo đường ≥ 65 tuổi tại Thụy Điển ghi nhận: đái tháo đường làm gia tăng tỷ lệ Alzheimer và sa sút trí tuệ mạch máu. Nguy cơ cao hơn khi mắc bệnh ở giai đoạn trung niên và giai đoạn lớn tuổi, nghiên cứu này thêm vào các bằng chứng về mối liên quan giữa bệnh đái tháo đường với tổn thương mạch máu và những thay đổi thoái hóa thần kinh trong não [22]

Khi tuổi càng cao các chức năng tim mạch, hô hấp, tuần hoàn bị suy giảm, tình trạng tưới máu mô và cung cấp oxygen cũng giảm theo, cùng với nó vùng đồi thị là khu vực quan trọng liên quan đến sự hình thành và thu nhận ký ức thường giảm kích thước khi lớn tuổi, các hormon và protein bảo vệ và sửa chữa các bất thường trong não cũng thay đổi, hệ quả là ảnh hưởng đến suy giảm thần kinh nhận thức. Đặc biệt ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 lớn tuổi thường trải qua nhiều năm mắc bệnh, đa phần tế bào beta đảo tụy bị suy kiệt và giảm sản xuất insulin, sự thiếu hụt insulin cũng là một

trong những cơ chế bệnh sinh quan trọng ảnh hưởng đến tình trạng teo não đặc biệt các hồi não như vùng dưới đồi, hồi hải mã và hệ quả là suy giảm chức năng thần kinh nhận thức. Tuy nhiên, không phải là tất yếu suy giảm thần kinh nhận thức xảy ra ở người lớn tuổi. Tùy thuộc rất nhiều vào việc sử dụng thường xuyên não bộ hay không, chế độ dinh dưỡng lối sống, kỹ năng sống hằng ngày việc này cũng giống như việc sử dụng cơ bắp hàng ngày có thể ổn định chỉ số cơ hoặc cũng có thể gây teo cơ nhanh.

4.3.1.2. Các yếu tố nguy cơ can thiệp được

Qua phân tích chúng tôi ghi nhận: tình trạng hoạt động thể lực, nồng độ HbA1c, glucose máu có mối liên quan đến tổn thương teo não, bên cạnh đó rối loạn IMT động mạch cảnh lại có mối liên quan với tổn thương vi mạch máu não. Cụ thể:

(i). *Hoạt động thể lực*: Bảng 3.27 và 3.28 cho thấy tình trạng ít hoạt động thể lực làm gia tăng tỷ lệ teo não 74,47% so với nhóm hoạt động thể lực 25,53%, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), nhưng không có mối liên quan đến tổn thương vi mạch não ($p > 0,05$).

Theo Espeland M.A. (2018) tình trạng thừa cân béo phì, ít hoạt động thể lực sẽ gây rối loạn chuyển hóa như đề kháng insulin làm tăng nguy cơ tổn thương teo não đặc biệt vùng hồi hải mã và ảnh hưởng đến các lĩnh vực thần kinh nhận thức. Tình trạng béo phì lối sống tĩnh tại càng xuất hiện sớm thì càng gia tăng bệnh lý sa sút trí tuệ [55].

Theo Kiwimaki (2019), một nghiên cứu về ảnh hưởng của ít hoạt động thể lực lên RLTKNT, 6 triệu người được quan sát trung bình 14,5 năm và có 404804 đối tượng mắc sa sút trí tuệ do mọi nguyên nhân và Alzheimer được đưa vào thống kê đánh giá. Kết quả ghi nhận: 10 năm trước khi mắc bệnh sa sút trí tuệ, tình trạng ít hoạt động thể lực có liên quan đến gia tăng tỷ lệ sa sút trí tuệ do mọi nguyên nhân $OR = 1,4$ (CI 95%: 1,23-1,71) và mắc bệnh Alzheimer OR là 1,36 (CI 95%: 1,12-1,65). Nghiên cứu trên nhóm ≥ 10 năm thì không thấy mối liên quan giữa ít hoạt động thể lực với sự gia tăng sa sút trí tuệ do mọi nguyên nhân và Alzheimer nhưng lại gia tăng bệnh lý tim mạch, đột quỵ và đái tháo đường. Những đối tượng mắc bệnh lý tim mạch trước sa sút trí tuệ cũng ghi nhận thấy ít hoạt động thể lực không làm gia tăng thêm tỷ lệ sa sút trí tuệ [85].

Ngược lại với Kiwimaki, theo nghiên cứu của De Bruijn RF (2013) trên 4406 đối tượng lớn tuổi ghi nhận, tình trạng hoạt động thể lực tốt có thể giảm nguy cơ sa sút trí tuệ và người lớn tuổi chỉ cần hoạt động thể lực ngắn nhưng thường xuyên đều mang lại hiệu quả hơn lối sống tĩnh tại [0].

(ii). *Nồng độ glucose máu và HbA1c*: Sự gia tăng nồng độ HbA1c và glucose máu đối cũng liên quan đến tình trạng teo não. Nồng độ HbA1c trung bình ở hai nhóm teo não và không teo lần lượt là: $7,89 \pm 1,83$ so với $7,09 \pm 1,4$ ($p < 0,05$) và nồng độ glucose máu

đối tượng ứng là $9,80 \pm 5,20$ so với $7,76 \pm 2,96$ ($p < 0,05$).

Các phân tích ở trên về mối liên quan giữa HbA1c với nồng độ glucose máu đã chứng minh được sự ảnh hưởng của chúng đến tổn thương teo não trong đối tượng nghiên cứu của chúng tôi. Cơ chế tăng glucose máu ảnh hưởng đến RLTKNT đã được làm rõ, tuy nhiên việc kiểm soát glucose máu đạt mục tiêu có làm giảm tỷ lệ RLTKNT và tổn thương não hay không thì chưa làm sáng tỏ và nếu có thì điểm cắt an toàn của glucose máu đối và HbA1c là bao nhiêu để giảm thiểu tổn thương não ở bệnh nhân đái tháo đường type 2?

Khi phân tích dưới nhóm về mối liên quan giữa tổn thương não với mục tiêu kiểm soát HbA1c chúng tôi nhận thấy: ở nhóm đối tượng ≥ 65 tuổi kiểm soát HbA1c không không đạt mục tiêu ($> 7\%$) làm tăng tỷ lệ tổn thương teo vỏ đại não (GCA) 24,51% so với nhóm kiểm soát HbA1c đạt mục tiêu 11,76% khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), tương tự khi khảo sát chung các đối tượng nghiên cứu không phân biệt độ tuổi việc kiểm soát HbA1c không đạt mục tiêu làm tăng tỷ lệ tổn thương teo vỏ đại não hơn so với nhóm còn lại (28,43% so với 14,71%, $p < 0,05$). Kết quả cũng tương tự với tình trạng teo não qua các thang điểm MTA, Koedam và teo hồi hải mã mà không liên quan đến độ tuổi với $p < 0,05$. Hay nói cách khác, việc kiểm soát HbA1c đạt mục tiêu ($\leq 7\%$) có ý nghĩa quan trọng trong việc giảm tỷ lệ teo não và teo hồi hải mã mà không liên quan đến độ tuổi.

Qua bảng 3.46 trong phân tích đa biến, đánh giá mức độ ảnh hưởng các YTNC đến tổn thương teo não, chúng tôi ghi nhận điểm cắt HbA1c là 7,05%, Se: 63,80 và Sp: 61,80 (CI: 95%, 36,9-74,1) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Kết quả chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu của các tác giả khác như Biessels và cộng sự (2014), Stoeckel LE (2016), Yale D. Reijmer (2010) [35], [38], [41], [140], [168], [169]. Một số nghiên cứu so sánh giữa hai nhóm đối tượng có mắc bệnh đái tháo đường và nhóm chúng không mắc bệnh đái tháo đường, đã cho thấy nồng độ glucose máu cao ảnh hưởng đến chức năng thần kinh nhận thức trong các lĩnh vực chức năng và tổng số điểm trung bình chung thấp của MMSE hoặc MoCA [148].

Nghiên cứu ACCORD- MIND, một nghiên cứu trên quần thể lớn, thử nghiệm và có so sánh đối chứng cho thấy việc kiểm soát glucose máu quá tối ưu cũng không làm cải thiện thể tích não cũng như chức năng thần kinh nhận thức, đặc biệt đối với người lớn tuổi, làm gia tăng Alzheimer và sa sút trí tuệ mạch máu [88].

Tuy nhiên, chưa có công trình nghiên cứu chứng minh được kiểm soát được glucose máu tốt sẽ đẩy lùi được RLTKNT hay không. Theo Biselle và cộng sự (2018) ghi nhận trên các thí nghiệm ở chuột khi tiến hành gây đái tháo đường bằng cách tiêm

độc chất để hủy chức năng tế bào beta đảo tụy, cá tác giả ghi nhận có sự teo đồi thị và hồi hải mã của các chú chuột này, sau khi tiêm insulin để điều trị thì các hồi hải mã và đồi thị được phục hồi trở lại [41]. Thử nghiệm này cho thấy ý nghĩa của việc điều trị đái tháo đường cũng như kiểm soát glucose máu có liên quan đến cải thiện chức năng thần kinh nhận thức của người bệnh.

(iii). Kiểm soát Triglycerid máu:

Đối với kiểm soát TG đạt mục tiêu ở nhóm đối tượng ≥ 65 tuổi tỷ lệ tổn thương chất trắng 15,69% thấp hơn so với nhóm kiểm soát TG không đạt mục tiêu là 25,49% ($p < 0,05$) và kết quả tương tự khi xét cho cả nhóm không liên quan đến tuổi ($p < 0,05$). Với kết quả tương tự chúng tôi cũng ghi nhận việc kiểm soát Triglycerid đạt mục tiêu thì tỷ lệ ở nhóm tổn thương nhồi máu não vùng chiến lược là 10,787% và đa tổn thương là 11,76% thấp hơn so với nhóm TG không đạt mục tiêu là 19,61% và 21,57%, tương ứng ở đối tượng ≥ 65 tuổi (bảng 3.29).

Như vậy kết quả nghiên cứu phản ánh được việc kiểm soát TG đạt mục tiêu có ý nghĩa làm giảm tình trạng tổn thương nhồi máu chiến lược và đa tổn thương ở người ≥ 65 tuổi ($p < 0,05$), nhưng không làm giảm tỷ lệ chung của đối tượng nghiên cứu. Mặt khác kiểm soát TG đạt mục tiêu làm giảm được tỷ lệ chung và ở nhóm đối tượng ≥ 65 tuổi về tổn thương chất trắng ($p < 0,05$). TG có liên quan đến tổn thương vi mạch máu não ở đối tượng nghiên cứu. Tuy nhiên, khi phân tích đa biến về các YTNC ảnh hưởng đến tổn thương vi mạch thì chúng tôi không thấy vai trò của TG (bảng 3.47).

Bàn luận về vấn đề này chúng tôi có một số kiến giải: thứ 1 đái tháo đường type 2 khởi phát đầu tiên bởi tình trạng đề kháng insulin trong bối cảnh chung của Hội chứng chuyển hóa bao gồm giảm HDL.C, tăng TG máu, tăng glucose máu và tăng vòng bụng. Thứ 2 việc gia tăng TG kéo theo tình trạng đề kháng insulin tại tế bào đích trong đó có tế bào thần kinh ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa năng lượng tế bào thần kinh. Tình trạng đề kháng insulin khiến cho sự hấp thu của insulin qua hàng rào máu não giảm trong khi đối mặt với insulin ở ngoại vi tăng. Điều này tạo ra một trạng thái giảm insulin não, mà kết quả của quá trình này làm giảm men phân hủy insulin và giảm men phân hủy amyloid- β . Tiến trình này kéo dài làm tích tụ amyloid- β trong não, góp phần lắng đọng và sự hình thành mảng bám amyloid- β . Giảm tín hiệu insulin não cũng ức chế các enzym tham gia trong chuỗi phosphoryl hóa protein tau, mà cuối cùng góp phần vào sự hình thành của các đám rối xơ hóa tế bào thần kinh. Tăng TG không gây tăng nguy cơ tổn thương mạch máu lớn nhưng góp phần gia tăng tổn thương vi mạch không phải chỉ riêng não mà các cơ quan khác như tim và vi võng mạc mắt, cầu thận... [30], [20], [41],[131], [177].

Các kết quả mà chúng tôi tìm ra trong nghiên cứu này và cũng phù hợp với nghiên cứu của tác giả Sang Mo Hong, Kyungdo và cộng sự (2019), thực hiện nghiên cứu quan

sát trong thời gian trung bình 5,26 năm trên 13 triệu người cho thấy tỷ số TyG (TG/Glucose) là thông số quan trọng phản ánh tình trạng đề kháng insulin có liên quan đến sự gia tăng nguy cơ RLTKNT và Alzheimer và cũng là yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống độc lập [127].

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

Tỷ lệ tổn thương vi mạch não ở đối tượng có tăng độ dày lớp nội trung mạc (IMT) động mạch cảnh đến 93,26%. Trong phân tích đa biến chúng tôi ghi nhận: tăng độ dày lớp nội trung mạc ĐMC có diện tích dưới đường cong ROC cao nhất (AUC ROC > 70% với $p < 0,05$) là yếu tố ảnh hưởng đến tổn thương não nhiều hơn các yếu tố: glucose máu đói, HbA1c, Cholesterol, HDL.C và TG (AUC ROC < 70%, $p > 0,05$) (bảng 3.28 và 3.45).

Điểm cắt cho tăng độ dày lớp nội trung mạc có nguy cơ tổn thương não là 0,75-0,85 mm với độ nhạy Se: 66,70%-82,2% và độ đặc hiệu Sp: 40%- 75%. Đặc biệt độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh chung trái có diện tích dưới đường cong ROC 73,3% cao hơn các vị trí và nhánh động mạch khác.

Khi xét riêng dưới nhóm teo não và nhóm tổn thương vi mạch với các yếu tố nguy cơ chúng tôi ghi nhận:

Xét riêng trong nhóm teo não chúng tôi ghi nhận tuổi, đường máu đói, HbA1c và bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh phải là yếu tố nguy cơ quan trọng ảnh hưởng đến tình trạng teo não, có diện tích dưới đường ROC > 60%, $p < 0,05$.

Xét riêng trong nhóm tổn thương vi mạch chúng tôi lại ghi nhận: tuổi, bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh trái và ĐMC trong phải là yếu tố nguy cơ quan trọng ảnh hưởng đến tình trạng tổn thương vi mạch máu não trên CHT, có diện tích dưới đường cong ROC > 70%, $p < 0,05$.

Như vậy, trong các yếu tố có thể can thiệp được thì dày IMT động mạch phải có liên quan đến tổn thương teo não và dày IMT động mạch cảnh trái có liên quan đến tổn thương vi mạch máu não.

Bàn luận về vấn đề này có thể liên quan đến cấu trúc giải phẫu ĐMC chung trái xuất phát ngay từ gốc động mạch chủ không thông qua thân động mạch cánh tay đầu như động mạch cảnh phải, chính vì lý do này mà khả năng các rối loạn liên quan đến nội mô mạch máu, dòng chảy, áp lực tưới máu mô như: nồng độ glucose máu, chỉ số HbA1c, hạ huyết áp tư thế, huyết áp động mạch, nồng độ triglyceride máu...như phân tích ở trên góp phần làm gia tăng tổn thương vi mạch máu não.

Theo Suemoto C.K và cộng sự (2010) nhận thấy xơ vữa động mạch cảnh trái mức độ nặng làm gia tăng nguy cơ Alzheimer lên 3,7 lần và RLTKNT mạch máu lên 3,68 lần [128].

Theo Carrington R. Wendell (2012) cho thấy đối tượng dày IMT động mạch cảnh và đối tượng xơ vữa hai bên động mạch cảnh có RLTKNT cao hơn [157].

Brudel và cộng sự (2012), Xiel và cộng sự (2015) lại cho thấy mối liên quan chặt chẽ giữa tưới máu mô và tình trạng nhận thức của bệnh nhân [94].

Theo Ferdinando Giacco, and Michael Brownlee (2010), cũng ghi nhận các đoạn gene hoạt hóa phân tử SDF 1 và VEGF trong hình thành mạng lưới vi mạch máu cũng như phân tử CXCR4 và eNOS trong tủy xương kích thích tạo phân tử EPCs có vai trò kích thích lớp nội mô mạch máu tăng sinh, kiến tạo tạo ra trường tái tưới máu nuôi khi có sự tắc nghẽn xảy ra. Vai trò của phân tử ARNT-1 và P300 như một coenzym trong quá trình kết hợp với tín hiệu HIF-1 α khi có tình trạng thiếu máu mô xảy ra và kích hoạt chuỗi phản ứng của gene hoạt hóa [62]. Tuy nhiên, điều này đã không xảy ra khi bệnh nhân bị ĐTĐ. Chính nồng độ glucose máu tăng đã kích hoạt tạo ra các phân tử methylglyoxal ức chế hoạt động các coenzyme ARNT-1 và p300. Phức hợp này đã bất hoạt tín hiệu kích thích gen hoạt hóa không kích thích được tủy xương giải phóng các yếu tố EPCs, nên không tân tạo ra được mạng lưới tưới máu nuôi tế bào thần kinh [40], [62]. Việc này góp phần làm gia tăng tình trạng cung cấp thiếu hụt nguồn oxygen, dưỡng chất cũng như các hormone sinh trưởng cho tế bào thần kinh ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.

Ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, nguy cơ rối loạn chức năng nội mô mạch máu, sự gia tăng các sản phẩm đường hóa bậc cao AGEs, sự tăng đông, gia tăng đáp ứng viêm của quá trình stress oxy hóa hay suy giảm NO một chất có khả năng giãn mạch, tăng tái cấu trúc tế bào cơ trơn... dòng thác bệnh sinh này làm thúc đẩy nhanh tổn thương nội mạc mạch máu, gia tăng các nguy cơ tắc các vi mạch và tổn thương tế bào thần kinh qua cơ chế mạch máu như đã trình bày trong phần tổng quan.

Rối loạn nội mạch máu vừa là biến chứng của đái tháo đường vừa là YTNC quan trọng của tổn thương teo não và vi mạch máu não, kết quả ghi nhận thấy tình trạng tăng độ dày lớp nội trung mạc ở ĐMC trái có liên quan nhiều hơn với tổn thương vi mạch não so với động mạch cảnh phải và tăng độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh phải thì tương quan với tình trạng teo não. Như vậy, biến chứng dày IMT động mạch cảnh cần được xem là một mối nguy cơ của RLTKNT có thể làm ảnh hưởng đến tình trạng teo não cũng như tổn thương vi mạch máu não.

Điều quan trọng trong phân tích chúng tôi ghi nhận được: Tình trạng kiểm soát HATT < 110 mmHg và HATT_r < 60 mmHg có thể gia tăng nguy cơ tổn thương vi mạch máu não. Như vậy, khác với bệnh lý tim mạch, kiểm soát tốt HA có thể cải thiện tỷ lệ tử vong chung như nghiên cứu SPRINT, tình trạng RLTKNT do tổn thương vi mạch máu não có thể tăng lên nếu kiểm soát HA quá tích cực, đặc biệt trên đối tượng lớn tuổi, đối tượng có hạ huyết áp tư thế thì mức độ tương quan rất mật thiết.

Theo nghiên cứu ACCORD- MIND chúng ta thấy được những khác biệt về RLTKNT ở đối tượng đái tháo đường type 2, tỷ lệ teo não đã giảm so với nhóm điều trị cơ bản, nghiên cứu này còn cho thấy ở nhóm kiểm soát huyết áp tối ưu cho thấy tình trạng teo não lại tăng lên so với điều trị chuẩn, có lẽ như những tiêu chuẩn bảo vệ tim mạch trên bệnh nhân ĐTĐ chưa chắc đã bảo vệ tốt cho não [38].

Peila R (2012) nhận thấy giai đoạn tiền ĐTĐ với tình trạng cường insulin, HCCH, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu và béo phì đã cho thấy mối liên hệ với tăng tỷ lệ suy giảm nhận thức theo thời gian mắc bệnh. Cả hai bệnh ĐTĐ và hội chứng chuyển hóa có liên quan với nguy cơ gia tăng bệnh mạch máu nhỏ và mạch máu lớn và các tổn thương mạch máu não với các biểu hiện SSTT. Hội chứng chuyển hóa đơn độc không kèm bệnh ĐTĐ là tiền đề cho bệnh Alzheimer [113]. Đây là một hướng gợi mở cho các nghiên cứu tiếp sau về RLTKNT ở giai đoạn tiền đái tháo đường hay trên đối tượng bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa.

Tóm lại, qua phân tích mối liên quan và tương quan chúng tôi nhận thấy tuổi là yếu tố nguy cơ không can thiệp được có ảnh hưởng đến tổn thương teo não và vi mạch não ở bệnh nhân đái tháo đường có RLTKNT.

Hoạt động thể lực, nồng độ glucose máu, chỉ số HbA1c và mức độ kiểm soát theo khuyến cáo ADA, dày lớp nội trung mạc (IMT) động mạch cảnh phải có liên quan đến tổn thương teo não. Tình trạng kiểm soát TG, dày IMT động mạch cảnh trái có liên quan đến tổn thương vi mạch máu là những yếu tố có thể can thiệp được.

4.3.2. Phân tích mối liên quan và tương quan giữa tổn thương trên hình ảnh học CHT sọ não với các thang điểm tâm soát RLTKNT

Qua thống kê chúng tôi ghi nhận:

4.3.2.1. Thang điểm MoCA trong mối liên quan với tổn thương não

Về tổn thương teo não: tình trạng teo vỏ đại não, teo thùy thái dương giữa, teo thùy đỉnh chẩm và hồi hải mã có liên quan với điểm số trung bình thấp của MoCA khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Tỷ lệ teo não ở phân nhóm $MoCA \leq 21$ cao hơn phân nhóm $MoCA > 21$, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Với ngưỡng điểm cắt $MoCA < 26$ và $MoCA \geq 26$ tỷ lệ teo não ở hai phân nhóm này cũng khác nhau ưu thế ở điểm số MoCA thấp < 26 , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (bảng 3.35).

Sừng thái dương não thất bên ở nhóm $MoCA \leq 21$ là $3,92 \pm 1,65$ giãn lớn hơn $MoCA > 21$ là $2,76 \pm 1,05$ khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Thể tích đồi thị cũng teo nhỏ ở nhóm $MoCA \leq 21$ là $4,41 \pm 1,11$ so với nhóm $MoCA > 21$ là $4,96 \pm 1,05$ khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Ở ngưỡng điểm cắt MoCA 26 chúng tôi không ghi nhận thấy sự khác biệt về khoảng cách trung bình của sừng thái dương não thất bên và đồi thị ($p > 0,05$) (bảng 3.40). Hay nói cách khác với ngưỡng điểm cắt tương

ứng cho tầm soát RLTKNT điển hình MoCA ≤ 21 thì tổn thương teo đồi thị và giãn rộng sừng thái dương não thất bên là đáng quan tâm vì có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với ngưỡng điểm cắt MoCA < 26 . Giá trị MoCA < 26 phù hợp cũng có sự khác biệt trong tỷ lệ tổn thương teo não qua các thang điểm GCA, MTA, Koedam và teo hồi hải mã nên cũng có thể được xem giới hạn cho đánh giá RLTKNT nhẹ.

Về tổn thương vi mạch não như thoái hóa chất trắng, nhồi máu lỗ khuyết, nhồi máu vùng chiến lược với điểm số thấp ở thang điểm MoCA với ($p < 0,05$).

Tỷ lệ tổn thương vi mạch chúng tôi ghi nhận thấy tổn thương thoái hóa chất trắng, nhồi máu lỗ khuyết, nhồi máu vùng chiến lược có tỷ lệ cao hơn ở nhóm MoCA ≤ 21 so với nhóm MoCA > 21 điểm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Ở ngưỡng điểm cắt MoCA 26 cũng cho thấy sự khác biệt về tỷ lệ tổn thương vi mạch máu trên CHT sọ não ở nhóm MoCA < 26 cao hơn nhóm MoCA ≥ 26 , nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Về tình trạng đa tổn thương có liên quan đến điểm số thấp MoCA với ($p < 0,001$), (bảng 3.35). Ở ngưỡng điểm cắt MoCA 21 chúng tôi ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ đa tổn thương ở nhóm MoCA ≤ 21 so với nhóm MoCA > 21 điểm với ($p < 0,001$). Ở ngưỡng điểm cắt MoCA 26 thì không có sự khác biệt về tỷ lệ đa tổn thương ở hai nhóm.

Khi kiểm tra mối tương quan của MoCA với các tổn thương teo não và vi mạch não chúng tôi ghi nhận có mối tương quan nghịch giữa tổn thương teo vỏ đại não GCA, teo thái dương giữa MTA, teo đỉnh chằm Koedam, teo hồi hải mã, thoái hóa chất trắng qua thang điểm Fazekas và khoảng cách sừng thái dương não thất bên với điểm số MoCA ($p < 0,001$), có mối tương quan thuận giữa nhồi máu lỗ khuyết, nhồi máu vùng chiến lược, thể tích đồi thị và đa tổn thương với điểm số MoCA ($p < 0,05$).

Del Brutto, O. H và cộng sự (2015), phân tích mối liên quan giữa teo não với MoCA ghi nhận: mức điểm trung bình của MoCA trong đánh giá RLTKNT là $18,5 \pm 4,7$ điểm, và MoCA có mối liên quan với thang điểm GCA trong đánh giá tổn thương teo não trên CHT sọ não với $\beta = 2,78$, $SE = 1.07$, $p = 0,027$, tuy nhiên còn phụ thuộc vào trình độ học vấn và mức sống của đối tượng nghiên cứu [49].

Tóm lại về thang điểm MoCA có giá trị điểm trung bình thấp và có mối liên quan tương quan với tổn thương teo não, vi mạch não và đa tổn thương. Ngưỡng điểm cắt MoCA 21 cho thấy có mối liên quan với các tổn thương teo não, vi mạch não và đa tổn thương hơn so với ngưỡng điểm cắt MoCA 26.

4.3.2.2. Thang điểm MMSE trong mối liên quan với tổn thương não:

Về tổn thương teo não: tình trạng teo vỏ đại não, teo thùy thái dương giữa, teo thùy đỉnh chằm và hồi hải mã có liên quan với điểm số trung bình thấp của MMSE khác biệt có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,001$).

Bảng 3.36 chúng tôi ghi nhận, ở ngưỡng điểm cắt MMSE 23 chúng tôi cũng ghi nhận có sự khác biệt về tỷ lệ teo não toàn bộ (GCA), teo vùng đỉnh chằm (Koedam) ($p < 0,001$); teo vùng thái dương giữa (MTA) ($p < 0,05$), teo hồi hải mã ($p < 0,001$) cao hơn ở nhóm $MMSE \leq 23$ so với $MMSE > 23$.

Khoảng cách sừng thái dương não thất bên giãn lớn ở nhóm $MMSE \leq 23$ ($3,96 \pm 1,43$) so với nhóm $MMSE > 23$ ($3,16 \pm 1,47$), ($p < 0,05$). Thể tích đồi thị teo nhỏ hơn ở nhóm $MMSE \leq 23$ ($4,24 \pm 0,91$) so với nhóm $MMSE > 23$ ($4,81 \pm 1,12$), ($p < 0,05$).

Về tổn thương vi mạch: chúng tôi chỉ ghi nhận khác biệt không có ý nghĩa thống kê về điểm trung bình của MMSE trong mối liên quan với tổn thương vi mạch ($p > 0,05$).

Trong đánh giá mối tương quan giữa MMSE với tổn thương não chúng tôi ghi nhận: có mối tương quan nghịch giữa tổn thương teo các vùng não, teo hồi hải mã, thang điểm đánh giá thoái hóa chất trắng Fazekas và giãn sừng thái dương não thất bên ($p < 0,001$) và có mối tương quan thuận với thể tích đồi thị và đa tổn thương ($p < 0,001$).

Tóm lại về thang điểm MMSE có điểm số trung bình thấp và mối liên quan và tương quan với tổn thương teo não nhưng không có mối liên quan và tương quan với tổn thương vi mạch não.

Bảng 3.49 chúng tôi còn ghi nhận: Trong đánh giá teo não, MoCA có diện tích dưới đường cong cao hơn MMSE (77,30% so với 70,40%) với điểm cắt tương ứng MoCA là 20,5 (20) (Se= 80,00%, Sp= 72,30%) và điểm cắt MMSE là 23,5 (23) (Se= 92,70%, Sp= 40,40%), khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Tương tự, trong đánh giá vi mạch não, MoCA có diện tích dưới đường cong cao hơn MMSE (65,40% so với 53,60%), với điểm cắt MoCA 20,5 (20) (Se= 84,60 và Sp= 48,3, $p < 0,05$) và điểm cắt MMSE 22,5 (22) (Se= 100,00%, Sp= 19,10%, $p > 0,05$) do đó MoCA có ý nghĩa trong đánh giá tổn thương vi mạch hơn MMSE.

Như vậy, thang điểm MoCA có mối liên quan và tương quan trong đánh giá tổn thương vi mạch não tốt hơn thang điểm MMSE. Trong đánh giá tổn thương teo não và đa tổn thương thang điểm MMSE và MoCA có giá trị tương đương nhau.

4.3.2.3. Khi kết hợp thang điểm MoCA với các biến chứng đi kèm chúng tôi nhận thấy:

Ở phân nhóm có một biến chứng chúng tôi ghi nhận có mối liên quan giữa điểm số MoCA thấp với các tổn thương teo não ($p < 0,05$) và teo hồi hải mã ($p < 0,05$) cũng như liên quan với tổn thương chất trắng ($p < 0,05$) và đa tổn thương ($p < 0,05$).

Ở phân nhóm đa biến chứng chúng tôi ghi nhận thấy khác biệt có ý nghĩa thống kê về điểm số thấp của MoCA với teo các vùng não và hồi hải mã ($p < 0,05$), nhồi máu chiến lược ($p < 0,001$), tổn thương chất trắng ($p < 0,05$) và đa tổn thương ($p < 0,05$) so với nhóm không tổn thương.

4.3.2.4. Khi kết hợp thang điểm MMSE với các biến chứng đi kèm chúng tôi nhận thấy:

Ở phân nhóm có một biến chứng chúng tôi nhận thấy có mối liên quan giữa tổn thương teo các vùng não ($p < 0,05$) và teo hồi hải mã ($p < 0,05$) và đa tổn thương ($p < 0,05$) với điểm số thấp của MMSE so với nhóm không bị tổn thương.

Ở phân nhóm đa biến chứng chúng tôi ghi nhận thấy có mối liên quan giữa điểm số thấp của MMSE với tổn thương teo các vùng não ($p < 0,05$) và teo hồi hải mã ($p < 0,001$) cũng như nhồi máu vùng chiến lược ($p < 0,05$) và đa tổn thương ($p < 0,05$).

Tóm lại: Ở đối tượng có nhiều biến chứng đái tháo đường thì điểm số MoCA thấp hay điểm số MMSE thấp gợi ý tổn thương teo não và vi mạch máu não. Tương tự ở nhóm đối tượng có 1 biến chứng thì điểm số MoCA thấp gợi ý tổn thương teo não, thoái hóa chất trắng và đa tổn thương nhiều hơn. Trong khi đó điểm số MMSE thấp ở nhóm có 1 biến chứng gợi ý tổn thương teo não nhiều hơn tổn thương vi mạch máu não.

Trong các biến chứng của đái tháo đường thì biến chứng VM ĐTĐ và dày IMT động mạch cảnh có mối liên quan đến tổn thương teo não, teo hồi hải mã và vi mạch máu não ở đối tượng nghiên cứu, sự xuất hiện các biến chứng này cũng song hành điểm số MoCA thấp với sự hiện diện tổn thương teo não, vi mạch não và đa tổn thương. Điểm số MMSE thấp ở phân nhóm này chỉ có mối liên quan với tổn thương teo não và đa tổn thương, còn tổn thương vi mạch máu não thì không có liên quan.

Vai trò thang điểm MMSE và MoCA có giá trị gần như nhau trong mối liên quan và tương quan với tổn thương trên CHT sọ não; tuy nhiên, thang điểm MMSE kém nhạy hơn trong đánh giá các tổn thương vi mạch máu trong đó có nhồi máu lỗ khuyết vốn chiếm tỷ lệ cao ở đối tượng nghiên cứu có bệnh lý đái tháo đường có hay không có kèm theo biến chứng. Trong khi đánh giá teo não thì MoCA và MMSE lại có giá trị tương đương nhau, nhưng độ nhạy và độ đặc hiệu khác nhau.

Kết quả của chúng tôi tương tự với các công bố của các tác giả Sanne M Manschot (2006), Smith E (2008) Yael D. Reijmer và cộng sự (2011), Moran (2013), Roberts (2014), Van Bussel (2018), Sheila. K. Patel và cộng sự (2018) về vai trò MoCA trong đánh giá các rối loạn thần kinh nhận thức ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.

4.3.3. Phân tích mối liên quan giữa tổn thương trên hình ảnh học CHT sọ não với các lĩnh vực thần kinh nhận thức

Tìm hiểu mối liên quan giữa tổn thương trên CHT sọ não với các rối loạn lĩnh vực thần kinh nhận thức không chỉ giúp định khu chẩn đoán mà còn gợi ý các tổn thương khi triệu chứng thần kinh nhận thức xuất hiện. Hiện tượng kết nối các vùng não giúp cho việc tiếp nhận lưu trữ và phản hồi các thông tin tác động đến các vùng chức năng vỏ não và dưới vỏ.

Ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, với các tổn thương tại vỏ não như teo não

thường đặc trưng cho bệnh Alzheimer và sa sút trí tuệ trán – thái dương; với các tổn thương vùng dưới vỏ như thoái hóa chất trắng hoặc nhồi máu não lỗ khuyết, nhồi máu não vùng chiến lược đặc trưng cho sa sút trí tuệ mạch máu do thiếu máu cục bộ gây nên các tổn thương vi mạch vùng dưới vỏ; hoặc đa tổn thương vùng vỏ não và dưới vỏ não trong bệnh sa sút trí tuệ thể Lewy và thoái hóa hạch nền vỏ não. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tổn thương vi mạch chiếm tỷ lệ cao đến 87,29 %, tỷ lệ teo não là 46,08%, tỷ lệ đa tổn thương (hai hình thái tổn thương vi mạch và teo não) là 40,20%.

4.3.3.1. Phân tích liên quan giữa tổn thương teo não với các rối loạn lĩnh vực thần kinh nhận thức:

Đại não gồm hai bán cầu đại não phải và trái, ngăn cách với nhau bởi rãnh gian bán cầu. Mỗi bán cầu đại não có một lớp chất xám dày 2-4mm bao xung quanh gọi là vỏ não. Vỏ não được chia làm 4 thùy chính: Thùy trán, thùy đỉnh, thùy chẩm và thùy thái dương. Vỏ não là trung tâm của nhiều chức năng thần kinh quan trọng: chức năng vận động, cảm giác, giác quan, thực vật và hoạt động thần kinh cao cấp như tư duy logic, tình cảm.... Teo não được định nghĩa là sự co rút của nhu mô não đây là kết quả của quá trình thoái hóa tế bào thần kinh như mất tế bào thần kinh và các mạng lưới liên kết của tế bào mô đệm. Tổn thương teo não trên CHT ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 đã ảnh hưởng đến các chức năng TKNT như: trí nhớ, sự tập trung chú ý, chức năng điều hành, tốc độ xử lý thông tin, thị giác không gian. Tiến triển teo não cũng liên quan đến mức độ RLTKNT [41], [150], [174], [168].

Trong bệnh Alzheimer, sự teo vùng vỏ não phía sau (posterior neocortex) và hệ viền dẫn đến suy giảm thị giác không gian (visuospatial impairment), thực hiện động tác, rối loạn về ngôn ngữ trí nhớ, song vẫn duy trì được nhân cách (personality). Trong sa sút trí tuệ trán thái dương (frontotemporal dementia), sự teo vùng vỏ não phía trước (anterior neocortex) dẫn đến rối loạn chức năng điều hành, rối loạn về hành vi và nhân cách, song vẫn bảo tồn được chức năng thị giác- không gian, thực hiện động tác và ngôn ngữ trí nhớ.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khi ghi nhận được tổn thương teo hồi hải mã và thùy thái dương giữa qua thang điểm MTA và teo vỏ đại não hay teo não vùng đỉnh nói chung có liên quan rất nhiều đến tất cả các lĩnh vực thần kinh nhận thức. Riêng rối loạn chức năng ngôn ngữ, tư duy trừu tượng bên cạnh xuất hiện trong các tổn thương teo não còn có liên quan đến tổn thương vi mạch hơn các nhóm lĩnh vực thần kinh nhận thức khác. Phân tích định khu và sự kết nối các vùng chức năng trong não chúng tôi ghi nhận:

Thùy trán có vai trò quan trọng trong tập trung chú ý, học tập trí nhớ và chức năng điều hành. Trong khi thùy thái dương đóng vai trò quan trọng trong đáp ứng biểu lộ cảm xúc và trí nhớ. Các thông tin được tiếp nhận tại thùy trán sẽ được hoạt hóa và

kết nối với đồi thị thực hiện các đáp ứng biểu lộ cảm xúc; liên quan đến trí nhớ có sự tham gia của thùy thái dương với hồi hải mã và các kết nối của hệ viền. Thùy đỉnh tiếp nhận và hiểu được các thông tin cảm giác đặc biệt cảm giác bản thể. Thùy đỉnh ở bán cầu không ưu thế giữ chức năng thị giác không gian, và ở bán cầu ưu thế có chức năng thực hành, hình thành ý tưởng, tư duy trừu tượng cũng như thực hiện các hành động có chủ đích đáp ứng các tiếp nhận tại thùy trán gửi lên. Sự kết nối mật thiết giữa các vùng thùy trán, thùy đỉnh, thùy thái dương tạo ra các liên kết vùng quan trọng trong các hoạt động chức năng thần kinh nhận thức. Bởi lý do đó, mà khi có hiện tượng teo vỏ đại não (GCA) hay teo thùy thái dương giữa (MTA), hay teo vỏ não vùng đỉnh (Koedam) làm ảnh hưởng các lĩnh vực thần kinh nhận thức tùy vào vị trí teo vỏ não phía trước hoặc phía sau hay chức năng bán cầu não ưu thế hay không.

Trong khi chức năng ngôn ngữ lại ảnh hưởng bởi thùy trán và thái dương. Vùng chính của ngôn ngữ tiếp nhận là vùng Wernicke ở phần sau của thùy thái dương trên (hồi thái dương I) bán cầu ưu thế (diện 41,42 hay vùng Wernike). Đây là vùng rất quan trọng trong việc hình thành tiếng nói và tư duy là vùng hiểu ngôn ngữ. Vùng ngôn ngữ diễn đạt, vùng Broca (diện 44, 45) ở phần sau của thùy trán dưới bán cầu ưu thế. Vùng tương ứng ở bán cầu ưu thế có vai trò quan trọng trong giao tiếp không lời nói và cảm xúc cũng như ngữ điệu của ngôn ngữ. Do đó mà kết quả nghiên cứu cũng ghi nhận: chức năng ngôn ngữ giảm chỉ liên quan nhiều đến teo thùy thái dương giữa với $p < 0,05$ và tổn thương chất trắng (Fazekas + WML) ($p < 0,05$), không liên quan đến teo vỏ đại não và teo vùng đỉnh chằm ($p > 0,05$).

Thùy chằm có vai trò trong nhận thức thông tin thị giác, giúp cho não bộ có thể nhận diện, phân tích hiểu biết hình ảnh tiếp nhận được. Vùng vỏ não thị giác liên kết thái dương dưới nhận thức được màu sắc và hình dáng cũng như nhận thức về mặt. Từ thùy chằm kéo dài đến vùng đỉnh-thái dương trên nhận thức các đồ vật chuyển động. Các kết nối vùng chằm – thái dương, chằm- trán, chằm- đỉnh có vai trò quan trọng trong vận hành các chức năng thần kinh nhận thức bình thường. Do đó tổn thương vùng đỉnh chằm (Koedam) có liên quan đến chức năng điều hành ($p < 0,001$); chức năng thị giác không gian, tập trung chú ý, tư duy trừu tượng, định hướng thời gian, không gian và học tập, trí nhớ ($p < 0,05$), không liên quan đến chức năng ngôn ngữ ($p > 0,05$).

Teo hồi hải mã có liên quan đến các rối loạn chức năng thần kinh nhận thức như: chức năng điều hành, thị giác không gian, định hướng thời gian không gian ($p < 0,001$) và liên quan đến sự tập trung chú ý, học tập trí nhớ, ngôn ngữ, tư duy trừu tượng ($p < 0,05$). Hồi hải mã liên quan đến việc lưu trữ thông tin cảm giác khác nhau và rất nhạy cảm với các hoạt hóa như yếu tố stress. Hồi hải mã đóng vai trò quan trọng trong việc giữ và gọi lại trí nhớ về cảm xúc và nhận thức. Cụ thể:

Liên quan đến sự hình thành trí nhớ các tác giả chia ra nhiều loại tùy vào quá trình hình thành và đặc điểm các vùng tiếp nhận thông tin, các đường liên kết tạm thời ở vỏ não, hệ viền (hồi hải mã, hạch hạnh nhân...) mà có trí nhớ hình tượng, trí nhớ vận động, trí nhớ cảm xúc hay trí nhớ ngôn ngữ. Trí nhớ hình tượng được hình thành trên cơ sở tiếp nhận các kích thích thông qua các giác quan, tùy theo cơ quan tiếp nhận phân tích mà người ta chia trí nhớ hình tượng ra thành trí nhớ hình tượng thị giác, trí nhớ hình tượng thính giác, xúc giác hay vị giác; nhiều khi các hình tượng này tiếp nhận bởi nhiều giác quan tạo ra phân tích đa chiều và trí nhớ này nhanh chóng hình thành và tồn tại rất bền vững tại các vùng trên vỏ não và lưu trữ lâu dài tại hồi hải mã. Trí nhớ vận động được hình thành trên cơ sở thực hiện các động tác cụ thể, ví dụ như đánh đàn, điều khiển máy móc, tập thể dục, đạp xe đạp...loại trí nhớ này giúp chúng ta hình thành các kỹ năng, kỹ xảo trong nghề nghiệp khác nhau. Những thông tin lưu trữ từ trí nhớ vận động này cũng được mã hóa và kích hoạt qua các con đường kết nối từ các vùng vỏ não thùy trán, thùy đỉnh...đến hồi hải mã. Tương tự các trí nhớ cảm xúc được hình thành từ các phản ứng cảm xúc khi cơ thể tiếp xúc với các nỗi buồn, vui, lo lắng, thỏa mãn... hay trí nhớ ngôn ngữ- logic được hình thành khi tiếp nhận ngôn ngữ (tiếng nói- chữ viết); thông tin lưu trữ trí nhớ ngôn ngữ không phải là hình tượng cụ thể không phải là âm thanh, màu sắc mà là những từ, những câu nói với nội dung ý nghĩa chứa đựng bên trong. Trí nhớ ngôn ngữ chỉ có ở người và cũng là trí nhớ chủ đạo ở người, vì nó được thể hiện trong tất cả các loại trí nhớ khác nhau, giữ vai trò chủ yếu trong việc lĩnh hội mọi tri thức và tích lũy kinh nghiệm của loài người. Tùy theo thời gian tồn tại mà có trí nhớ ngắn hạn và trí nhớ dài hạn.

Hồi hải mã, hạch hạnh nhân và vỏ não thùy trán giữa là các cấu trúc viền, đây là đích đến của các hormon steroid tuyến thượng thận. Glucocorticoid có thể trở thành độc tố thần kinh gây phá hủy hồi hải mã và ức chế sự sản sinh tế bào thần kinh khi cơ thể tiếp xúc thường xuyên với các yếu tố stress, lo âu... Chính các tác nhân này dẫn đến việc giải phóng nội tiết tố hướng vỏ thượng thận (CRH: Corticotrophin-releasing hormon), ACTH và cortisol thông qua sự hoạt hoá trục hạ đồi tuyến yên- thượng thận, làm gia tăng nồng độ cortisol trong huyết tương, tình trạng căng thẳng lo âu kéo dài khiến cơ chế điều hòa ngược bị rối loạn. Các thụ thể glucocorticoid ở tế bào ngoại vi giảm và gia tăng các thụ thể này trong não với mật độ cao ở các vùng liên quan đến căng thẳng và lo âu như vùng hạ đồi, hồi hải mã, các tế bào thuộc hệ thống serotonergic và noradrenergic. Do đó mà việc lặp đi lặp lại các yếu tố gây stress thường xuyên khiến các vùng não này bị tổn thương do glucocorticoid. Hệ quả của quá trình này là rối loạn về trí nhớ và chức năng thần kinh nhận thức. Một số nghiên cứu cho thấy ở đối tượng ĐTĐ type 2 có liên quan đến các yếu tố stress kéo dài và góp phần tổn thương hồi hải mã [39], [40].

4.3.3.2. Phân tích liên quan giữa tổn thương vi mạch máu não với các rối loạn lĩnh vực thần kinh nhận thức:

Đặc điểm tổn thương vi mạch máu não ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 thường gặp là: nhồi máu não lỗ khuyết, nhồi máu não chiến lược, nhồi máu não đa ổ, thoái hóa chất trắng và các vi xuất huyết. Tổn thương vi mạch não thường xuất hiện vùng dưới vỏ tập trung ở đồi thị, bao trong và hạch nền. Kết quả nghiên cứu cũng ghi nhận: chức năng điều hành giảm có liên quan đến nhồi máu chiến lược ($p < 0,05$), chức năng ngôn ngữ giảm có mối liên quan với thang điểm Fazekas đánh giá tổn thương thoái hóa chất trắng, ($p < 0,05$). Tư duy trừu tượng giảm có liên quan đến nhồi máu vùng chiến lược và thoái hóa chất trắng qua thang điểm Fazekas, ($p < 0,05$). Chức năng định hướng thời gian, không gian giảm có liên quan đến tổn thương thoái hóa chất trắng qua thang điểm Fazekas, ($p < 0,05$).

Thoái hóa chất trắng có liên quan đến chức năng ngôn ngữ, tư duy trừu tượng và định hướng thời gian không gian, ($p < 0,05$). Đa tổn thương trên CHT sọ não cũng có mối liên quan đến suy giảm các chức năng điều hành, thị giác không gian và định hướng thời gian, không gian với ($p < 0,05$). Trong khi nhồi máu lỗ khuyết không làm ảnh hưởng nhiều các lĩnh vực thần kinh nhận thức, tuy rằng đây là tổn thương chiếm tỷ lệ cao nhất trên CHT sọ não.

Theo Smith E, Egorova và cộng sự (2008) ghi nhận teo não có liên quan đến RLTKNT. Moran (2013) cũng cho kết luận về mối tương quan giữa RLTKNT ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 với tình trạng teo não trên CHT liên quan nhiều đến thoái hóa não hơn là bệnh lý mạch máu [104].

Theo Roberts, R. O., Knopman, D. S và cộng sự (2014), nghiên cứu trên 1437 đối tượng ghi nhận ĐTĐ type 2 có liên quan đến RLTKNT mức độ nhẹ, chức năng điều hành, trí nhớ và ngôn ngữ, liên quan đến tổn thương nhồi máu não dưới vỏ, teo não, thoái hóa chất trắng, giảm thể tích các vùng não. Tác giả còn cho thấy bệnh lý THA cũng ảnh hưởng đến chức năng điều hành thông qua tình trạng tổn thương mạch máu nhỏ và mạch máu lớn [122].

Rusinek và cộng sự (2015) cho thấy khả năng nói lưu loát liên quan đến tình trạng tưới máu chất xám và trí nhớ có liên quan đến tình trạng tưới máu vùng hồi hải mã được đo bằng kỹ thuật IVIM [123]. Những kết quả này chứng minh các mối liên quan giữa cấu trúc và chức năng các vùng trong não và cơ chế mạch máu tham gia rất nhiều vào rối loạn thần kinh nhận thức ở bệnh nhân đái tháo đường. Kỹ thuật CHT tiên tiến như ASL và IVIM đã góp phần vào sự hiểu biết về cơ chế bệnh sinh rối loạn thần kinh nhận thức ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.

Một vài nghiên cứu đã chứng minh ở đối tượng ĐTĐ có sự suy giảm đáng kể mức điểm đánh giá chung qua các thang điểm MMSE hoặc MoCA và giảm các chức năng trong lĩnh vực thần kinh nhận thức như: khả năng điều hành, tốc độ xử lý thông tin, học tập trí nhớ, tập trung chú ý so với nhóm chứng. Suy giảm chức năng điều hành và trí nhớ có liên quan đến giảm mật độ chất xám và chuyển hóa glucose ở vỏ não vùng não trước trán, thái dương [178].

Với việc khảo sát các yếu tố nguy cơ của đối tượng nghiên cứu ảnh hưởng đến rối loạn thần kinh nhận thức, tìm ra các mối liên quan và tương quan giữa các yếu tố nguy cơ này với tổn thương trên CHT sọ não, cũng như tìm ra các mối liên quan giữa tổn thương định khu trên CHT sọ não với các rối loạn lĩnh vực thần kinh nhận thức. Kết quả phân tầng rối loạn chức năng nhận thức này phù hợp với tổn thương teo não và vi mạch máu não trên hình ảnh học CHT sọ não. Tùy vào đặc điểm tổn thương, vị trí tổn thương mà ảnh hưởng đến chức năng thần kinh nhận thức khác nhau. Nếu đối tượng có rối loạn tất cả các lĩnh vực chức năng thần kinh nhận thức thì khả năng bị teo não đặc biệt teo hồi hải mã và thùy thái dương giữa ($p < 0,05$). Nếu đối tượng chỉ bị rối loạn một vài chức năng thần kinh nhận thức như chỉ rối loạn chức năng ngôn ngữ hoặc tư duy trừu tượng thì khả năng có tổn thương thoái hóa chất trắng hoặc nhồi máu vùng chiến lược ($p < 0,05$). Đặc biệt rối loạn chức năng ngôn ngữ chỉ có mối liên quan đến tổn thương thùy thái dương giữa, hồi hải mã và thoái hóa chất trắng (bảng 3.42, 3.43, 3.44).

Kết quả của chúng tôi tương tự với các công bố của các tác giả Sanne M Manschot (2006), Smith E (2008) Yael D. Reijmer và cộng sự (2011), Moran (2013), Roberts (2014), Van Bussel (2018), Sheila. K. Patel và cộng sự (2018).

Kappelle L.J, (2016) và Bisseles G.J (2018) đã đưa ra thuật ngữ bệnh não đái tháo đường để hướng đến các đối tượng đái tháo đường bị rối loạn thần kinh nhận thức nói chung và đái tháo đường type 2 nói riêng. Với các bằng chứng về cơ chế bệnh sinh và hình ảnh học sọ não trên bệnh nhân đái tháo đường type 2 có RLTKNT cũng như bằng chứng trên động vật thí nghiệm đã cho chúng ta thấy đối tượng đái tháo đường type 2 đã có tổn thương não ngay từ khi có biểu hiện RLTKNT nhẹ, hay nói một cách khác tổn thương não đã diễn ra song hành với tiến trình phát triển bệnh lý đái tháo đường. Bệnh não đái tháo đường như một thuật ngữ để chỉ biến chứng RLTKNT ở bệnh nhân đái tháo đường cần được quan tâm tầm soát và chẩn đoán sớm và có kết hoặc theo dõi điều trị sớm nhằm ngăn ngừa tiến triển thành RLTKNT điển hình.

Đây là kết quả nghiên cứu bước đầu, sẽ còn nhiều vấn đề chưa sáng tỏ cần có nhiều nghiên cứu về RLTKNT ở cỡ mẫu lớn hơn, kỹ thuật tiên tiến hơn và ở các giai đoạn như hội chứng chuyển hóa hay tiền đái tháo đường trong tương lai, nhằm mục đích có thể phát hiện sớm các thay đổi chức năng thần kinh nhận thức để có phương pháp điều trị dự phòng hiệu quả hơn.

4.4. PHƯƠNG TRÌNH HỒI QUY ĐA BIẾN DỰ BÁO NGUY CƠ TỔN THƯƠNG NÃO TRÊN BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Ngày nay, với tỷ lệ bệnh nhân đái tháo đường không được chẩn đoán và chẩn đoán muộn ngày một gia tăng thì tỷ lệ bệnh nhân bị biến chứng tim mạch, thần kinh, đột quỵ, suy thận, võng mạc ngày một gia tăng. Cùng với đó việc tầm soát và quản lý tốt biến chứng RLTKNT hay bệnh não đái tháo đường được nhiều tác giả quan tâm.

Căn cứ vào các phân tích liên quan, tương quan về các yếu tố ảnh hưởng đến RLTKNT, chúng tôi sử dụng phương trình hồi quy đa biến, loại bỏ hiện tượng đa cộng tuyến và các yếu tố nhiễu xây dựng được phương trình dự báo như sau:

Phương trình dự báo teo não:

$$Y1 = 2,739 - 0,028x \text{ Tuổi} - 0,026x \text{ MoCA}$$

Với diện tích dưới đường cong AUC ROC đạt 84,07%, điểm cắt -16,43 có độ nhạy Se 83,60% và độ đặc hiệu 74,50% với $p < 0,001$ (Khoảng tin cậy 95%: 77,4%-92,0%) thì đây là phương trình dự báo tốt, chỉ có hai thông tin quan trọng là tuổi và điểm MoCA để có thể dự báo tình trạng teo não với điểm cắt như trình bày trên.

Phương trình dự báo tổn thương não (teo não và vi mạch não):

$$Y2 = 2,575 - 0,025x \text{ Tuổi} + 0,28x \text{ HDL.C} + 0,024x \text{ MoCA}$$

Với diện tích dưới đường cong AUC ROC đạt 74,10%, điểm cắt 4,85 có độ nhạy Se 84,40% và độ đặc hiệu 50,00% với $p < 0,05$ (Khoảng tin cậy 95%: 54,3%-88,0%) thì đây là phương trình dự báo tốt cho tổn thương não bao gồm teo não hoặc vi mạch máu não. Với 3 thông số quan trọng là tuổi, HDL.C và điểm MoCA.

Kết quả này có thể áp dụng tại các địa phương không trang bị máy CHT, để có thể dự báo đánh giá tổn thương não ở bệnh nhân có biểu hiện RLTKNT sau khi tầm soát bằng các thang điểm MMSE hoặc MoCA. Kết hợp với các rối loạn lĩnh vực thần kinh nhận thức có thể dự báo được định khu được tổn thương trên não.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 102 đối tượng đái tháo đường type 2 có RLTKNT chúng tôi đi đến một số kết luận như sau:

1. Đặc điểm một số yếu tố nguy cơ và kiểm soát đái tháo đường ở đối tượng nghiên cứu.

Độ tuổi trung bình là $66,22 \pm 8,47$ năm, trong đó độ tuổi < 65 chiếm tỷ lệ 45,10% và ≥ 65 tuổi chiếm tỷ lệ 54,90% ($p > 0,05$).

Ở đối tượng đái tháo đường type 2, tình trạng RLTKNT nhẹ ở độ tuổi < 65 chiếm tỷ lệ 64,29% cao hơn 1,8 lần ở độ tuổi ≥ 65 tuổi là 31,67%. Tình trạng RLTKNT điển hình ở độ tuổi ≥ 65 chiếm tỷ lệ 68,33% cao hơn gấp 2,16 lần so với độ tuổi < 65 là 31,67 ($p < 0,001$).

Ít hoạt động thể lực có liên quan đến RLTKNT chung chiếm tỷ lệ 62,75%, trong đó nhóm RLTKNT điển hình là 71,67%, RLTKNT nhẹ 50% ($p < 0,05$).

Tỷ lệ béo bụng là 69,61% có sự khác biệt giữa hai giới ($p < 0,05$)

Tỷ lệ đối tượng kiểm soát TG đạt mục tiêu 52,94%, LDL.C đạt mục tiêu là 61,76% ($p > 0,05$) và kiểm soát HDL.C đạt mục tiêu là 52,94% ($p < 0,001$).

Ở nhóm đối tượng < 65 tuổi, kiểm soát HbA1c đạt mục tiêu ($< 7\%$) là 58,70% cao hơn ở nhóm đối tượng ≥ 65 tuổi là 42,86%.

Đặc điểm về các biến chứng: Bệnh võng mạc ĐTĐ 43,14%; bệnh lý TKNB: 16,7%; tăng bề dày lớp nội trung mạc ĐMC (IMT $\geq 0,8$ mm) chiếm tỷ lệ 90,2 % và trong đó có đến 30,4% bị xơ vữa ĐMC (IMT $> 1,2$ mm).

2. Đặc điểm hình ảnh học cộng hưởng từ sọ não và phân tầng các rối loạn thần kinh nhận thức ở đối tượng nghiên cứu.

Hình thái tổn thương CHT sọ não thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 là: tổn thương vi mạch chiếm tỷ lệ cao đến 87,29 %, tỷ lệ teo não là 46,08%, tỷ lệ đa tổn thương (hai hình thái tổn thương vi mạch và teo não) là 40,20%.

Tình trạng teo vỏ đại não chiếm tỷ lệ 43,14%, teo thùy thái dương giữa 43,14% và vùng đỉnh chẩm 42,16% và teo hồi hải mã 37,25%.

Tỷ lệ nhồi máu lỗ khuyết chiếm tỷ lệ cao 82,35% trong đó nhồi máu vùng chiến lược chiếm tỷ lệ khá cao 41,18% thường tập trung thùy trán (21,43%), nhân bèo (26,19%) và đồi thị (27,38%).

Theo phân loại DSM 5, RLTKNT nhẹ chiếm tỷ lệ 41,18% và RLTKNT điển hình là 58,82%.

MoCA có giá trị hơn MMSE trong tầm soát RLTKNT ở đối tượng đái tháo đường type 2 với điểm cắt MoCA là 21 điểm (AUC ROC 92,6%; Se: 92,9%; Sp: 80%, $p < 0,001$) so với MMSE 23 điểm (AUC ROC 75,3%; Se 100%, Sp 38,3%, $p < 0,001$).

Các lĩnh vực chức năng thần kinh nhận thức bị suy giảm chiếm tỷ lệ cao là: chức năng ngôn ngữ (87,25%), học tập trí nhớ (86,27%), tập trung chú ý (77,45%), chức năng điều hành (75,49%), tư duy trừu tượng (59,80%) và thị giác không gian (50,98%). Ngay trong giai đoạn RLTKNT nhẹ đã có suy giảm các lĩnh vực chức năng thần kinh nhận thức như: chức năng ngôn ngữ (76,19%), học tập- trí nhớ (71,43%), tập trung chú ý (61,90%), chức năng điều hành (52,38%).

3. Đánh giá mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ và hình ảnh học cộng hưởng từ sọ não với các mức độ rối loạn chức năng thần kinh nhận thức ở đối tượng đái tháo đường type 2

Liên quan giữa yếu tố nguy cơ với cộng hưởng từ:

Tuổi có liên quan đến tổn thương teo não và vi mạch não. Điểm cắt 61,5 tuổi cho nguy cơ tổn thương não ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 có RLTKNT với Se 77,8%; Sp: 83,30%; (CI 95%: 70,10-94), $p < 0,001$.

Nồng độ glucose máu đói, HbA1c liên quan đến tình trạng teo não ($p < 0,05$). Kiểm soát HbA1c không đạt hiệu quả làm gia tăng tỷ lệ tổn thương teo vỏ đại não, teo thùy thái dương giữa, teo thùy đỉnh-chẩm và hồi hải mã mà không liên quan đến tuổi.

Kiểm soát TG không đạt mục tiêu làm tăng tỷ lệ tổn thương vi mạch não bao gồm thoái hóa não chất trắng, nhồi máu lỗ khuyết và đa tổn thương ở đối tượng ≥ 65 tuổi.

Rối loạn IMT động mạch cảnh trái có liên quan đến tổn thương vi mạch não và rối loạn IMT động mạch cảnh phải có liên quan đến gia tăng tỷ lệ tổn thương teo não.

Liên quan giữa cộng hưởng từ với mức độ rối loạn thần kinh nhận thức:

Tổn thương teo não trên CHT ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 đã xảy ra ngay từ khi bệnh nhân có biểu hiện RLTKNT nhẹ qua các thang điểm GCA, MTA, Koedam, teo hồi hải mã, khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm RLTKNT nhẹ và điển hình, $p < 0,001$.

Tỷ lệ đối tượng nhồi máu lỗ khuyết, nhồi máu vùng chiến lược, thoái hóa chất trắng không có sự khác biệt giữa hai nhóm RLTKNT nhẹ và RLTKNT điển hình, $p > 0,05$.

Tỷ lệ đối tượng có tình trạng đa tổn thương ở nhóm RLTKNT nhẹ chiếm tỷ lệ 26,19% và nhóm có RLTKNT điển hình chiếm tỷ lệ 50%, $p < 0,05$.

Tổn thương teo hồi hải mã, thùy thái dương giữa qua thang điểm (MTA), teo vỏ đại não (GCA), teo não đỉnh- chẩm (Koedam) có liên quan đến các lĩnh vực thần kinh nhận thức như chức năng điều hành, thị giác không gian, tập trung chú ý, học tập trí nhớ, ngôn ngữ, tư duy trừu tượng, định hướng thời gian không gian. Riêng rối loạn chức năng ngôn ngữ, tư duy trừu tượng có liên quan đến tổn thương vi mạch (thoái hóa chất trắng, nhồi máu chiến lược hơn các nhóm lĩnh vực thần kinh nhận thức khác.

MoCA có tương quan với teo não, đa tổn thương và vi mạch não. Điểm cắt MoCA 20 điểm gợi ý tổn thương teo não và vi mạch máu não, $p < 0,001$.

ĐỀ XUẤT VÀ KIẾN NGHỊ

Qua kết quả nghiên cứu đề tài chúng tôi có một số kiến nghị và đề xuất như sau:

1. Nên tầm soát RLTKNT ở tất cả bệnh nhân đái tháo đường type 2 mới phát hiện, đặc biệt ở đối tượng có nhiều YTNC như tuổi cao, tăng triglycerid máu, kiểm soát HbA1c chưa đạt mục tiêu và biến chứng dày IMT hoặc xơ vữa ĐMC.

2. Các yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được như béo phì, lối sống tĩnh tại, kiểm soát glucose và triglycerid máu kém có liên quan đến tình trạng teo não và vi mạch máu não do đó cần khuyến khích bệnh nhân thay đổi lối sống và kiểm soát nồng độ lipid máu cũng như HbA1c.

3. Đề nghị sử dụng MoCA trong đánh giá RLTKNT ở bệnh nhân đái tháo đường.

4. Ngay tại thời điểm RLTKNT nhẹ đã có tổn thương trên não, do đó đề xuất khảo sát cộng hưởng từ sọ não cho các bệnh nhân đái tháo đường type 2 có RLTKNT được tầm soát qua thang điểm MoCA, MMSE hay có than phiền về nhận thức.

5. Ở một số nơi không có trang bị máy CHT thì có thể sử dụng phương trình dự báo nguy cơ tổn thương teo não và vi mạch não:

Phương trình dự báo teo não: $Y1 = 2,739 - 0,028x \text{ Tuổi} - 0,026x \text{ MoCA}$

Phương trình dự báo tổn thương não (teo não và vi mạch não):

$Y2 = 2,575 - 0,025x \text{ Tuổi} + 0,28x \text{ HDL.C} + 0,024x \text{ MoCA}$

CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC LIÊN QUAN

1. Nguyễn Văn Vy Hậu, Nguyễn Hải Thủy, Nguyễn Đình Toàn (2016), “Bệnh não đái tháo đường trong đái tháo đường type 2”, *Tạp Chí Y Dược Học*, Trường Đại Học Y Dược Huế, tập 6 (số 6), tr. 52 – 59.
2. Nguyễn Văn Vy Hậu, Nguyễn Hải Thủy, Hoàng Minh Lợi (2018), Hình ảnh học sọ não ở bệnh nhân đái tháo đường có suy giảm thần kinh nhận thức, *Tạp chí Nội tiết & Đái tháo đường*, số 29, tr. 90-104.
3. Nguyễn Văn Vy Hậu, Nguyễn Hải Thủy, Hoàng Minh Lợi (2018), Mối tương quan giữa suy giảm thần kinh nhận thức với hình ảnh học MRI sọ não trên bệnh nhân đái tháo đường type 2, *Tạp chí Nội tiết & Đái tháo đường*, số 29, tr. 414-426.
4. Nguyễn Văn Vy Hậu, Nguyễn Hải Thủy, Nguyễn Đình Toàn, Hoàng Minh Lợi (2018),” Khảo sát tình trạng rối loạn thần kinh nhận thức ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 qua thang điểm MMSE và MoCA”, *Tạp chí Nội tiết & Đái tháo đường*, số 29, tr. 435-448.
5. Nguyễn Văn Vy Hậu, Nguyễn Hải Thủy, Nguyễn Đình Toàn, Hoàng Minh Lợi (2019), “Vai trò cộng hưởng từ sọ não trong đánh giá suy giảm thần kinh nhận thức ở bệnh nhân đái tháo đường”, *Tạp chí Nội tiết & Đái tháo đường*, số 33, tr. 56-79.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Trần Hữu Dàng, Trần Thừa Nguyên (2016), “Khuyến cáo bệnh đái tháo đường: Dịch tễ, phân loại, chẩn đoán”, *Tạp chí Hội Nội tiết Đái tháo đường Việt Nam*, tr.5-12.
2. Đỗ Văn Dũng (2001), “Căn bản thống kê y học”, Bộ môn thống kê Y học và tin học, Khoa Y tế công cộng, Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.
3. Nguyễn Trọng Hưng (2018), “Hướng dẫn điều trị suy giảm nhận thức của bệnh Alzheimer: thuốc và các can thiệp khác”, *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị sa sút trí tuệ*, Hội bệnh Alzheimer và Rối loạn thần kinh nhận thức Việt Nam.
4. Diệp Trọng Khải (2012), “Đánh giá suy giảm nhận thức và tổn thương não bằng cộng hưởng từ ở người lớn tuổi”, *Luận văn chuyên khoa cấp II*, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.
5. Nguyễn Thy Khuê (2015), Tổng quan về biến chứng đái tháo đường, Y học Thành phố Hồ Chí Minh.
6. Trần Viết Lực (2012), Chẩn đoán và điều trị sa sút trí tuệ, Bệnh viện Lão Khoa Trung Ương.
7. Vũ Anh Nhị, Phạm Thắng và cộng sự (2018), “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị sa sút trí tuệ 2018”, *Hội bệnh Alzheimer và Rối loạn thần kinh nhận thức Việt Nam*.
8. Vũ Anh Nhị (2009), *Sa sút trí tuệ*, Bộ môn Nội Thần Kinh, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh
9. Trần Công Thắng (2015), Cập nhật chẩn đoán điều trị bệnh Alzheimer, *Tạp chí Hội thần kinh học Việt Nam*.
10. Nguyễn Hải Thủy (2009), Bệnh tim mạch trong rối loạn chuyển hóa, Nhà xuất bản Đại Học Huế, tr. 54-67.
11. Nguyễn Hải Thủy (2009), Bệnh tim mạch trong đái tháo đường, Nhà xuất bản Đại Học Huế, tr.29-81
12. Nguyễn Hải Thủy, Trần Hữu Dàng (2013), Tài liệu cập nhật đái tháo đường, tr.115-tr.357.
13. Nguyễn Đình Toàn (2016), “So sánh thang điểm MoCA và MMSE trong tầm soát sa sút trí tuệ ở bệnh nhân đái tháo đường type 2”, *Tạp chí Y Dược Học*, tập 7 (03), trang 35.
14. VnADA (2018), “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị sa sút trí tuệ 2018”, *Hội bệnh Alzheimer và Rối loạn thần kinh nhận thức Việt Nam*.tr 7-64

TIẾNG ANH

15. ADA (2016), “Classification and Diagnosis of Diabetes”, *Diabetes care*, 39 Sup (1): S13-S22.
16. ADA (2016), Cardiovascular Disease and Risk Management”, *Diabetes Care*, 39 Sup (1): S60-S71

17. ADA (2016), "Glycemid Target: Standards of Medical Care in Diabetes- 2016", *Diabetes Care* 2016, Vol 42: S 65-S80.
18. ADA (2019), "Cardiovascular Disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes- 2019", *Diabetes Care* 2019, vol 42: S103-S123.
19. ADA (2019), "Microvascular Complication and Foot care: Standards of Medical Care in Diabetes- 2019", *Diabetes Care* 2019, vol 42: S124- S138.
20. ADA (2019), "Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes- 2019", *Diabetes Care* 2019, Vol 42: S7- S12.
21. ADA (2019), "Glycemid Target: Standards of Medical Care in Diabetes- 2019", *Diabetes Care* 2019, Vol 42: S 61-S70.
22. Albai, O., Frandes, M., Timar, R. et all, (2019), "ct, Volume 15, pp. 167–175.
23. Alzheimer's Disease International (2019), "World Alzheimer Report 2019", Attitudes to dementia, London.
24. Alzheimer's Association (2018), "Alzheimer's Disease Facts and Figures", *Alzheimers Dement*, 14(3): pp.367-429.
25. Audrey M. Tiehuis, MD; Yolanda van der Graaf (2018), "Diabetes Increases Atrophy and Vascular Lesions on Brain MRI in Patients with Symptomatic Arterial" Disease, *Stroke*, vol 39, pp.1600–1603.
26. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. (2007), "Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies", *American Journal of Epidemiology*, 166: pp.367–78.
27. ASH Scotland (2013), Smoking and dementia, Taking action on Smoking and Health.
28. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bievias JL, Evans DA, Bennett DA (2004), "Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and decline in cognitive function", *Arch Neurol*, vol 61, pp. 661-666.
29. Appleton, J. P., Scutt, P., et all (2017), "Hypercholesterolaemia and vascular dementia", *Clinical Science*, 131(14), 1561–1578.
30. Abbott MA, Wells DG, Fallon JR (1999), "The insulin receptor tyrosine kinase substratep58/53and the insulin receptor are components of CNS synapses", *J Neurosci*, 19(17):7300–8. 44
31. Bargmann, C. I., & Marder, E. (2013), "From the connectome to brain function", *Nature Methods*, 10(6), pp. 483–490.
32. Bhavna Sharma, Ahmed H Abdelhafiz (2014), Diabetes and dementia, *GM2*, 44 (9)
33. Belfort-DeAguiar, R., Constable, R. T., & Sherwin, R. S. (2014), "Functional MRI Signal Fluctuations: A Preclinical Biomarker for Cognitive Impairment in Type 2 Diabetes?", *Diabetes*, Vol 63(2), pp. 396–398.
34. Bell, G. A. & Fadool, D. A (2017), "Awake, long- term intranasal insulin treatment does not affect object memory, odor discrimination, or reversal learning in mice", *Physiol. Behav*, 174, pp. 104–113

35. Biessels, Geert Jan, Koffeman, A., & Scheltens, P. (2005), "Diabetes and cognitive impairment", *Journal of Neurology*, 253(4), pp. 477–482.
36. Biessels Geert Jan, Salka Staekenborg, et all (2006), "Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review", *PubMed*, 5(1), pp. 64-74.
37. Biessels, Geert Jan (2013), "Brain MRI Correlates of Cognitive Dysfunction in Type 2 Diabetes: The Needle Recovered From the Haystack?", *Diabetes Care*, 36(12), pp. 3855–3856.
38. Biessels, G. J., & Reijmer, Y. D, (2014), "Brain Changes Underlying Cognitive Dysfunction in Diabetes: What Can We Learn From MRI?" *Diabetes*, 63(7), 2244–2252.
39. Biessels, G. J. & Reagan, L. P (2015), "Hippocampal insulin resistance and cognitive dysfunction", *Nat. Rev. Neurosci*, 16, pp. 660–671.
40. Biessels G.J, Luchsinger JA et all (2015), "Diabetes and the brain", *Humana Press*, New York
41. Biessels G. J., & Despa, F. (2018), "Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications", *Nature Reviews Endocrinology*, 14 (10), pp. 591-604.
42. Collie DA, Sellar RJ, Zeidler M (2001), "MRI of Creutzfeldt-Jakob disease: imaging features and recommended MRI protocol", 56(9), pp. 26-39.
43. Cui Y, Jiao Y, Chen Y-C, et al (2014), "Altered spontaneous brain activity in type 2 diabetes: a resting-state functional MRI study", *Diabetes*, 63, pp. 749– 760.
44. Crane PK, Walker R, Hubbard RA, Li G, Nathan DM, Zheng H, et al (2013), "Glucose levels and risk of dementia". *N Engl J Med*, 369(6):540–8. 17
45. Choi J, Chandrasekaran K, Demarest TG, Kristian T, Xu S, Vijaykumar K, et al (2014), "Brain diabetic neurodegeneration segregates with low intrinsic aerobic capacity", *Ann Clin Transl Neurol*, 1(8), pp.589–604. 37
46. Cholerton, B., Baker, L. D., Montine, T. J., & Craft, S. (2016), "Type 2 Diabetes, Cognition, and Dementia in Older Adults: Toward a Precision Health Approach.", *Diabetes Spectrum*, 29(4), pp. 210–219.
47. David G. Bruce, Genevieve P. Casey et al (2008), "Predictor of Cognitive Decline in Older Individuals with Diabetes", *Diabetes Care*, 31, pp. 2103-2107.
48. De Bresser, J., Tiehuis, A. M., van den Berg, E., Reijmer, Y. D., Jongen, C., Kappelle, L.J. (2010), "Progression of Cerebral Atrophy and White Matter Hyperintensities in Patients with Type 2 Diabetes", *Diabetes Care*, 33(6), pp. 1309–1314.
49. Del Brutto, O. H., Mera, R. M., Zambrano, M., Soriano, F., & Lama, J. (2015), "Global cortical atrophy (GCA) associates with worse performance in the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), A population-based study in community-dwelling elders living in rural Ecuador", *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 60(1), pp. 206–209.

50. De Bruijn, R. F. A. G., Schrijvers, E. M. C., de Groot, K. A., Witteman, J. C. M., Hofman, A., Franco, O. H., ... Ikram, M. A. (2013), "The association between physical activity and dementia in an elderly population: the Rotterdam Study", *European Journal of Epidemiology*, 28(3), pp. 277–283.
51. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA (1999), "Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view", *Trends Neurosci*, 22:39, pp. 1-7.
52. Deirdre M. Carolan Doerflinger (2019), "Mental Status Assessment in older Adults: Montreal CognitiveAssessment: MoCA© Version 8.1," New York University Rory Meyers College of Nursing
53. Edna Soares, Sara Nunes, Flávio Reis (2012), "Diabetic encephalopathy: the role of oxidative stress and inflammation in type 2 diabetes, International Journal of Interferon". *Cytokine and Mediator Research*, volume 4, pp.75-85
54. Esam S. Darwith et all (2018), "Cognitive Impairment in patients with diabetes mellitus on insulinTherapy", *Med J. Cairo Univ.*, Vol 86, No 5, Setember, pp. 2605-2614.
55. Espeland, M. A., Small, D. M., & Stoeckel, L. E. (2018), "Diet, Obesity, and Physical Inactivity, Type 2 Diabetes and Dementia", *Science Direct*, pp.117–141.
56. Fabienne Perren (2017), "Carotid artery stenosis grading and examination of the vulnerable plaque", 3rd Congress of the European Academy of Neurology, *Advanced neurosonology*.
57. Faraco, G., & Iadecola, C. (2013), "Hypertension: A Harbinger of Stroke and Dementia. Hypertension", 62(5), 810–817.
58. Frederik Barkhof, Marieke Hazewinkel et all (2012), "Dementia: role of MRI updated version", *Brain dementia- Neuroradiology*, Radiology Assistant
59. Feinkohl I, Keller M, Robertson CM, et al (2013), "Clinical and subclinical macrovascular disease as predictors of cognitive decline in older patients with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study", *Diabetes Care*, volume 6(9), pp. 2779–2786.
60. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975), "Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician", *J Psychiatr Res*,12, pp. 189-198.
61. Gail Musen, Alan M. Jacobson et all (2012), "Resting-State Brain Functional Connectivity Is Altered in Type 2 Diabetes", *Diabetes*, 61(9), pp.2375-2379.
62. Giacco F., and Brownlee Michael (2010), "The role HRE of genes required for neovascularisation", *Oxidative Stress and Diabetic Complications, Circulation Research*, vol 107, pp. 1058-1070.
63. Gomez-Pinilla Fernando (2012), "How does the brain use food as energy?", *BrainFacts/ SfN*
64. Gregg EW, Brown AM (2003), "Cognitive and physical disabilities and aging-related complications of diabetes", *Clin Diabetes*, 21, pp. 113-118.

65. Hassing LB, Grant MD, Hofer SM, Pedersen NL, Nilsson SE, Berg S, et al (2004), "Type 2 diabetes mellitus contributes to cognitive decline in old age: a longitudinal population-based study", *Diabetes*, 10(4): pp. 599–607.
66. Henry JD, Crawford JR. (2005), "The short-form version of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS-21): construct validity and normative data in a large non-clinical sample", *Br J Clin Psychol*; 44(Pt 2):227-39.
67. Hirabayashi, N., Hata, J., Ohara, T., Mukai, N., et al (2016), "Association Between Diabetes and Hippocampal Atrophy in Elderly Japanese: The Hisayama Study", *Diabetes Care*, 39(9), pp. 1543–1549.
68. Hoogendijk, E.O, Deeg, D.J.H., et all (2016), The Longitudinal Aging Study Amsterdam cohort update 2016 and major findings, *European Journal of Epidemiology*, 31(9), pp. 927–945
69. Hsu, C.-C., Wahlqvist, M. L., Lee, M.-S., & Tsai, H.-N. (2011), "Incidence of Dementia is Increased in Type 2 Diabetes and Reduced by the Use of Sulfonylureas and Metformin", *Journal of Alzheimer's Disease*, 24(3), pp. 485–493.
70. IDF (2006), "Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia", *Report of a WHO/ IDR consultation*, pp. 29-35.
71. IDF (2006), "The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic syndrome", *Report of a IDF consultation*, pp. 10-11.
72. IDF (2019), IDF Diabetes Atlas, Ninth edition 2019.
73. Inzitari D, Simoni M, Pracucci G, Poggesi A et all (2007), "Risk of rapid global functional decline in elderly patients with severe cerebral age-related white matter changes: the LADIS study", *Arch Intern Med*, 167(1), pp. 8- 81.
74. Inzitari D, Pracucci G, Poggesi A, Carlucci G (2009), "Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three years follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort, LADIS Study Group", *BMJ*, 6, pp: 339- 2477.
75. Infante-Garcia, C., & Garcia-Alloza, M. (2019), "Review of the Effect of Natural Compounds and Extracts on Neurodegeneration in Animal Models of Diabetes Mellitus", *International Journal of Molecular Sciences*, 20(10), 2533.
76. Jansen, J. F. A., van Bussel, F. C. G., et al (2016), "Cerebral blood flow, blood supply, and cognition in Type 2 Diabetes Mellitus", *Scientific Reports*, 6(1).
77. Joseph F. Polak, MD, MPH, Michael J. Pencina, PhD, Allison Meisner, et all (2010), "Associations of Carotid Artery Intima-Media Thickness (IMT) With Risk Factors and Prevalent Cardiovascular Disease", *J. Ultrasound Med*, PMC, 29 (12), pp. 1759-1768
78. Kang E.G, S.J. Jeon et all (2010), "Diffusion MR Imaging of Hypoglycemic Encephalopathy", *AJNR Am J Neuroradiol*, 31:5, pp. 59– 64
79. Kappelle L.J., (2016), "Diabetic encephalopathy: a cerebrovascular disorder? Journal Sanne Manschot, ISBN-10: 90-393-4204-0, pp.1-149.

80. Kawamura Takahiko (2015), Curious relationship between cognitive impairment and diabetic retinopathy, *J Diabetes Investig*, 6 (1), pp. 21-23.
81. King, P., Peacock, I., & Donnelly, R. (1999), "The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes", *British journal of clinical pharmacology*, 48(5), pp. 643–648.
82. Koedam EL, Lehmann M (2011), "Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale", *Eur Radiol*, 21(12), pp. 2618-25.
83. Killiany RJ, Gomez-Isla T, Moss M, Kikinis R, et al (2000), Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease, *PubMed*, 47 (4), 430-9.
84. Kaneto et al (2017), "The Presence of Dementia as one of Diabetic Complications: Hyperglycemia and Glycemic Fluctuation are Associated with the Development of Dementia", *Journal Alzheimers Dis Parkinsonism*, 7:1
85. Kivimäki, M., Singh-Manoux, A., Pentti, J., Sabia, S., Nyberg, S. T., Alfredsson, L., ... Jokela, M. (2019), "Physical inactivity, cardiometabolic disease, and risk of dementia: an individual-participant meta-analysis", *BMJ*, 11495.
86. Kodl, C. T., & Seaquist, E. R. (2008), "Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus", *Endocrine Reviews*, 29(4), PP. 494–511
87. Last, D., Alsop, D. C., Abduljalil, A. M., Marquis, R. P., et al. (2007), "Global and Regional Effects of Type 2 Diabetes on Brain Tissue Volumes and Cerebral Vasoreactivity", *Diabetes Care*, 30(5), pp. 1193–1199.
88. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, Lazar RM, Gerstein HC, Murray AM, et al (2011), "Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open label substudy", *Lancet Neurol*; 10(11):969–77. 33
89. Lawton, M.P., and Brody, E.M (1969), "Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living", *Gerontologist*, vol (9), pp.179-186.
90. Lehmann M, Koedam EL, Barnes J, Bartlett JW, Ryan NS, et al (2011), "Posterior cerebral atrophy in the absence of medial temporal lobe atrophy in pathologically confirmed Alzheimer's disease", *Source Dementia Research Centre, UCL Institute of Neurology*, Queen Square, London, UK.
91. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, et al (2006), "Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS)", *Stroke*, 37, pp. 87–92
92. Macpherson, H., Formica, M., Harris, E., & Daly, R. M. (2017), "Brain functional alterations in Type 2 Diabetes – A systematic review of fMRI studies", *Frontiers in Neuroendocrinology*, Vol 47, pp. 34–46.

93. Manuel Rodriguez-Perdigon (2016), "Lipoic acid improves neuronal insulin signalling and rescues cognitive function regulating VGlut1 expression in high-fat-fed rats: Implications for Alzheimer's disease", *Biochimica et Biophysica Acta, Elsevier*, Volume 1862, Issue 4, pp. 511-517.
94. María Muriach, Miguel Flores-Bellver et al (2014), "Diabetes and the Brain: Oxidative Stress, Inflammation, and Autophagy", *Hindawi Publishing Corporation Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Volume 2014, Article ID 102158.
95. Marie Boltz, PhD (2007), The Lawton Instrumental Activities of Daily Living (IADL) Scale, Try this: Best Practices in Nursing Care to Older Adults, The Hartford Institute for Geriatric Nursing, New York University, *Mainehealth*, Issue Number 23.
96. Mark A. Espleman, PhD, R. Nick Bryan, MD. PhD, et al (2013), "Influence of Type 2 Diabetes on Brain Volumes and Changes in Brain Volumes, Results from the Women's Health Initiative Magnetic Resonance Imaging Studies", *Diabetes Care*, Vol 36. pp. 90–97.
97. Matthew Baumgart et al (2015), "Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective", *Alzheimer's & Dementia*.
98. Marks, D. R., Tucker, K., Cavallin, et al (2009), "Awake intranasal insulin delivery modifies protein complexes and alters memory, anxiety, and olfactory behaviors," *J. Neurosci*, Vol 29, pp. 6734–6751 88
99. Masayuki Yagi, Yoshikazu Yonei (2019), "Glycative stress and anti-aging: 12. Glycative stress and dementia", *Glycative Stress Research*; 6 (2): 087- 092
100. Mayor, S. (2016), "Orthostatic hypotension linked to risk of dementia, finds study", *BMJ*, i5490.
101. Miles. W.R (1992), Psychologic test applied to diabetic patients, *Achives of Internal Medicine*, Vol 30 (12), 767
102. Moonga, I., Niccolini, F., Wilson, H., Pagano, G., & Politis, M. (2017). "Hypertension is associated with worse cognitive function and hippocampal hypometabolism in Alzheimer's disease", *European Journal of Neurology*, 24(9), 1173–1182.
103. Montgomery William et al (2018), "Epidemiology, associated burden, and current clinical practice for the diagnosis and management of Alzheimer's disease in Japan", *Clinico Economics and Outcomes Research*, vol 10, pp.13–28
104. Moran, C., Phan, T. G., Chen, J., et al (2013), "Brain Atrophy in Type 2 Diabetes: Regional distribution and influence on cognition", *Diabetes Care*, 36(12), pp. 4036–4042.
105. Mori, Y., Futamura, A., Murakami, H., Kohashi, K., Hirano, T., & Kawamura, M. (2014), "Increased detection of mild cognitive impairment with type 2 diabetes mellitus using the Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment: A pilot study", *Neurology and Clinical Neuroscience*, 3(3), pp. 89–93.

106. Mousiolis A., Kazakos K., et al (2016), "Investigational study of the impact of diabetes on cognitive function", Poster presented at ECE 2016.
107. Michael Cobble MD, Bradley Bale MD (2010), *Carotid intima- Media Thickness: Knowledge and Application to everyday Practice*, Postgraduate Medicine, Volume 112, Issue, ISSN 0032- 5481
108. Novak, V., Milberg, W., Hao, Y., Munshi, M., et al, (2013), "Enhancement of Vasoreactivity and Cognition by Intranasal Insulin in Type 2 Diabetes", *Diabetes Care*, 37(3), pp. 751–759
109. Okamura, H., Ishii, S., Ishii, T., & Eboshida, A. (2013), "Prevalence of Dementia in Japan: A Systematic Review", *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 36(1-2), 111–118.
110. Ott, A., Stolk, R. P., van Harskamp, F., Pols, H. A. P., Hofman, A., & Breteler, M. M. B. (1999), "Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study", *Neurology*, 53(9), pp. 1937–1937.
111. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. "Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study", *Neurology*. 1999;53(9):1937–42. 14
112. Patel, S. K., Restrepo, C., Werden, E., et al (2017), "Does left ventricular hypertrophy affect cognition and brain structural integrity in type 2 diabetes? Study design and rationale of the Diabetes and Dementia (D2) study", *BMC Endocrine Disorders*, 17:24.
113. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ (2002), "Type 2 diabetes, APOE gene and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study", *Diabetes*, vol 51, pp. 1256-1262.
114. Perrotta, M., Lembo, G., & Carnevale, D. (2016), "Hypertension and Dementia: Epidemiological and Experimental Evidence Revealing a Detrimental Relationship", *International Journal of Molecular Sciences*, 17(3), 347
115. Potuma RB, Gagnon JF, Pelletier A, Montplaisir J. (2013), "Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies", *Mov Disord*; Vol 28, pp. 597-604.
116. Pruzin, J. J., Nelson, P. T., Abner, E. L., & Arvanitakis, Z. (2018), "Relationship of Type 2 Diabetes to Human Brain Pathology", *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 44(4), pp. 347–36
117. Rawlings AM, Juraschek SP, Heiss G, et al (2018), "Association of orthostatic hypotension with incident dementia, stroke, and cognitive decline", *Neurology Epub*, vol 51, pp. 1256-1262.
118. Relhan, N., & Flynn, H. W. (2017), "The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study historical review and relevance to today's management of diabetic macular edema", *Current Opinion in Ophthalmology*, 28(3), pp. 205–212.

119. Regier, D. A., Kuhl, E. A., & Kupfer, D. J. (2013). The DSM-5: Classification and criteria changes, *World Psychiatry*, 12(2), pp. 92–98.
120. Rhee, S. Y. (2017), “Hypoglycemia and Dementia”, *Endocrinology and Metabolism*, 32(2), 195.
121. Riederer, P., Bartl, J., Laux, G., & Grünblatt, E. (2010), “Diabetes Type II: A Risk Factor for Depression–Parkinson–Alzheimer”? *Neurotoxicity Research*, 19(2), pp.253–265.
122. Roberts, R. O., Knopman, D. S., Przybelski, S. A., Mielke, M. M., Kantarci, K., Preboske, G. M., ... Jack, C. R. (2014), Association of type 2 diabetes with brain atrophy and cognitive impairment, *Neurology*, 82(13), pp. 1132–1141.
123. Rusinek, H., et al, (2014), “Cerebral Perfusion in Insulin Resistance and Type 2 Diabetes”, *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, Vol 35(1), pp. 95–102.
124. Rizzi, L., Rosset, I., & Roriz-Cruz, M. (2014), Global Epidemiology of Dementia: Alzheimer’s and Vascular Types, *BioMed Research International*, 2014, 1–8.
125. Roxana ount, Serban Balanescu et al (2012), “Imaging Atherosclerosis by Carotid Intima-media Thickness in vivo: How to, Where and in Whom?”, *PMC*, Vol 7 (2), pp. 153-162
126. Ryan, J. P., Fine, D. F., & Rosano, C. (2014), “Type 2 Diabetes and Cognitive Impairment”, *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 27(1), pp. 47–55.
127. Sang Mo Hong, Kyungdo, Cheol Young Park (2019), 559-P: “The Triglyceride Glucose Index (TyG Index), Surrogate Marker of Insulin Resistance and Dementia: Population-Based Study”, *Diabetes*, American Diabetes Association, 68, Supplement 1.
128. Suemoto, C. K., Grinberg, L. T., et al, (2010), “Carotid artery atherosclerosis is associated with Alzheimer disease and vascular dementia: A postmortem study”, *Alzheimer’s & Dementia*, 6(4), S466–S467.
129. Schmidt, R., Launer, L. J., Nilsson, L.-G et al (2004), “Magnetic Resonance Imaging of the Brain in Diabetes: The Cardiovascular Determinants of Dementia (CASCADE) Study”, *Diabetes*, 53(3), pp. 687–692.
130. Sara Nunes, Edna Soares, Frederico Pereira, Flávio Reis (2012), “The role of inflammation in diabetic cardiomyopathy, International Journal of Interferon”, *Cytokine and Mediator Research*, vol 4, pp. 59–73.
131. Sara Nunes, Edna Soares, Frederico Pereira, Flávio Reis (2012), “Diabetic encephalopathy: the role of oxidative stress and inflammation in type 2 diabetes, International Journal of Interferon”, *Cytokine and Mediator Research*, vol 4, pp. 75-85.
132. Sanne M. Manschot,1 Augustina M.A. Brands, et al (2006), “Brain Magnetic Resonance Imaging Correlates of Impaired Cognition in Patients with type 2 diabetes”, *Diabetes*, 55, pp. 1106-1113.
133. Sinclair AJ, Girling AJ, Bayer AJ (2000), “Cognitive dysfunction in older subjects with diabetes mellitus: impact on diabetes self management and use of care service”, All Wales Research into Elderly (AWARE) Study. *Diabetes Res Clin Pract*, vol 50, pp. 203-212.

134. Smith, E. E., Egorova, S., Blacker, D., Killiany, R. J., Muzikansky, A., Dickerson, B. C., Guttmann, C. R. G. (2008), "Magnetic Resonance Imaging White Matter Hyperintensities and Brain Volume in the Prediction of Mild Cognitive Impairment and Dementia", *Archives of Neurology*, 65(1).
135. Schmidt, R., Launer, L. J., Nilsson, L.-G., Pajak, A., Sans, S., Berger, K., ... Hofman, A. (2004), "Magnetic Resonance Imaging of the Brain in Diabetes: The Cardiovascular Determinants of Dementia (CASCADE) Study", *Diabetes*, 53(3), 687–692.
136. Schnaider BM, Goldbourt U, Silverman JM, NoyS, Schmeidler J, Ravona-Springer R, et al (2010), "Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later", *Neurology*, 63(10):1902–7. 22
137. Shaji, K. S., Sivakumar, P. T., Rao et al (2018), "Clinical Practice Guidelines for Management of Dementia", *Indian journal of psychiatry*, 60 (Suppl 3), S312–S328.
138. Sheila K. Patel et al (2018), "Cerebral atrophy in patients with type 2 diabetes and left ventricular hypertrophy: preliminary data from the Diabetes and Dementia (D2) study", *BMC Endocrine Disorders*, pp. 17:24
139. Shubei Ma, MD; Jianyi Wang, MD; Yanling Wang et al (2018), Diabetes Mellitus Impairs White Matter Repair and Long-Term Functional Deficits After Cerebral Ischemia, *STROKEAHA*.118.021452.
140. Stoeckel LE, Arvanitakis Z et al (2016), "Complex mechanisms linking neurocognitive dysfunction to insulin resistance and other metabolic dysfunction, Version 2", *F1000Res*; 5:353.
141. Spinelli, M., Fusco, S., & Grassi, C. (2019), "Brain Insulin Resistance and Hippocampal Plasticity: Mechanisms and Biomarkers of Cognitive Decline", *Frontiers in Neuroscience*, 13.
142. Stein J. H., Korcarz C. E., Hurst R. T., 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", *Echocardiogr*, vol 21, pp.93–111.
143. Sporns, O. (2014), "The Human Connectome", *Diffusion MRI*, pp. 401–428.
144. The Commit research group (1995), "Community Intervention Trial for Smoking Cessation (COMMIT): I Cohort Results from a Four-Year Community Intervention", *American Journal of Public Health*, 85(2), pp 183-92.
145. Thomas Svensson et al (2019), "The association between midlife serum high-density lipoprotein and mild cognitive impairment and dementia after 19 years of follow-up", *Translation Psychiatry*, 9:26
146. Tombaugh, T. N., & McIntyre, N. J. (1992), The Mini-Mental State Examination: A Comprehensive Review, *Journal of the American Geriatrics Society*, 40(9), pp. 922–935.

147. Umegaki Hiroyuki (2009), "Pathophysiology of cognitive dysfunction in older people with type 2 diabetes: vascular changes or neurodegeneration?", *Age and Ageing*, 39(1), pp. 8–10.
148. Umegaki Hiroyuki (2014), "Type 2 diabetes as a risk factor for cognitive impairment: current insights", *Clinical Interventions in Aging*, 1011.
149. Van Bussel, F. (2016), "Advanced MRI in diabetes: cerebral biomarkers of cognitive decrements", *Maastricht: Maastricht University*.
150. Van Bussel, F. C. G., Backes, W. H., Hofman, P. A. M., Jansen, J. F. A., et al (2017), "Cerebral Pathology and Cognition in Diabetes: The Merits of Multiparametric Neuroimaging", *Frontiers in Neuroscience*, 11
151. Van Harten, B., de Leeuw, F.-E., Weinstein, H. C., Scheltens, P., & Biessels, G. J. (2006). "Brain Imaging in Patients with Diabetes: A systematic review" *Diabetes Care*, 29(11), pp. 2539–2548
152. Van Harten, B., Oosterman, J., Muslimovic, D., van Loon, B.-J. P., Scheltens, P., & Weinstein, H. C. (2007), "Cognitive impairment and MRI correlates in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus". *Age and Ageing*, Vol 36(2), pp. 164–170.
153. Van den Berg, E., Reijmer, Y. D., de Bresser, J., Kessels, R. P. C., Kappelle, L. J., & Biessels, G. J. (2009), "A 4 years follow-up study of cognitive functioning in patients with type 2 diabetes mellitus", *Diabetologia*, 53(1), pp. 58–65.
154. Vieira MN, et al (2018), "Connecting Alzheimer's disease to diabetes: underlying mechanisms and potential therapeutic targets". *Neuropharmacology*, pp. 136:160.
155. Waldstein Shari R. (2003), Peripheral Arterial Disease and Cognitive Function, *Psychosomatic Medicine*, 65, pp. 757-763
156. Ward, R., Li, W., Abdul, Y., Jackson, L. et al (2019), "NLRP3 Inflammasome Inhibition with MCC950 Improves Diabetes-Mediated Cognitive Impairment and Vasoneuronal Remodeling After Ischemia", *Pharmacological Research*, volume 142, pp. 237-250.
157. Wendell, C. R., Waldstein, S. R., Ferrucci, L., O'Brien, R. J., Strait, J. B., & Zonderman, A. B., (2012), "Carotid Atherosclerosis and Prospective Risk of Dementia", *Stroke*, 43(12), pp. 3319–3324.
158. William Bryan, Giuseppe Mannica (2018), "ESC/ESH Guideline for management of arterial hypertension", *European Heart Journal*, 00, pp. 01-98.
159. Whitmer RA (2007) "Type 2 diabetes and risk of cognitive impairment and dementia". *Curr Neurol Neurosci Rep*, Vol7(5): pp.373–80. 18
160. Whitmer RA (2007), "The epidemiology of adiposity and dementia", *Curr Alzheimer Res*; 4(2):117–22. 20
161. WHO Expert Consultation. (2004), "Appropriate body mass index for Asian populations and its implication for policy and intervention strategies" *Lancet*. 363: pp.157-163

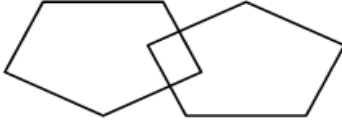
162. WHO (2017), Global action plan on the public health response to dementia 2017-2025
163. WHO (2019), Dementia, WHO guideline. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
164. WHO (2019), Risk reduction of cognitive decline and dementia, *WHO guideline*.
165. Xia W, Wang S, Sun Z, et al (2013), “Altered baseline brain activity in type 2 diabetes: A resting-state fMRI study”, *Psychoneuroendocrinology*; 38, pp. 2493–2501.
166. Xu, W., Qiu, C., Gatz, M., Pedersen, N. L., Johansson, B., & Fratiglioni, L. (2008), “Mid- and Late-Life Diabetes in Relation to the Risk of Dementia: A Population-Based Twin Study”, *Diabetes*, 58(1), pp. 71–77.
167. Xu W, Caracciolo B, Wang HX, Winblad B, Backman L, Qiu C, et al (2010), “Accelerated progression from mild cognitive impairment to dementia in people with diabetes”, *Diabetes*, 59(11):2928–35. 23
168. Yael D. Reijmer, Esther van den Berg et al (2010), “Cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes”, *Diabetes Metabolism Research and Reviews*, 26, pp. 507-519.
169. Yael D. Reijmer, Esther van den Berg et al (2011), “Accelerated cognitive decline in patients with type 2 diabetes: MRI correlates and risk factors”, *Diabetes Metabolism Research and Reviews*, 27, pp.195-202.
170. Yadong Zhai; Xiangbao Meng; Tianyuan Ye; Weijie Xie; Guibo Sun, et al (2018), “Inhibiting the NLRP3 Inflammasome Activation with MCC950 Ameliorates Diabetic Encephalopathy in db/db Mice”, *Molecules*, 23, Number 3, pp. 522-522
171. Yaffe, K. (2013), “Association Between and Dementia in a Biracial Cohort of Older Adults with Diabetes Mellitus”. *JAMA Internal Medicine*, 173(14), 1300.
172. Yang, K., Chen, Z., Gao, J., Shi, W., Li, L., Jiang, S., ... Wu, L. (2017), “The Key Roles of GSK-3 β in Regulating Mitochondrial Activity”, *Cellular Physiology and Biochemistry*, 44(4), 1445–1459.
173. Yan, J., Liu, X.-H., Han, M.-Z., Wang, Y.-M., Sun, X.-L., Yu, N., ... Chen, Z.-Y. (2015), “Blockage of GSK3 β -mediated Drp1 phosphorylation provides neuroprotection in neuronal and mouse models of Alzheimer’s disease”, *Neurobiology of Aging*, 36(1), 211–227.
174. Zhang, Y., Zhang, X., Zhang, J., Liu, C., Yuan, Q., Yin, X., ... Wang, J. (2014), “Gray matter volume abnormalities in type 2 diabetes mellitus with and without mild cognitive impairment”, *Neuroscience Letters*, 562, pp. 1–6.
175. Zhang, H., Hao, Y., Manor, B., Novak, P., Milberg, W., Zhang, J., ... Novak, V. (2014), “Intranasal Insulin Enhanced Resting-State Functional Connectivity of Hippocampal Regions in Type 2 Diabetes”, *Diabetes*, 64(3), 1025–1034.
176. Ziad Nasreddine (2010), Thang đánh giá nhận thức MoTREAL (MoCA), Motreal Cognitive Assessement, MoCA Version 7,1- Vietnamese, August 18,2010, www.mocatest.org

177. Zilliox, L. A., Chadrasekaran, K., Kwan, J. Y., & Russell, J. W. (2016), "Diabetes and Cognitive Impairment", *Current Diabetes Reports*, 16(9). 38
178. Zilliox, L. A., Chadrasekaran, K., Kwan, J. Y., & Russell, J. W. (2016). Diabetes and Cognitive Impairment, *Current Diabetes Reports*, 16(9).
179. ZhaoW, Chen H, Xu H, Moore E, Meiri N, Quon M.J, et al (1999), "Brain insulin receptors and spatial memory, Correlated changes in gene expression, tyrosine phosphorylation, and signaling molecules in the hippocampus of water maze trained rats", *J Biol Chem*; 274(49):34 pp. 893–902. 46
180. Zubin Punthakee, Mark D. Sullivan, et al (2012), "Poor Cognitive Function and Risk of Severe Hypoglycemia in type 2 diabetes", *Diabetes Care*, 35, pp. 787-793.

PHỤ LỤC

THANG ĐIỂM MMSE

Thang đánh giá trạng thái tâm thần tối thiểu của Folstein (Mini-Mental State Examination: MMSE) [62], [137]

Chức năng	Y lệnh	Tính điểm	
13. Định hướng thời gian	Hôm nay là thứ mấy? Hôm nay ngày bao nhiêu? Tháng này là tháng mấy? Mùa này là mùa gì? Năm nay là năm gì?	Mỗi phần một điểm	5
14. Định hướng không gian	Nước mình tên gì? Tỉnh/ thành phố này tên gì? Quận/ huyện này tên gì? Xã phường này tên gì?/ Bệnh viện này tên gì? Thôn này tên gì?/ Tầng này là tầng mấy?	Mỗi phần một điểm	5
15. Ghi nhớ 3 đồ vật	Tôi sẽ đọc ba từ, sau khi đọc xong đề nghị ông/ bà nhắc lại. Ông/ bà phải nhớ thật kỹ vì lát nữa tôi sẽ hỏi lại. Đọc chậm rãi ba từ, giữa mỗi từ nghỉ khoảng một giây: <i>bóng bàn, ô tô, trường học</i>	Mỗi vật một điểm	3
16. Chú ý và tính toán	Làm phép tính 100 trừ đi 7 cho đến khi báo ngừng, đếm năm lần: $100-7 = 93$ $93-7 = 86$ $86-7 = 79$ $79-7 = 72$ $72-7 = 65$	Mỗi lần trừ đúng được một điểm	5
17. Nhớ lại 3 đồ vật	Bệnh nhân nhớ lại 3 đồ vật ở phần khám trước: <i>bóng bàn, ô tô, trường học</i>	Mỗi đồ vật nhớ đúng được một điểm	3
18. Gọi tên đồ vật	Chỉ cái đồng hồ hay cây viết chì và hỏi bệnh nhân là cái gì	Mỗi câu trả lời đúng được một điểm	2
19. Nhắc lại câu	Bảo bệnh nhân nói: “ <i>không nếu và hoặc nhưng</i> ”	Được một điểm nếu nói đúng ngay lần đầu tiên	1
20. Mệnh lệnh lời nói	Đưa một tờ giấy cho bệnh nhân và nói: <i>Hãy cầm lấy tờ giấy này với bàn tay phải, gấp đôi nó lại và đặt lên sàn nhà</i> .	Một điểm cho mỗi hành động đúng	3
21. Mệnh lệnh viết	Hãy đọc những từ ghi trong tờ giấy này và thực hiện theo yêu cầu ghi trong đó. Đưa bệnh nhân một tờ giấy có in chữ: “ <i>Hãy nhắm mắt lại</i> ”	Một điểm nếu bệnh nhân nhắm mắt	1
22. Viết	Đưa bệnh nhân một tờ giấy và cây bút chì rồi nói: “ <i>Ông/ bà hãy viết bất kỳ một câu vào dưới dòng này</i> ”	Một điểm nếu câu có đủ chủ ngữ, động từ và có ý nghĩa	1
23. Vẽ lại hình	Cho bệnh nhân xem hình vẽ bên dưới, và bảo bệnh nhân vẽ hai hình ngũ giác giao nhau sang bên cạnh: 	Một điểm nếu có 10 góc và hai đường giao nhau	1
24. TỔNG		30	

* **Cấu trúc thang:** Thang điểm MMSE được xây dựng nhằm đánh giá chức năng chú ý, định hướng, trí nhớ... được cấu trúc bởi bộ câu hỏi ngôn ngữ, số và hình ảnh, gồm ba phần:

- Phần 1 (định hướng, trí nhớ, chú ý): định hướng không gian, thời gian có 10 câu hỏi. Trí nhớ tức thì, nhắc lại ba từ được nghe. Chú ý và khả năng tính nhẩm: 100 – 7, làm năm lần. Trí nhớ gần, nhắc lại ba từ mà bệnh nhân đã nghe khi kiểm tra trí nhớ tức thì (sau ít nhất ba phút).

- Phần 2 (khả năng ngôn ngữ) có tám câu hỏi: hai câu hỏi về gọi tên đồ vật; một câu hỏi yêu cầu nhắc lại một câu; một câu hỏi gồm ba yêu cầu: cầm tờ giấy, gấp và đặt xuống sàn (hiểu ngôn ngữ nói); một câu yêu cầu bệnh nhân đọc và làm theo nội dung trong tờ giấy (hiểu ngôn ngữ đọc); một câu yêu cầu bệnh nhân viết một câu hoàn chỉnh (khả năng ngôn ngữ viết).

- Phần 3: yêu cầu sao lại hình vẽ.

* **Cách tiến hành và đánh giá kết quả:**

Trắc nghiệm được làm tại khoa lâm sàng, phòng khám, điều kiện làm trắc nghiệm không yêu cầu quá cao. Có 30 câu hỏi và yêu cầu. Mỗi câu hỏi và yêu cầu làm đúng được 1 điểm. Tổng số điểm tối đa của thang là 30 điểm.

Đánh giá kết quả kiểm tra MMSE:

Điểm số MMSE	Đánh giá
≥ 24	Bình thường
$20 \leq 23$	Suy giảm TKNT nhẹ
$14 \leq 19$	Suy giảm TKNT vừa
< 14	Suy giảm TKNT nặng

THANG ĐÁNH GIÁ NHẬN THỨC MONTREAL (MONTREAL COGNITIVE ASSESSEMENT)

*Thang đánh giá nhận thức Montreal (Montreal Cognitive Assessment) (Phiên bản
Tiếng Việt Verion 7,1) [167]*

THANG ĐÁNH GIÁ NHẬN THỨC MONTREAL(MOCA)

TÊN NGƯỜI BỆNH:

Trình độ học vấn:

Ngày sinh:

Giới tính: Ngày khám:

Nối theo mẫu []	Vẽ lại hình khối vuông []	Vẽ ĐỒNG HỒ (chỉ mười một giờ mười phút) (3 điểm) [] [] [] Vòng tròn Các số Các kim ----/5	ĐIỂM				
GỌI TÊN CON VẬT [] [] [] ----/3							
TRÌNH NHỚ Đọc danh sách từ, bệnh nhân nhắc lại. Làm hai lần, kể cả khi lần thứ nhất làm đúng. Yêu cầu nhắc lại sau 5 phút	VỀ MẶT Lần 1 Lần 2	VAI NHUNG	NHA THỜ	HOA CUC	MÀU ĐỎ	ĐIỂM	
SỰ CHÚ Ý Đọc các số (1số/giây)	Bệnh nhân nhắc lại theo chiều xuôi [] 2 1 8 5 4 Bệnh nhân nhắc lại theo chiều ngược [] 7 4 2					/2	
Đọc danh sách các chữ cái. Bệnh nhân gõ tay xuống bàn mỗi khi có chữ A. Không cho điểm nếu ≥ 2 lỗi [] E B A C M N A A I K L B A E A K D E A A A I A M O E A A B							/1
100 trừ 7 liên tiếp [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 (4 hoặc 5 lần làm đúng: 3 điểm, 2 hoặc 3 lần làm đúng: 2 điểm, 1 lần làm đúng: 1 điểm, 0 lần đúng: 0 điểm)							/ 3
NGÔN NGỮ Nhắc lại: Tôi chỉ biết rằng Nam là người cần được giúp đỡ hôm nay [] Con mèo hay trốn dưới bàn khi con chó ở trong phòng []							/2
Sự lưu loát: Kể các từ bắt đầu bằng chữ L trong vòng một phút [] Bình thường ≥ 11 từ)							___/1
TƯ DUY TRỪU TƯỢNG Giống nhau giữa quả chuối - quả cam= hoa quả [] tàu hỏa - xe đạp [] đồng hồ - thước kẻ							___/2
NHỚ LẠI CÔ TRI HOẢN Phải nhắc lại các từ KHÔNG GỌI Ý [] [] [] [] [] []							___/5
Sự lựa chọn Gợi ý về loại Gợi ý nhiều lựa chọn							Chi cho điểm các từ không gợi ý
ĐỊNH HƯỚNG [] Ngày [] Tháng [] Năm [] Thứ [] Địa điểm [] Thành phố							___/6
www.mocatest.org Bình thường: ≥26/30							TỔNG: Thêm điểm nếu học < 12 năm ___/30

Người làm test: _____

*** Cấu trúc thang và đánh giá:**

Thang có các phần đánh giá chi tiết tốc độ xử lý thông tin, khả năng điều hành, trí nhớ, trí nhớ trì hoãn, ngôn ngữ, tư duy trừu tượng, sự định hướng.

Thời gian để thực hiện đề án MoCA này khoảng 10 phút.

Cộng thêm 1 điểm cho các đối tượng có trình độ học vấn dưới 12 năm.

Tổng số điểm có thể là 30 điểm, số điểm ≥ 26 được xem là bình thường và MoCA < 26 được xem là bất thường (Sp $\geq 94\%$, Se $\leq 60\%$) [7], [178], [176].

*** Cách thực hiện và hướng dẫn ghi điểm:**

- Vẽ các đường nối theo thứ tự xen kẽ:

Cách thực hiện: Người khám hướng dẫn bệnh nhân: “*Hãy nối một đường từ một điểm đến một đường thẳng theo thứ tự tăng dần. Bắt đầu ở đây số 1 [chỉ vào số 1] nối đến chữ A sau đó nối đến số 2 và tiếp tục. kết thúc ở đây [chỉ vào chữ E]*”.

Ghi điểm: Cho một điểm nếu người bệnh vẽ đúng theo mẫu vẽ sau: 1-A-2-B-3C-4-D-5-E, không bị nét gạch chéo nào. Nếu có lỗi mà không tự sửa ngay, cho điểm 0.

- Vẽ hình khối:

Cách thực hiện: Người khám chỉ vào hình khối và chỉ dẫn như sau: “*Hãy vẽ lại hình này vào chỗ trống bên dưới một cách càng chính xác càng tốt*”.

Ghi điểm: sẽ được một điểm cho nét vẽ đúng.

- Hình vẽ 3 chiều.
- Vẽ tất cả các cạnh.
- Không có cạnh thừa.
- Các cạnh vẽ phải song song và có chiều dài bằng nhau (hình hộp chữ nhật vẫn được chấp nhận).

Không cho điểm nếu một trong các tiêu chuẩn trên không đạt.

- Vẽ hình ảnh của đồng hồ:

Cách thực hiện: Nói chỉ dẫn sau đây: “*Vẽ một mặt đồng hồ. Vẽ tất cả các chữ số chỉ giờ và đồng hồ đang chỉ 11 giờ 10 phút*”.

Ghi điểm: Một điểm cho mỗi tiêu chuẩn sau:

- Mặt đồng hồ (1điểm): Bề mặt đồng hồ phải hình tròn, có thể cho phép lệch một chút khi vẽ nét đóng của vòng tròn.
- Số (1điểm): Các số đầy đủ, thứ tự đúng, vị trí đúng, chấp nhận nếu viết bằng số
- La mã, các số phải nằm trong vòng tròn
- Kim (1điểm): Phải đủ 2 kim chỉ đúng theo giờ được yêu cầu, kim giờ phải ngắn hơn kim phút, gốc kim nằm đúng vị trí giữa mặt đồng hồ và kim phải nằm trong mặt đồng hồ.

Trừ 1 điểm nếu không đạt một trong các yêu cầu trên

- Đọc tên:

Cách thực hiện: Bắt đầu từ phía bên trái, chỉ vào từng hình ảnh và nói: *“Hãy nói cho tôi biết tên của con vật này”*.

Ghi điểm: Cho 1 điểm nếu chỉ đúng mỗi con vật (1): CHÓ, (2): TRÂU, (3): GÀ

- Trí nhớ:

Cách thực hiện: Người khám đọc 5 từ với tốc độ một giây một từ, yêu cầu: *“Đây là phần kiểm tra trí nhớ. Tôi sẽ đọc một danh sách các từ mà cô/chú/anh/chị phải nhớ ngay bây giờ và nhắc lại một lát nữa. Hãy chú ý nghe. Khi tôi đọc xong, hãy nói cho tôi biết các từ mà mình nhớ được. Không cần theo thứ tự.”*

Đánh dấu vào vị trí của mỗi từ ở lần kiểm tra thứ nhất. Khi bệnh nhân nói là đã xong (nhớ được tất cả các từ) hoặc không nhớ thêm từ nào nữa, đọc danh sách từ một lần nữa và nói: *“Tôi sẽ đọc danh sách này một lần nữa. Hãy ghi nhớ và cho tôi biết cô/chú/anh/chị nhớ được bao nhiêu từ, bao gồm cả các từ vừa nhớ được lúc trước”*. Đánh dấu vào vị trí mỗi từ kiểm tra lần thứ hai.

Khi kết thúc lần kiểm tra thứ hai, cho bệnh nhân biết họ sẽ được yêu cầu nhớ lại những từ này: *“Tôi sẽ yêu cầu cô/chú/anh/chị nhắc lại các từ này vào cuối bài kiểm tra”*

Ghi điểm: Không cho điểm đối với lần kiểm tra 1 và 2

- Sự chú ý:

+ Đọc những con số theo chiều xuôi: Cách thực hiện: Theo cách chỉ dẫn sau: *“Tôi sẽ đọc một vài con số và khi tôi đọc xong, hãy nhắc lại chính xác như những gì tôi nói”*. Đọc 5 số liên tiếp ở tốc độ một số một giây.

+ Đọc những con số theo chiều ngược: Cách thực hiện: Theo cách chỉ dẫn sau: *“Bây giờ tôi sẽ đọc vài số nữa, nhưng khi tôi ngừng lại, cô/chú/anh/chị phải lặp lại cho tôi nghe theo chiều ngược lại”*. Đọc 3 số liên tiếp với tốc độ một số một giây.

Ghi điểm: Ghi 1 điểm cho mỗi số lặp lại đúng, (ghi chú, thứ tự đúng đọc ngược lại là 2-4-7).

+ Đọc danh sách các chữ cái: Người khám đọc danh sách các chữ cái với tốc độ 1 chữ 1 giây, yêu cầu: *“Tôi sẽ đọc danh sách các chữ cái. Mỗi khi tôi đọc chữ A, hãy đập tay lên bàn một lần. Nếu tôi đọc chữ khác, cô/chú/anh/chị đừng đập tay.”*

Ghi điểm: Cho một điểm nếu không sai hoặc sai 1 lỗi (1 lỗi là không vỗ tay khi đọc chữ A hoặc vỗ tay khi không đọc chữ A).

+ Khả năng tính toán bằng phép trừ 7 liên tiếp:

Cách thực hiện: Người khám đưa ra chỉ dẫn sau: *“Bây giờ tôi sẽ yêu cầu cô/chú/anh/chị lấy 100 trừ 7 liên tiếp, tiếp tục trừ 7 cho đến khi tôi bảo ngừng”*. Nhắc lại chỉ dẫn hai lần nếu thấy cần.

Ghi điểm: Phần này được cho 3 điểm. Nếu trừ không đúng thì sẽ không được điểm, 1 điểm cho một phép trừ đúng, 2 điểm cho 2 đến 3 lần trừ đúng và 3 điểm nếu trừ đúng 4 đến 5 lần.

Mỗi phép trừ được thực hiện độc lập, có nghĩa là bệnh nhân ra một kết quả sai, nhưng lại làm đúng khi lấy kết quả này trừ đi 7 vẫn được tính 1 điểm.

Ví dụ: 92-85-78-71-64 khi 92 là kết quả sai, nhưng các kết quả sau là đúng. Đây là 1 lỗi và mục này vẫn được cho là 3 điểm.

- Nhắc lại câu:

Cách thực hiện: Người khám đưa ra chỉ dẫn: "*Tôi sẽ đọc một câu. Nhắc lại chính xác theo tôi: "Tôi chỉ biết rằng Nam là người cần giúp hôm nay"*

Sau đó nói: "Bây giờ tôi sẽ đọc một câu khác. Nhắc lại chính xác theo tôi: "**con mèo luôn luôn nấp dưới đi vắng khi có con chó ở trong phòng**

Ghi điểm: Cho 1 điểm cho mỗi câu nhắc lại đúng. Sự nhắc lại cần phải chính xác. Chú ý đến các lỗi bị bỏ sót (ví dụ : bỏ sót "chỉ", "luôn luôn") và lỗi thay thế/bổ sung (ví dụ: Nam là người đi giúp đỡ hôm nay", thay thế từ "nấp" bằng từ "đã nấp", đổi thành số nhiều,...)

- Nói lưu loát từ:

Cách thực hiện: Người khám đưa ra chỉ dẫn: "*Nói cho tôi biết càng nhiều từ càng tốt bắt đầu bằng một chữ cái mà tôi sẽ nói sau đây. Cô/chú/anh/chị có thể kể bất cứ từ nào. Khi nào hết một phút tôi sẽ yêu cầu dừng lại. Cô/chú/anh/chị đã sẵn sàng chưa? [nghe]. Nào, hãy kể tất cả các từ bác biết bắt đầu bằng chữ L [thời gian 60 giây]. Dừng lại."*

Ghi điểm: Cho 1 điểm nếu bệnh nhân nói được trên 11 từ. Ghi các câu trả của bệnh nhân vào cuối trang hoặc bên lề. Yêu cầu: Các từ bắt đầu bằng chữ L phải có ý nghĩa hoàn toàn khác nhau.

- Trừu tượng hóa:

Cách thực hiện: Người khám yêu cầu bệnh nhân chỉ ra điểm chung trong mỗi cặp từ, bắt đầu bằng ví dụ: "*Cho tôi biết quả cam và quả chuối có điểm gì giống nhau?"*

Nếu bệnh nhân trả lời đúng, chỉ yêu cầu thêm một lần nữa: "*Cho tôi biết chúng còn có gì giống nhau nữa không?"*

Nếu bệnh nhân chưa đưa ra câu trả lời phù hợp (hoa quả), nói : "*Đúng, chúng còn đều là hoa quả nữa". Không chỉ dẫn hoặc giải thích thêm.*

Sau khi đã làm xong ví dụ, nói: "*Bây giờ cho tôi biết tàu hỏa và xe đạp có điểm gì giống nhau? "*. Sau khi bệnh nhân trả lời, hỏi tiếp: "*Bây giờ cho tôi biết thước kẻ và đồng hồ có điểm gì giống nhau?"*."

Không đưa ra chỉ dẫn thêm.

Ghi điểm: Chỉ cho điểm 2 câu sau, mỗi câu đúng cho 1 điểm. Các câu trả lời sau được chấp nhận:

Tàu hỏa - xe đạp = phương tiện giao thông, phương tiện đi lại, bạn đi lại bằng chúng.

Thước kẻ - đồng hồ = dụng cụ đo đạc, được dùng để đo

Câu trả lời không được chấp nhận là:

Tàu hỏa - xe đạp: Chúng đều có bánh

Thước kẻ - đồng hồ: Chúng có số

- Nhớ lại có từ hoãn:

Cách thực hiện: Người khám đưa ra chỉ dẫn: "*Tôi đã đọc cho bác vài từ lúc trước, bây giờ tôi sẽ yêu cầu bác nhớ lại. Nói cho tôi biết bác nhớ được bao nhiêu từ.*"
Đánh dấu vào mỗi từ bệnh nhân nhớ được mà không cần gợi ý.

Ghi điểm: Cho 1 điểm cho mỗi từ bệnh nhân tự nhớ được mà không cần gợi ý

Lựa chọn: Sau khi bệnh nhân tự nhớ lại, gợi ý cho bệnh nhân đối với những từ mà bệnh nhân chưa nhớ được. Đánh dấu dưới những từ bệnh nhân nhớ lại được sau khi được gợi ý. Nếu bệnh nhân không nhớ lại được sau khi được gợi ý về chủng loại, gợi ý cho họ bằng cách đưa ra nhiều lựa chọn: "*Cô/chú/anh/chị nghĩ từ này là từ nào trong số các từ sau: MŨI - MẶT hay TAY?*"

Sử dụng chủng loại và/hoặc gợi ý lựa chọn cho mỗi từ:

VỀ MẶT: Gợi ý chủng loại: Một bộ phận trên cơ thể

Gợi ý lựa chọn: Mũi, mặt, tay

VẢI NHUNG: Gợi ý chủng loại: Một loại vải

Gợi ý lựa chọn: Vải bông chéo, vải bông, nhung

NHÀ THỜ: Gợi ý chủng loại: Một công trình xây dựng

Gợi ý lựa chọn: Nhà thờ, trường học, bệnh viện

HOA CÚC: Gợi ý chủng loại: Một loại hoa

Gợi ý lựa chọn: Hoa hồng, hoa cúc, hoa tuy líp

MÀU ĐỎ: Gợi ý chủng loại: Một loại màu

Gợi ý lựa chọn: Màu đỏ, xanh da trời, xanh lá cây

Ghi điểm: Không cho điểm nếu nhớ lại với gợi ý: Gợi ý chỉ được dùng cho mục đích thông tin lâm sàng và cho người khám thêm thông tin về loại rối loạn trí nhớ. Nếu thiếu sót trí nhớ do thu thập, kết quả sẽ cải thiện nếu có gợi ý, nếu thiếu sót trí nhớ do quá trình mã hóa thông tin, kết quả sẽ không cải thiện.

- Định hướng:

Cách thực hiện: Người khám chỉ dẫn: "*Cho tôi biết hôm nay là ngày bao nhiêu?*". Nếu bệnh nhân không đưa ra câu trả lời hoàn chỉnh, gợi ý tiếp bằng cách nói "*Cho tôi biết hôm nay là thứ mấy trong tuần, ngày, tháng, năm, nào?*". Sau đó nói "*Bây giờ cho biết tên của nơi này, nó nằm ở thành phố nào?*"

Ghi điểm: 1 điểm cho mỗi câu trả lời đúng. Bệnh nhân phải nói được chính xác ngày, địa điểm (tên của bệnh viện, phòng khám, văn phòng). Không cho điểm nếu trả lời sai tên ngày và thứ trong tuần.

CHỈ SỐ KATZ TRONG ĐÁNH GIÁ HOẠT ĐỘNG CHỨC NĂNG CƠ BẢN (ADL)

Gồm 6 hoạt động chức năng cơ bản hàng ngày như: tắm rửa, mặc quần áo, đi vệ sinh, vận động di chuyển, tiêu tiểu tự chủ, ăn uống.

Cách thức thực hiện:

Ghi tên người bệnh lên phiếu đánh giá

Yêu cầu người bệnh lần lượt thực hiện các hạng mục cần đánh giá.

Quan sát người bệnh thực hiện các hạng mục cần đánh giá hoặc phỏng vấn người chăm sóc chính.

Ghi điểm: Điểm 1= Độc lập (không cần giám sát hướng dẫn và hỗ trợ)

Điểm 0= Phụ thuộc (có sự giám sát, hướng dẫn hoặc hỗ trợ)

Thông số	Độc lập	Phụ thuộc
Tắm rửa (Điểm.....)	(1 điểm) Tự tắm hoàn toàn hoặc chỉ cần giúp ở một phần cơ thể như lưng, vùng sinh dục hoặc chi bị tật	(0 điểm) Cần giúp tắm nhiều hơn một phần cơ thể, giúp vào hoặc ra bồn tắm hoặc vòi sen. Cần giúp tắm hoàn toàn
Mặc quần áo (Điểm.....)	(1 điểm) Lấy quần áo từ tủ hoặc ngăn kéo và mặc quần áo, áo khoác, tự cài nút. Có thể cần giúp cột dây giày.	(0 điểm) Cần giúp mặc quần áo hoặc giúp hoàn toàn
Đi vệ sinh (Điểm.....)	(1 điểm) Tự đến nhà vệ sinh, đi vệ sinh, mặc lại quần áo, tự làm sạch vùng sinh dục.	(0 điểm) Cần giúp di chuyển tới nhà vệ sinh, giúp rửa sạch hoặc dùng xô hay ghế lỗ
Di chuyển (Điểm.....)	(1 điểm) Tự di chuyển vào và ra khỏi giường hoặc ghế. Có thể chấp nhận có dụng cụ hỗ trợ cơ học	(0 điểm) Cần giúp di chuyển từ giường ra ghế hoặc cần giúp di chuyển hoàn toàn
Tiêu tiểu tự chủ (Điểm.....)	(1 điểm) Hoàn toàn kiểm soát được đi tiêu tiểu	(0 điểm) Tiêu tiểu không tự chủ một phần hoặc hoàn toàn
Ăn uống (Điểm.....)	(1 điểm) Tự đưa thức ăn từ đĩa vào miệng. Có thể có người khác chuẩn bị bữa ăn	(0 điểm) Cần giúp một phần hoặc hoàn toàn việc ăn uống hoặc cần nuôi ăn tĩnh mạch

Đánh giá: Tổng điểm: 6 điểm: Độc lập; 0 điểm: Hoàn toàn phụ thuộc; bị hạn chế khi không làm được một trong các hoạt động trên

THANG ĐIỂM LAWTON- BRODY

TRONG ĐÁNH GIÁ HOẠT ĐỘNG CHỨC NĂNG SINH HOẠT

(INSTRUMENTAL ACTIVITIES OF DAILY LIVING SCALE: IADLs)

Gồm 8 hoạt động sinh hoạt: sử dụng điện thoại, các phương tiện giao thông, làm các công việc nhà: nấu nướng, dọn dẹp nhà cửa, giặt giũ, tự quản lý thuốc men, quản lý tài chính và mua sắm

Cách thức thực hiện:

Ghi tên người bệnh lên phiếu đánh giá

Yêu cầu người bệnh lần lượt thực hiện các hạng mục cần đánh giá.

Quan sát người bệnh thực hiện các hạng mục cần đánh giá hoặc phỏng vấn người chăm sóc chính.

Ghi điểm: Cho điểm 1 hoặc 0 đối với mô tả phù hợp nhất.

Trong mỗi mục sau đây, chọn đúng với tình trạng bệnh nhân nhất cho điểm 1 và 0 vào cột bên:

1	Sử dụng điện thoại	
	1.1. Dùng điện thoại một cách tự chủ, tìm và gọi số điện thoại	1đ
	1.2. Gọi một vài số điện thoại đã biết	1đ
	1.3. Biết cách trả lời điện thoại, nhưng không gọi được	1đ
	1.4. Hoàn toàn không sử dụng được điện thoại	0đ
2	Mua sắm	
	2.1. Tự mua sắm tất cả các thứ cần thiết một cách độc lập	1đ
	2.2. Có thể tự mua sắm được những thứ lặt vặt	0đ
	2.3. Cần người đi kèm giúp khi mua sắm	0đ
	2.4. Hoàn toàn không thể đến cửa hàng	0đ
3	Nấu ăn	
	3.1. Tự lên kế hoạch, chuẩn bị và phục vụ các bữa ăn một cách độc lập	1đ
	3.2. Chuẩn bị bữa ăn đầy đủ nếu được cung cấp các vật dụng	0đ
	3.3. Hâm nóng và phục vụ bữa ăn được chuẩn bị sẵn hoặc chuẩn bị bữa ăn nhưng không đảm bảo được chế độ ăn uống đầy đủ	0đ
	3.4. Cần có người chuẩn bị và phục vụ bữa ăn	0đ

4	Dọn dẹp nhà cửa	
	4.1. Tự dọn dẹp nhà một mình hoặc đôi khi cần có người trợ giúp những công việc nặng	1đ
	4.1. Làm được những việc nhẹ hàng ngày như rửa bát, dọn giường	1đ
	4.2. Làm được những việc nhẹ nhưng không thể giữ được sạch sẽ cần thiết	1đ
	4.3. Cần người giúp đỡ trong tất cả việc nhà	1đ
	4.4. Không tham gia vào bất kỳ việc nhà nào	0đ
5	Giặt giũ quần áo	
	5.1. Tự giặt giũ quần áo của bản thân (tự làm hoặc sử dụng máy móc)	1đ
	5.2. Giặt những đồ nhẹ như quần áo lót, tất, vớ...	1đ
	5.3. Cần người khác giặt giũ mọi thứ	0đ
6	Sử dụng phương tiện giao thông	
	6.1. Sử dụng độc lập các phương tiện giao thông công cộng hoặc tự lái xe	1đ
	6.2. Tự thu xếp đi bằng taxi, nhưng không sử dụng được phương tiện công cộng khác.	1đ
	6.3. Đi bằng phương tiện công cộng khi được hỗ trợ hoặc đi kèm với người khác.	1đ
	6.4. Đi giới hạn với taxi hoặc ô tô với sự trợ giúp người khác.	0đ
	6.5. Không tự đi được phương tiện nào cả	0đ
7	Sử dụng thuốc	
	7.1. Tự uống thuốc đúng liều lượng đúng thời điểm	1đ
	7.2. Tự uống thuốc nếu có người chuẩn bị sẵn theo liều lượng	0đ
	7.3. Không có khả năng tự uống thuốc	0đ
8	Khả năng quản lý tài chính	
	8.1. Quản lý các vấn đề tài chính một cách độc lập (ngân sách, viết ngân phiếu, trả tiền thuê nhà, hóa đơn); lãnh và theo dõi thu nhập.	1đ
	8.2. Quản lý chi tiêu hàng ngày nhưng cần có người giúp đỡ	1đ
	8.3. Không có khả năng quản lý tài chính	0đ

Đánh giá: Tổng điểm: 0 điểm (phụ thuộc hoàn toàn) đến 8 điểm (hoàn toàn độc lập) đối với nữ và từ 0 đến 5 điểm đối với nam [89], [95].

THANG ĐIỂM ĐÁNH GIÁ TRẦM CẢM- LO ÂU- STRESS

Depression Anxiety Stress Scales (DASS21)

Hãy đọc mỗi câu và khoanh tròn vào các số 0, 1, 2 và 3 ứng với tình trạng mà bạn cảm thấy trong suốt một tuần qua. Không có câu trả lời đúng hay sai. Và đừng dừng lại quá lâu ở bất kỳ câu nào.

Mức độ đánh giá: 0: *Không đúng với tôi chút nào cả*

1: *Đúng với tôi phần nào, hoặc thỉnh thoảng mới đúng*

2: *Đúng với tôi phần nhiều, hoặc phần lớn thời gian là đúng*

3: *Hoàn toàn đúng với tôi, hoặc hầu hết thời gian là đúng*

S	1.	Tôi thấy khó mà thoải mái được	0	1	2	3
A	2.	Tôi bị khô miệng	0	1	2	3
D	3.	Tôi dường như chẳng có chút cảm xúc tích cực nào	0	1	2	3
A	4.	Tôi bị rối loạn nhịp thở (thở gấp, khó thở dù chẳng làm việc gì nặng)	0	1	2	3
D	5.	Tôi thấy khó bắt tay vào công việc	0	1	2	3
S	6.	Tôi có xu hướng phản ứng thái quá với mọi tình huống	0	1	2	3
A	7.	Tôi bị ra mồ hôi (chẳng hạn như mồ hôi tay...)	0	1	2	3
S	8.	Tôi thấy mình đang suy nghĩ quá nhiều	0	1	2	3
A	9.	Tôi lo lắng về những tình huống có thể làm tôi hoảng sợ hoặc biến tôi thành trò cười	0	1	2	3
D	10.	Tôi thấy mình chẳng có gì để mong đợi cả	0	1	2	3
S	11.	Tôi thấy bản thân dễ bị kích động	0	1	2	3
S	12.	Tôi thấy khó thư giãn được	0	1	2	3
D	13.	Tôi cảm thấy chán nản, thất vọng	0	1	2	3
S	14.	Tôi không chấp nhận được việc có cái gì đó xen vào cản trở việc tôi đang làm	0	1	2	3
A	15.	Tôi thấy mình gần như hoảng loạn	0	1	2	3
D	16.	Tôi không thấy hứng hái với bất kỳ việc gì nữa	0	1	2	3
D	17.	Tôi cảm thấy mình chẳng đáng làm người	0	1	2	3
S	18.	Tôi thấy mình khá dễ phật ý, tự ái	0	1	2	3
A	19.	Tôi nghe thấy rõ tiếng nhịp tim dù chẳng làm việc gì cả (ví dụ, tiếng nhịp tim tăng, tiếng tim loạn nhịp)	0	1	2	3
A	20.	Tôi hay sợ vô cớ	0	1	2	3
D	21.	Tôi thấy cuộc sống vô nghĩa	0	1	2	3

Cách tính điểm:

Điểm của Trầm cảm, Lo âu và Stress được tính bằng cách cộng điểm các đề mục thành phần, rồi nhân hệ số 2 [66]

Mức độ	Trầm cảm	Lo âu	Stress
Bình thường	0 – 9	0 – 7	0 – 14
Nhẹ	10 – 13	8 – 9	15 – 18
Vừa	14 – 20	10 – 14	19 – 25
Nặng	21 – 27	15 – 19	26 – 33
Rất nặng	≥ 28	≥ 20	≥ 34

PROTOCOL THU THẬP SỐ LIỆU MRI SỌ NÃO

1. PHẦN HÀNH CHÍNH

Họ và tên:.....ID:.....
 Giới tính: Nam/ Nữ- Địa chỉ:.....
 Ngày chụp MRI sọ não:.....
 Bác sĩ đọc kết quả:.....

2. KẾT QUẢ

2.1. Thang điểm GCA (Global Cortical Atrophy):

Phân độ	Tiêu chuẩn	Đánh giá trên MRI
0	Không teo vỏ não	
1	Teo nhẹ: mở rộng các khe não	
2	Teo vừa: giảm thể tích của các hồi não	
3	Teo nặng (giai đoạn cuối): teo dạng lưỡi dao (knife blade)	

2.2. Thang điểm MTA (Medial Temporal lobe Atrophy):

Phân độ MTA	Tiêu chuẩn	Đánh giá trên MRI
0	Không teo vỏ não	
1	Chỉ giãn rộng khe mạng mạch	
2	Giãn sừng thái dương của não thất bên	
3	Giảm thể tích vùng hồi hải mã mức độ trung bình (giảm chiều cao)	
4	Giảm thể tích hồi hải mã mức độ nặng	

2.3. Thang điểm Fazekas đánh giá thoái hóa não chất trắng:

Phân độ Fazekas	Tiêu chuẩn	Đánh giá trên MRI
0	Không có hoặc một đám tổn thương WMH như một dấu chấm câu	
1	Nhiều đám tổn thương dạng WMH như nhiều dấu chấm câu	
2	Bắt đầu kết hợp nhiều tổn thương dạng bắc cầu	
3	Tổn thương dạng bắc cầu lan rộng	

2.4. Thang điểm Koedam trong đánh giá teo não vùng đỉnh- chằm:

Phân độ Koedam	Tiêu chuẩn		Đánh giá trên MRI
0	Không teo vỏ não	Thùy đỉnh và thùy chằm khép kín	
1	Teo vỏ não nhẹ	Vỏ não sau và rãnh đỉnh – chằm giãn rộng nhẹ	
2	Teo vỏ não vừa	Các rãnh vỏ não giãn rộng đáng kể	
3	Giai đoạn cuối teo “lưỡi dao”	Vỏ não sau và rãnh đỉnh – chằm giãn rộng cực độ	

2.5. Nhồi máu vùng chiến lược hay nhồi máu lỗ khuyết

Đặc điểm vùng cấp máu	Vị trí nhồi máu	Đánh giá trên MRI
Động mạch não giữa	Vùng đỉnh- thái dương hoặc thái dương chằm liên quan đến vùng Angular Gyrus	
Động mạch não sau	Vùng trung gian đôi thị, vùng dưới thùy thái dương trung gian	
Nhồi máu vùng Watershed	Phía trên thùy trán hoặc thùy đỉnh	
Nhồi máu não lỗ khuyết	Hai bên đôi thị	
Nhồi máu não lỗ khuyết	Vị trí khác	

2.6. Thể tích não thất bên:

2.7. Thể tích đôi thị và vùng dưới đôi:

2.8. Teo hồi hải mã:

Mức độ	Đánh giá	MRI
0	Không teo	
1	Teo nhẹ	
2	Teo vừa	
3	Teo nặng	

2.9. Các dấu hiệu sa sút trí tuệ cần tìm trên MRI

Dấu (+) có tổn thương, dấu (-) không có tổn thương

Tùy theo mức độ tổn thương phân ra +, ++ hay +++

Vùng tổn thương	Dấu hiệu cần tìm trên MRI			
	Alzheimer	SSTT mạch máu	SSTT Trán thái dương	SSTT Lewi bodies
Teo đồi thị, hồi hải mã	+++	++	++	-
Teo thái dương	++	+	+++	-
Teo thùy trán	-	+	+++	-
Teo thùy đỉnh	++	+	-	-
Nhồi máu lỗ khuyết	-	+++	-	-
Thoái hóa chất trắng	-	+++	-	-
Nhồi máu vùng chiến lược	-	+++	-	-

2.10. Các tiêu chí quan trọng đánh giá sa sút trí tuệ

Đặc điểm tổn thương	Gợi ý chẩn đoán	Đánh giá trên MRI
Teo não toàn thể	SSTT mạch máu hoặc lão hóa tuổi già	
Teo não thùy thái dương trung gian	Alzheimer, SSTT trán thái dương	
Teo não thùy trán	SSTT trán thái dương	
WML's- Thoái hóa chất trắng	SSTT mạch máu hoặc lão hóa tuổi già	
Nhồi máu não vùng chiến lược	Sa sút trí tuệ mạch máu	

Bác sĩ đọc kết quả (ký tên):

PHIẾU ĐIỀU TRA

I. PHẦN HÀNH CHÍNH							
1.		Họ và tên bệnh nhân:.....Tuổi: Giới:.....					
2.		Địa chỉ:					
3.		ID: SĐT:.....					
4.		Ngày khám bệnh:.....5. Số hồ sơ nghiên cứu:.....					
STT	TÊN BIẾN	PHÂN LOẠI					
1	TIỀN SỬ						
1.1.	TG ĐTD	< 1 năm ☐	1-3 năm ☐	3-5 năm ☐	>5 năm ☐		
1.2	TG THA	Số năm:					
1.9	Tiền sử THA	Có ☐			Không ☐		
1.10	Hypoglycemia	Có ☐ Mức độ:			Không ☐		
1.11	Thuốc lá	Có ☐			Không ☐		
2	LÂM SÀNG						
2.1	Lối sống	Không/ít vận động ☐			Có vận động ☐		
2.2	Trình độ học vấn	Tiểu học ☐	THCS ☐	THPT ☐	CD, ĐH ☐		
2.3	Nghề nghiệp	Hưu trí ☐	Công nhân ☐	Nông dân ☐	Văn phòng ☐	Kinh doanh ☐	Khác ☐
2.4	Dinh dưỡng	Không tuân thủ ☐			Tuân thủ ☐		
2.5	Thảo dược	Có ☐			Không ☐		
2.6	Thuốc đái tháo đường						
2.7	Thuốc hạ HA	ARB/ACE ☐	CCB ☐	Lợi tiểu ☐	Phối hợp 2-3 loại thuốc ARB + ACE + Lợi tiểu ☐		Khác ☐
2.8	Vitamin B12	Có ☐			Không ☐		
2.9	Bệnh khác						
2.10	HATT nằm						
2.11	HATTTr nằm						
2.12	HATT Đứng						
2.13	HATTTr Đứng						
2.14	Hạ HA tư thế	Có ☐			Không ☐		
2.15	Tăng HA	Có ☐			Không ☐		
2.16	Vòng bụng						
2.17	BMI						
3	Cận lâm sàng						
3.1	Glucose						
3.2	HbA1c						
3.3	Insullin						

3.4	Cholesterol								
3.5	LDL.C								
3.6	HDL.C								
3.7	Triglycerid								
3.8	Ure								
3.9	Cre								
3.10	rGFA								
3.11	SGOT								
3.12	SGPT								
3.13	GGT								
3.14	Protein niệu		Có ☐				Không ☐		
3.15	Động mạch cảnh chung Phải								
3.16	Động mạch cảnh trong Phải								
3.17	Động mạch cảnh chung Trái								
3.18	Động mạch cảnh trong Trái								
3.19	ECG	TMCT ☐	NMCT ☐	Dày thất Trái ☐	Dày nhĩ Trái ☐	Ngoại tâm thu ☐	Bình thường ☐	Khác ☐	
		Mạch							
		QTc							
3.20	Siêu âm tim		EF						
			FS						
			LVMI						
			Khác						
3.21	MINICOG								
3.22	MoCA								
3.23	MMSE								
3.24	DSM5		RLTKNT nhẹ ☐			RTKNT điển hình ☐			
3.25	ADL								
3.26	IADL								
3.27	Chức năng điều hành								
3.28	Thị giác không gian								
3.29	Tập trung chú ý								
3.30	Học tập- Trí nhớ								
3.31	Chức năng ngôn ngữ								
3.32	Tư duy- trừu tượng								
3.33	Định hướng thời gian, không gian								

3.34	Teo hồi hải mã	Không teo ☐	Teo nhẹ ☐	Teo vừa ☐	Teo nặng ☐	
3.35	Đường kính não thất					
3.36	Góc sừng trán					
3.37	V não thất					
3.38	V đồi thị					
3.39	GCA (Teo não toàn bộ)	Không teo ☐	Teo nhẹ ☐	Teo vừa ☐	Teo nặng ☐	
3.40	MTA	☐ Không teo				
		☐ Giãn rạch khe màng mạch				
		☐ Giảm sừng thái dương não thất bên				
		☐ Giảm thể tích hồi hải mã mức độ trung bình				
		☐ Giảm thể tích hồi hải mã mức độ nặng				
3.41	Koedam	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	
3.42	Fazenkas	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	
3.43	NMN lỗ khuyết	Có ☐		Không ☐		
3.44	NM chiến lược	Có ☐		Không ☐		
3.45	Vị trí NMN lỗ khuyết	Thùy trán ☐	Thùy đỉnh ☐	Thùy chẩm ☐	Thái Dương ☐	Bao trong ☐
3.46	WML	Có ☐		Không ☐		
3.47	Đa tổn thương	Có ☐		Không ☐		
4.	Biến chứng					
4.1	Mắt	Đục TTT	Có ☐		Không ☐	
		VMĐTĐ	Có ☐ (các giai đoạn ETDRS)		Không ☐	
4.2	Thần kinh xa gốc chi	Có ☐ (các tổn thương EMG)		Không ☐		
4.3	Tồn lưu bàng quang	Có ☐		Không ☐		

Người nhập liệu

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

☪..☪

ĐƠN XIN XÁC NHẬN

Kính gửi:

- Ban Giám Đốc bệnh viện Đa Khoa Gia Đình Đà Nẵng
- Trưởng phòng Kế hoạch tổng hợp bệnh viện Đa Khoa Gia Đình, Đà Nẵng.

Tôi tên là: NGUYỄN VĂN VY HẬU, Sinh năm: 1984

Thuộc đơn vị: Trung tâm nội tiết đái tháo đường, bệnh viện Đa Khoa Gia Đình Đà Nẵng

Hiện đang là nghiên cứu sinh trường Đại học Y Dược Huế.

Tên đề tài: Nghiên cứu mối liên quan giữa rối loạn thần kinh nhận thức với hình ảnh học cộng hưởng từ sọ não ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.

Tôi làm đơn này kính xin quý bệnh viện xác nhận cho tôi được thực hành nghiên cứu tại viện và sử dụng hồ sơ của các bệnh nhân sau:

STT	ID	Tên bệnh nhân	Giới tính
1	536663	TRUONG THI MINH	Nữ
2	88646	PHAM PHUOC	Nam
3	145114	DOAN DUNG	Nam
4	338008	NGUYEN NGOC KHANH	Nam
5	74389	LE LAP	Nam
6	103769	NGUYEN THI SO	Nữ
7	530424	TON THI THANH HOA	Nữ
8	349396	VO THI BO	Nữ
9	223453	TRAN THI THU HUONG	Nữ
10	381077	LÊ THI CHÍN	Nữ
11	82971	NGUYEN THI HONG	Nữ
12	220724	CÁI THI KIM HOA	Nữ
13	83686	PHAM NGOC NHI	Nam
14	251809	HÀ THI SAC	Nữ
15	146199	TRUONG THI TU	Nữ
16	485897	PHAN VAN NGUYEN	Nam
17	236721	PHAM SOC	Nam
18	457473	HOANG CU	Nam



19	102148	HUYNH QUANG	Nam
20	230826	NGUYEN THI NGHIA	Nữ
21	316832	NGUYEN THÀNH KHÔI	Nam
22	537615	TRUONG THANH LIÊN	Nam
23	528865	HUYNH THI AN	Nữ
24	539074	LE LIEN	Nam
25	177572	LÊ QUANG SINH	Nam
26	492088	PHAM VINH	Nam
27	290010	CHAU KY LY	Nam
28	547319	TRAN VAN DAI	Nam
29	510796	LE BON	Nam
30	508702	NGUYEN BUC	Nam
31	102019	HONG QUOC CUONG	Nam
32	519460	PHAN DINH NONG	Nam
33	150185	LE VIET ANH	Nam
34	181833	NGUYEN THI LIEN	Nữ
35	509446	TRAN THI CAM VAN	Nữ
36	203973	NGUYEN NHU THIEN	Nam
37	351947	NGUYEN NGOC THANG	Nam
38	527341	LE DINH PHO	Nam
39	556801	PHUNG OI	Nam
40	400279	DINH XUAN THUONG	Nam
41	254704	TRAN NAM	Nam
42	98124	CAO XUÂN THÁI	Nam
43	192429	TRAN THI CUONG	Nữ
44	72926	NGUYEN VIET TIEN	Nam
45	396129	NGO VAN QUANG	Nam
46	174835	DANG MANH THUONG	Nam
47	393189	HO VIÊN	Nam
48	212419	NGUYEN THI HUNG	Nữ
49	177130	LÂM THI HOA	Nữ
50	447450	TRAN HUU MINH	Nam
51	166076	NGUYEN NGOC LOC	Nam
52	197076	NGUYEN THI HA	Nữ
53	353811	DAO THI SUONG	Nữ
54	373316	PHAM THI TUONG	Nữ
55	320089	NGUYEN THI NHI	Nữ
56	412636	TRAN THI HOA	Nữ
57	29282	NGÔ THI HOA	Nữ
58	226796	NGUYEN THI KIM THUYET	Nữ

00130
 CÔNG
 CỐ PH
 Y KH
 BÁC S
 LA Đ
 00130

59	539942	DAO THI HIEN	Nữ
60	441848	LE THI TRUYEN	Nữ
61	450145	HOÀNG THI YEN	Nữ
62	211174	NGÔ THI CAM	Nữ
63	191109	TRAN THI VAN	Nữ
64	75063	PHAM THI LIEN	Nữ
65	62336	TRUONG CAM THUY	Nữ
66	300018	HOANG THI CHINH	Nữ
67	273468	NGUYEN THI KIM HANG	Nữ
68	72027	TRAN THI HY	Nữ
69	509669	PHAN THI RIEU	Nữ
70	37273	NNGUYEN THI DINH	Nữ
71	378303	TÁN THI CUU	Nữ
72	180589	DINH THI PHI	Nữ
73	158620	HÀ THI PHONG	Nữ
74	77277	HUYNH DIEM	Nam
75	182595	HUYNH THI BA	Nữ
76	198498	NGUYEN THI SINH	Nữ
77	412939	NGUYEN THI VUONG	Nữ
78	418820	DOAN THI THAN	Nữ
79	284453	NGUYEN THI MINH CHAU	Nữ
80	171609	NGUYEN THI ANH TUYET	Nữ
81	100599	DAO THI XUAN DAO	Nữ
82	173690	NGUYEN THI EM	Nữ
83	75588	VAN THI HUONG	Nữ
84	57383	KIEU THI TUONG	Nữ
85	341360	LE THI TUYET MAI	Nữ
86	474273	NGUYEN THI HONG	Nữ
87	109152	DO THI PHIEN	Nữ
88	275257	TRAN VIET DON	Nam
89	395467	TRAN THI HUONG	Nữ
90	133653	NGUYEN THI NHUONG	Nữ
91	314836	HOÀNG THI HA	Nữ
92	361623	TRUONG THI HIEN	Nữ
93	9669	NGUYEN THI CAM	Nữ
94	477275	NGUYEN THI BINH	Nữ
95	231370	NGUYEN THI NUONG	Nữ
96	129316	NGUYEN THI HAO	Nữ
97	267020	HUYNH THI BACH TUYET	Nữ
98	368744	DANG TAN THANH	Nam

99	55642	VO THI MUOI	Nữ
100	244247	DOAN THI THIET	Nữ
101	460974	TRUONG THI HOA	Nữ
102	497547	NGUYEN THI KIA	Nữ

Tôi xin cam đoan:

1. Những thông tin trên bệnh nhân ở trên là đúng và chỉ sử dụng thông tin liên quan đến hồ sơ bệnh nhân cho mục đích nghiên cứu khoa học.
2. Các thông tin hồ sơ được sử dụng trong nghiên cứu là đúng sự thật và trùng khớp với hồ sơ bệnh nhân trên phần mềm nội bộ của bệnh viện.

Đà Nẵng, Ngày 7 tháng 9 năm 2019

Xác nhận của bệnh viện

Nghiên cứu sinh



PHÓ GIÁM ĐỐC

(Signature)
Nguyễn Văn Hy Hùng

BS. CKI. Trần Thị Huyền Thanh

