

**ĐẠI HỌC HUẾ  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

**CHÂU MỸ CHI**

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

**Chuyên ngành: NỘI TIẾT  
Mã số : 62 72 01 45**

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HUẾ - 2016**

Công trình được hoàn thành tại:

**ĐẠI HỌC HUẾ - TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

**Người hướng dẫn khoa học:**

**1. GS.TS. NGUYỄN HẢI THỦY**

**2. PGS.TS. ĐÀO THỊ DỪA**

**Phản biện 1:**

**Phản biện 2:**

**Phản biện 3:**

Luận án được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Đại học Huế

Vào lúc:.....ngày.....tháng.....năm 2016

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia;
- Trung tâm học liệu- Đại học Huế
- Thư viện Trường Đại học Y Dược Huế

## MỞ ĐẦU

Biến chứng mạch máu lớn là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở bệnh nhân đái tháo đường. Biến chứng mạch máu lớn trong đái tháo đường thực chất là một thể xơ vữa động mạch. Bên cạnh các yếu tố nguy cơ truyền thống gây xơ vữa động mạch như béo phì, tăng huyết áp, tăng glucose máu mạn tính, rối loạn lipid máu... Gần đây vai trò của các yếu tố nguy cơ không truyền thống như gia tăng nồng độ PAI-1, CRP, microalbumin niệu... và nhất là myeloperoxidase một enzyme huyết tương từ các bạch cầu phóng thích được nghiên cứu ghi nhận có liên quan đến xơ vữa động mạch ở những đối tượng có nguy cơ cao trong đó có bệnh đái tháo đường.

Rối loạn chức năng nội mạc và tăng độ dày lớp nội trung mạc là những thay đổi rất sớm về chức năng và cấu trúc mạch máu do xơ vữa động mạch. Myeloperoxidase là dấu chỉ điểm cho rối loạn chức năng nội mạc và là chất tạo ra các mẫu oxy hóa phản ứng tăng trong đái tháo đường. Liên quan giữa nồng độ myeloperoxidase huyết tương và bất thường cấu trúc nội mạc mạch máu ngoại biên ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 tại Việt Nam chưa thấy đề cập. Xuất phát lý do trên chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này.

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

2. Đánh giá mối liên quan và tương quan giữa nồng độ myeloperoxidase huyết tương với bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh và một số yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống (tuổi, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu) và không truyền thống (HbA1c, CRP, fibrinogen huyết tương, bạch cầu..) trên những bệnh nhân đái tháo đường týp 2 này.

## **- Ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài**

### **+ Ý nghĩa khoa học**

Phương pháp nghiên cứu có thể giúp đánh giá cũng như tiên lượng sớm ở những bệnh nhân đái tháo đường týp 2 có sự thay đổi nồng độ myeloperoxidase huyết tương và tổn thương động mạch.

Đề tài nhằm góp phần phát hiện yếu tố nguy cơ mới trong mục tiêu điều trị tích cực, nâng cao chất lượng sống bệnh nhân một cách khoa học dựa trên y học chứng cứ.

### **- Ý nghĩa thực tiễn**

- Đóng góp thêm yếu tố chỉ điểm cho việc chẩn đoán sớm các đối tượng đái tháo đường týp 2 có nguy cơ cao về biến chứng mạch máu ở giai đoạn sớm của xơ vữa động mạch để đưa ra các biện pháp giải quyết tích cực.

### **- Đóng góp mới của luận án**

Là luận án đầu tiên trong nước nghiên cứu nồng độ enzyme MPO trên bệnh nhân đái tháo đường týp 2 và mối liên quan giữa nồng độ chất chỉ điểm sinh học này của xơ vữa động mạch với bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh.

Là luận án giúp có một cái nhìn toàn diện hơn về vai trò của MPO trong xơ vữa động mạch. Kết quả nghiên cứu gợi mở hướng sử dụng thuốc điều trị để dự phòng xơ vữa động mạch ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2.

**- Cấu trúc của luận án:** Gồm 128 trang: Mở đầu 3 trang, tổng quan tài liệu 38 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 17 trang, kết quả nghiên cứu 30 trang, bàn luận 36 trang, kết luận 2 trang, kiến nghị 1 trang. Luận án có 40 bảng, 13 biểu đồ, 4 sơ đồ, 15 hình, 178 tài liệu tham khảo: 41 tài liệu tiếng Việt, 137 tài liệu tiếng Anh.

## **Chương 1**

### **TỔNG QUAN TÀI LIỆU**

#### **1.1. BỆNH MẠCH MÁU LỚN Ở ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÝP 2**

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

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

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

Các yếu tố nguy cơ truyền thống: Tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, hút thuốc lá.

Các yếu tố nguy cơ không truyền thống: Rối loạn chức năng nội mạc mạch máu, rối loạn tiêu sợi huyết, viêm, microalbumin niệu, tăng homocystein máu, bất thường thành mạch- Dày lớp nội trung mạc mạch máu và cứng thành mạch, tăng đường huyết sau ăn.

#### **1.3. ENZYME MYELOPEROXIDASE (MPO)**

##### **1.3.1. Nguồn gốc, cấu tạo và hoạt động sinh lý của MPO**

MPO được tiết ra từ bạch cầu, trọng lượng phân tử khoảng 150 kDa, gồm một cặp chuỗi nặng và một cặp chuỗi nhẹ.

MPO tạo ra HOCl từ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> và Cl<sup>-</sup>. HOCl là chất oxy hóa mạnh có tác dụng chống khuẩn. Tuy nhiên, việc sản xuất HOCl kéo dài và thường xuyên gây tổn thương mô và khởi đầu và tiến triển bệnh mạch máu.

### **1.3.2. Vai trò của myeloperoxidase trong xơ vữa động mạch**

#### ***1.3.2.1. Liên kết myeloperoxidase và bệnh lý tim mạch***

Cơ chế thể hiện vai trò MPO trong bệnh lý tim mạch: MPO biến đổi LDL thành dạng tiền xơ vữa, làm suy giảm chức năng của HDL, làm giảm khả năng sinh học của nitric oxide, làm tổn thương mảng xơ vữa động mạch.

Vai trò của MPO trong đái tháo đường: Nồng độ glucose tăng cao và kéo dài trong ĐTĐ dẫn đến rối loạn chuyển hóa và gây stress oxy hóa tạo ra ROS. Sự gia tăng ROS như  $H_2O_2$  trong mạch máu ĐTĐ và sự hoạt hóa, kết dính và sự thâm nhập bạch cầu vào thành mạch máu là một thành phần then chốt trong phát triển biến chứng ĐTĐ. MPO có thể dùng chất oxy hóa  $H_2O_2$  tạo ra từ đường huyết cao không từ nguồn gốc bạch cầu để sản xuất HOCl và dạng chlorinate.

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

Siêu âm: Siêu âm động mạch cảnh qua da, siêu âm nội mạch; Chụp mạch cộng hưởng từ; Chụp mạch cắt lớp vi tính; Chụp mạch máu số hóa xóa nền.

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

### **1.5.1. Nghiên cứu myeloperoxidase trong bệnh lý tim mạch**

Baldus và cộng sự ở nghiên cứu CAPTURE gồm 1.090 bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp trong 6 tháng theo dõi giá trị tiên đoán của MPO cho tử vong và NMCT cấp, bệnh nhân có MPO tăng thì nguy cơ tái nhồi máu hoặc tử vong gấp 2,25 lần, mức MPO thay đổi không tương ứng với Troponin T.

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

### **1.5.2. Nghiên cứu myeloperoxidase trong bệnh lý đái tháo đường**

Wiersma JJ nghiên cứu MPO ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 cho thấy nồng độ MPO ở bệnh nhân ĐTĐ cao hơn so với không ĐTĐ ( $p = 0,01$ ). Nghiên cứu này kết luận rằng ĐTĐ tít 2 liên quan với tăng MPO, độc lập của các biến khác trên lâm sàng. Heilman K và cộng sự cho thấy bệnh ĐTĐ có MPO tăng ( $p=0,006$ ), IMT tăng ( $p=0,005$ ) hơn so với nhóm chứng.

Chúng tôi chưa tìm thấy nghiên cứu nào trong nước đề cập đến enzyme này ở bệnh nhân ĐTĐ.

## **Chương 2**

### **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

#### **2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU**

Đối tượng nghiên cứu gồm những bệnh nhân ĐTĐ tít 2 đang điều trị tại khoa nội và có nhóm chứng tham chiếu.

##### **2.1.1. Nhóm bệnh đái tháo đường tít 2**

- Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường: Dựa vào tiêu chuẩn chẩn đoán của ADA năm 2010. Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường tít 2: Dựa theo tiêu chuẩn của Liên đoàn ĐTĐ thế giới và Tổ chức Y tế Thế giới 2005.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân đang bị các biến chứng nặng của ĐTĐ không cho phép thực hiện các kỹ thuật thăm dò. Không đồng ý tham gia nghiên cứu.

### **2.1.2. Nhóm chứng tham chiếu**

Bao gồm 67 người khỏe mạnh đến khám sức khỏe định kỳ tại bệnh viện không mắc bệnh ĐTD và các bệnh làm tăng nồng độ MPO. Tình nguyện tham gia nghiên cứu.

### **2.1.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu**

Tất cả các đối tượng tham gia nghiên cứu được thăm khám lâm sàng và thực hiện cận lâm sàng tại Bệnh viện Đa khoa Trung tâm Tiền Giang. Riêng xét nghiệm để định lượng nồng độ MPO huyết tương được gửi đến Bệnh viện Trung ương Huế.

Thời gian: từ tháng 01 năm 2011 đến tháng 12 năm 2013.

## **2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.2.1. Thiết kế nghiên cứu**

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

### **2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu**

Số lượng đối tượng cho mỗi nhóm bệnh ĐTD và nhóm tham chiếu được tính theo công thức so sánh giá trị trung bình giữa 2 nhóm. Kết quả tính toán cỡ mẫu cần thiết cho mỗi nhóm là 67. Thực tế, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu 81 bệnh nhân ĐTD tốp 2 và 67 người chứng.

## **2.3. CÁC BIẾN SỐ NGHIÊN CỨU**

### **2.3.1. Yếu tố nguy cơ truyền thống:**

Tuổi, giới, thời gian phát hiện bệnh ĐTD, huyết áp động mạch, bilan lipid, chỉ số sinh xơ vữa (TC/ HDL-C, TG/HDL-C, LDL-C/HDL-C).

### **2.3.2. Yếu tố nguy cơ không truyền thống**

- Vòng bụng, BMI, glucose máu lúc đói, HbA1C, CRP, fibrinogen huyết tương, bạch cầu trung tính,



- Đo IMT động mạch cảnh: Máy siêu âm Mylab 50 Xvision, đầu dò tần số 7,5 MHz có gắn hệ thống máy vi tính, tính toán các thông số tự động theo chương trình. Đo IMT dựa theo hướng dẫn của ASE 2008. Đánh giá: IMT <0,9 mm: Bình thường; IMT  $\geq$ 0,9 mm-1,49 mm: Dày lớp nội trung mạc; IMT  $\geq$  1,5mm và/hoặc IMT > 50% so với bề dày của đoạn thành mạch kế cận, khu trú, nhô vào lòng mạch: Mảng xơ vữa.

- Điện tim: QTc, chỉ số Sokolow-Lyon, thiếu máu cục bộ cơ tim.-  
Siêu âm tim: Chỉ số khối cơ thất trái (LVMI), phân suất tống máu (EF).

- Định lượng nồng độ MPO huyết tương: Theo kỹ thuật điện hóa phát quang vi hạt, huyết tương người với chất chống đông EDTA trên hệ thống máy xét nghiệm miễn dịch tự động ARCHITECT (Abbott), tại khoa sinh hóa BV TW Huế.

+ Cách thu thập, bảo quản và vận chuyển mẫu: Mẫu cho vào tuýp có chất chống đông EDTA, chuyển đến phòng xét nghiệm quay ly tâm tách huyết tương sau đó được bảo quản trong nhiệt độ thích hợp (khoảng  $-18^{\circ}\text{C}$ ) và duy trì nhiệt độ thích hợp trong suốt thời gian được đưa đi xét nghiệm.

## **2.4. PHƯƠNG PHÁP THU THẬP VÀ XỬ LÝ SỐ LIỆU**

- Các số liệu lâm sàng, cận lâm sàng và những thông tin khác được ghi nhận vào phiếu nghiên cứu chung. Xử lý số liệu trên máy vi tính bằng phần mềm SPSS 16.0.

## **2.6. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU**

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

Đối tượng tham gia nghiên cứu được giải thích và đồng ý tham gia nghiên cứu. Thông tin liên quan đến đối tượng được mã hóa và nhập máy tính đảm bảo bí mật. Mục đích của nghiên cứu nhằm đem lại lợi ích cho cộng đồng.

### Chương 3

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

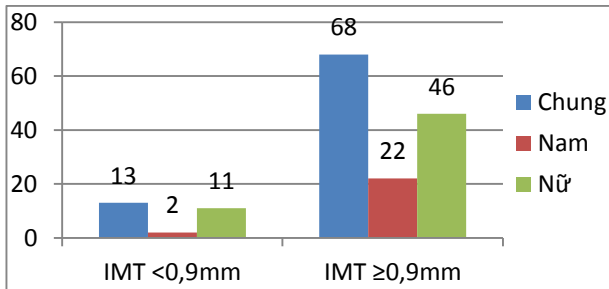
### 3.1. MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ TRUYỀN THỐNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

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

| Đặc điểm      |            | Nhóm bệnh   |        | Nhóm chứng  |        | p     |
|---------------|------------|-------------|--------|-------------|--------|-------|
|               |            | n           | %      | n           | %      |       |
| Giới          | Nam        | 24          | 29,60  | 19          | 28,36  | >0,05 |
|               | Nữ         | 57          | 70,40  | 48          | 71,64  | >0,05 |
|               | Tổng       | 81          | 100,00 | 67          | 100,00 |       |
| Tuổi<br>(năm) | <65        | 46          | 56,79  | 41          | 61,19  | >0,05 |
|               | ≥65        | 35          | 43,21  | 26          | 38,81  | >0,05 |
|               | Trung bình | 64,22±10,52 |        | 61,64±11,49 |        | >0,05 |

Tuổi và giới của đối tượng nghiên cứu gần tương đương nhau.

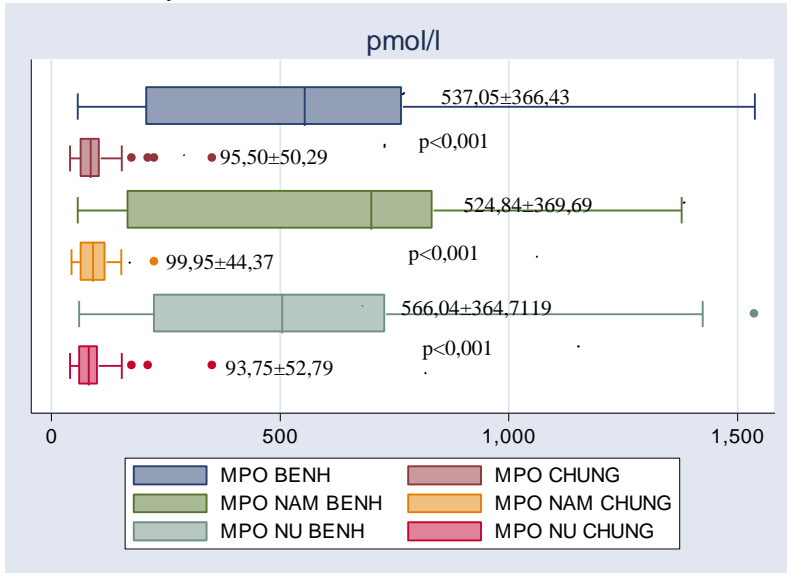
### 3.2. MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ KHÔNG TRUYỀN THỐNG



**Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ dày IMT động mạch cảnh ở nhóm bệnh**

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

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



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

### 3.5. SỰ LIÊN QUAN GIỮA MPO VỚI CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ TIM MẠCH

#### 3.5.1. Sự liên quan giữa MPO với các YTNC truyền thống

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

| Thông số                     | Giá trị        | MPO (pmol/l) ( $\bar{X} \pm SD$ ) | P     |
|------------------------------|----------------|-----------------------------------|-------|
| Tuổi                         | <55 (n=17)     | 329,37 ± 283,05                   | <0,01 |
|                              | ≥55 (n=64)     | 592,21 ± 368                      |       |
| Thời gian phát hiện bệnh ĐTD | <10 năm (n=65) | 492,81 ± 372,96                   | <0,05 |
|                              | ≥10 năm (n=16) | 716,76 ± 282,29                   |       |
| Tăng huyết áp                | Không (n=21)   | 433,67 ± 332,26                   | >0,05 |

|  |           |               |  |
|--|-----------|---------------|--|
|  | Có (n=60) | 573,23±373,50 |  |
|--|-----------|---------------|--|

Có khác biệt về nồng độ trung bình của MPO giữa hai nhóm tuổi <55 t và ≥ 55 t và thời gian phát hiện bệnh <10 năm và ≥10 năm, với  $p < 0,05$ .

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

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

Sự khác biệt về nồng độ MPO giữa hai nhóm Triglycerid

<1,7 mmol/l với triglycerid  $\geq 1,7$  mmol/l có ý nghĩa (với  $p < 0,05$ ).

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

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

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

MPO có liên quan với BMI.

**Bảng 3.28.** Liên quan giữa MPO với IMT < 0,9 và IMT  $\geq 0,9$  mm

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

MPO có liên quan với IMT ( $p < 0,01$ ).

**Bảng 3.30.** Liên quan giữa MPO với mảng xơ vữa

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

Có sự khác biệt đáng kể về nồng độ MPO ở nhóm có mảng

xơ vữa và nhóm không có mảng xơ vữa, với  $p < 0,05$ .

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

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

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

MPO có liên quan với QTc, với  $p < 0,05$ .

### 3.6. MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA MPO VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ

*Bảng 3.34. Tương quan giữa MPO với một số YTNC không truyền thống*

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

MPO có tương quan thuận với vòng bụng, BMI, IMT và

màng xơ vữa. Phương trình hồi quy tuyến tính MPO với vòng bụng:  $y = 8,727x - 230,5$ . Phương trình hồi quy tuyến tính MPO với BMI  $y = 20,16x + 51,12$ . Phương trình hồi quy tuyến tính MPO với IMT  $y = 369,8x + 92,31$ . Phương trình hồi quy tuyến tính MPO với màng xơ vữa  $y = 85,81x + 338,6$ .

**Bảng 3.35. Tương quan giữa MPO với biến chứng tim**

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

Có mối tương quan thuận giữa MPO với QTc, PT quy tuyến tính  $y = 2,171x - 482,4$ .

### 3.6.2. Tương quan hồi quy tuyến tính đa biến

**Bảng 3.35. Tương quan hồi quy tuyến tính đa biến giữa MPO với các YTNC**

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

$R = 0,52$  ;  $R^2$  điều chỉnh = 0,221.

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

Chỉ có QTc và IMT tương quan với MPO.

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

**Bảng 3.36.** Diện tích dưới đường cong ROC giữa MPO với VB tương ứng với  $MPO \geq 330 \text{ pmol/l}$

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

Khi  $MPO \geq 330 \text{ pmol/l}$  thì điểm cắt vòng bụng tối ưu là 82,5cm, diện tích là 66,3 %, độ nhạy 82 %, độ đặc hiệu 48,4 %,  $p < 0,05$ .

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

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

Khi  $MPO \geq 330 \text{ pmol/l}$  thì điểm cắt tối ưu BMI là 23,02  $\text{kg/m}^2$  diện tích là 70,2%, độ nhạy 72 %, độ đặc hiệu 71 %,  $p < 0,05$ .

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

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



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

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

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

Khi nồng độ  $MPO \geq 330 \text{ pmol/l}$  thì điểm cắt QTc tối ưu là 454,4ms, diện tích 78,1%, độ nhạy 80%, độ đặc hiệu 77,4%,  $p < 0,05$ .

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

**Bảng 3.41.** Chỉ số nguy cơ giữa MPO với IMT

| Thông số |            | MPO | <330pmol/l | $\geq 330 \text{ pmol/l}$ | OR   | p     |
|----------|------------|-----|------------|---------------------------|------|-------|
|          |            |     | n          | n                         |      |       |
| IMT (mm) | <0,9       |     | 5          | 8                         | 1,08 | >0,05 |
|          | $\geq 0,9$ |     | 25         | 43                        |      |       |
| MXV (mm) | <1,5       |     | 16         | 13                        | 3,02 | <0,05 |
|          | $\geq 1,5$ |     | 14         | 38                        |      |       |

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

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

## **Chương 4**

### **BÀN LUẬN**

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

##### **4.1.1. Tuổi**

Độ tuổi trung bình của nhóm bệnh là  $64,22 \pm 10,52$ , nhóm chứng trung bình là  $61,64 \pm 11,49$ , không có sự khác biệt với  $p > 0,05$ .

Độ tuổi của nhóm bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương tự các nghiên cứu khác về đái tháo đường như nghiên cứu gần đây của tác giả Trần Ngọc Hoàng và Nguyễn Thị Bích Đào tuổi trung bình  $62,2 \pm 11,0$ .

##### **4.1.2. Giới tính**

Với giới tính nghiên cứu chúng tôi ghi nhận tỉ lệ bệnh nhân nữ trong nghiên cứu chiếm ưu thế hơn nam (70,4%). Nhìn chung các nghiên cứu ở bệnh nhân ĐTĐ có ghi nhận tỉ lệ nữ chiếm tỉ lệ cao hơn nam như trong phân tích gộp của Juliana C. N. Chan và cộng sự ghi nhận ĐTĐ ở Mỹ trong các giai đoạn nữ 51,9%; ở Trung quốc là 51,4%, ở Hà Nội là 53,5%; ở thành phố Hồ Chí Minh là 74,7%

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

##### **4.2.3. Glucose máu và HbA1C**

Giá trị đường huyết trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là  $9,36 \pm 4,14$  mmol/l, tỉ lệ bệnh nhân kiểm soát đường huyết đạt mục tiêu là 34,6%, chưa đạt mục tiêu là 65,4%. Giá trị HbA1C trung bình là  $8,92 \pm 2,42\%$ , tỉ lệ kiểm soát HbA1C đạt mục tiêu là 25,9%, chưa đạt mục tiêu là 74,1%. Kết quả nghiên cứu cho thấy phần lớn chưa đạt được mục tiêu điều trị như khuyến cáo.

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

Chúng tôi ghi nhận IMT trung bình của động mạch cảnh ở bệnh nhân ĐTD týp 2 là  $1,20 \pm 0,35$  mm. IMT  $\geq 0,9$ mm chiếm tỉ lệ 83,95% (nam có 22/24 trường hợp, nữ có 46/57 trường hợp).

IMT động mạch cảnh trung bình của nghiên cứu chúng tôi cũng tương tự một nghiên cứu gần đây của Yoko Irie (2013) ở 333 bệnh nhân ĐTD týp 2 là  $1,05 \pm 0,42$ mm, của tác giả Moatassem S Amer (2014) ở 58 bệnh nhân ĐTD týp 2 là  $1,14 \pm 0,2$ mm và cao hơn so với 59 người chứng ( $0,69 \pm 0,2$ ) với  $p < 0,001$ .

### **4.4. NỒNG ĐỘ ENZYME MPO Ở ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU**

#### **4.4.2. So sánh nồng độ MPO nhóm ĐTD và nhóm chứng**

Nồng độ MPO ở nhóm ĐTD cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa ( $537,05 \pm 366,43$  pmol/l so với  $95,50 \pm 50,29$  pmol/l, với  $p < 0,01$ ). Nồng độ MPO huyết tương theo giới của nhóm ĐTD và nhóm chứng cũng có sự khác biệt với  $p < 0,001$ . Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả của một số tác giả ở nước ngoài.

Nghiên cứu của Joseph A. Vita và cs (2004) ghi nhận bệnh nhân ĐTD có nồng độ MPO tăng khi gây rối loạn chức năng nội mạc với sự khác biệt có ý nghĩa ( $573$ pmol/l so với  $253$ pmol/l,  $p < 0,001$ ). Tác giả Andrey Eu. Kratnov và cộng sự (2014) đã cho thấy nồng độ MPO tùy thuộc vào nguy cơ phát triển ĐTD týp 2. Nồng độ MPO cao ở bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa và có nguy cơ cao phát triển ĐTD trong 10 năm (thang điểm Findrisk  $\geq 15$ ) so với nhóm có nguy cơ thấp hơn (thang điểm Findrisk  $< 15$ ),  $p = 0,01$ .

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

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

#### **4.5.1.1. Sự liên quan giữa MPO với tuổi**

Nồng độ MPO ở 2 nhóm tuổi  $<55$  và  $\geq 55$  có khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $329,37 \pm 283,05$  pmol/l so với  $592,21 \pm 368$  pmol/l, với  $p < 0,01$ ). Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với tác giả Wiersma (2008) cho thấy nồng độ MPO ở bệnh nhân ĐTD tít 2 cao hơn nhóm chứng và MPO còn liên quan đến tuổi.

#### **4.5.1.2. Sự liên quan giữa MPO với giới**

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ MPO không liên quan với giới tính. Wiersma và cộng sự (2008) cũng ghi nhận nồng độ MPO ở bệnh nhân ĐTD tít 2 không liên quan đến giới tính cũng như mức HbA1C.

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

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

Shankar Shetty và cộng sự (2012) cũng cho thấy MPO liên quan đến thời gian mắc bệnh ĐTD.

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

Chúng tôi ghi nhận đối nồng độ MPO thấp ở nhóm triglycerid bình thường và cao ở nhóm có nguy cơ ( $239,83 \pm 212,36$  pmol/L so với  $574,2 \pm 365,53$  pmol/L,  $p < 0,01$ ).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả của Vita là nồng độ MPO liên quan đến bệnh ĐTD, đến tuổi, triglycerid.

Nghiên cứu có thể cho thấy MPO tăng ở những bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có tăng triglycerid sẽ có nguy cơ cao gây XVĐM.

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

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

Với BMI <23kg/m<sup>2</sup> thì nồng độ MPO là 374,66±344,2 mmol/L và với BMI≥23kg/m<sup>2</sup> thì nồng độ MPO là 666,96±333,25 mmol/L, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với p=0,001.

Trong nghiên cứu của tác giả Nathan D Wong và cộng sự (2009) cũng ghi nhận BMI có khác biệt ở 2 nhóm MPO <257pmol/l (n=649) và MPO≥257pmol/l (n=653), BMI lần lượt là 26,6 ±4,7 và 28,6±5,7 với p<0,0001 sau 3,8 năm theo dõi. Josune Olza và cộng sự (2012) cũng ghi nhận có sự khác biệt về nồng độ MPO ở nhóm bình thường so với nhóm béo phì, với p<0,001.

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

Kết quả phân tích mối liên quan giữa nồng độ MPO với IMT động mạch cảnh chúng tôi ghi nhận có sự khác biệt đáng kể về nồng độ MPO huyết tương giữa 2 nhóm IMT < 0,9 mm và IMT ≥ 0,9 mm (376,38 ± 184,68 pmol/l so với 567,76 ± 385,03 pmol/l, p<0,01). Sự khác biệt ở cả 2 giới nhất là ở nam (p<0,01).

Chúng tôi cũng ghi nhận nồng độ MPO cao hơn đáng kể ở nhóm có mảng xơ vữa so với không có mảng xơ vữa, với p<0,05.

Heilman K và cộng sự (2009) nghiên cứu 30 bệnh nhân ĐTĐ so sánh với 30 người khỏe mạnh. Kết quả nghiên cứu ghi nhận nhóm bệnh nhân ĐTĐ có nồng độ MPO tăng và IMT tăng so hơn với nhóm chúng với p lần lượt là p=0,006 và p=0,005. Yu Kataoka và cộng sự (2014) nhận xét rằng mức MPO tăng liên quan tiến triển xơ vữa mạch ở bệnh nhân ĐTĐ khi nghiên cứu 881 bệnh nhân có bệnh lý

mạch vành được kiểm chứng qua chụp động mạch vành gồm 199 bệnh nhân ĐTĐ và 682 bệnh nhân không ĐTĐ có nồng độ MPO ở 2 nhóm tương tự nhau ở đầu vào sau đó theo dõi đánh giá mức độ nặng lên của xơ vữa mạch qua siêu âm nội mạch. Kết quả nghiên cứu ghi nhận có mối liên quan giữa tăng nồng độ MPO với tiến triển xơ vữa mạch ở bệnh nhân ĐTĐ.

### **4.5.3. Sự liên quan giữa MPO với tổn thương tim qua điện tim và siêu âm tim**

#### **4.5.3.1. Sự liên quan giữa MPO với QTc, thiếu máu cơ tim và chỉ số Sokolow-Lyon**

##### ***Sự liên quan giữa MPO với QTc***

Nồng độ MPO giữa 2 nhóm có  $QTc < 440ms$  và  $QTc \geq 440ms$  trong nghiên cứu của chúng tôi có khác biệt đáng kể ( $266,05 \pm 191,28$  pmol/l so với  $688,18 \pm 354,23$  pmol/l,  $p < 0,001$ ).

Hiện tại chúng tôi chưa tìm thấy tài liệu về mối liên quan giữa MPO và QTc ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2. Liên quan giữa MPO với điện tim, chúng tôi tìm thấy một nghiên cứu của tác giả Rudolph và cộng sự cho thấy ở những bệnh nhân rung nhĩ có nồng độ MPO cao hơn ở những người không có rung nhĩ, tác giả cho rằng viêm là điều kiện quan trọng cho sửa chữa cấu trúc của cơ tim hậu quả tăng khả năng tổn thương dẫn đến rung nhĩ.

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

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

Xét về mối tương quan đơn biến giữa MPO với các yếu tố, kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có mối tương quan thuận giữa MPO với vòng bụng, BMI, IMT, mảng xơ vữa và MPO có tương quan với QTc.

Hệ số tương quan giữa MPO với vòng bụng là  $r= 0,226$ ;  $p=0,043$ ; Phương trình hồi quy tuyến tính đơn biến là  $y=8,727x-230,5$ . Hệ số tương quan với BMI là  $r=0,242$ ;  $p=0,030$ ; Phương trình hồi quy đơn biến:  $y=20,16x+51,12$ . Hệ số tương quan với IMT là  $r=0,348$ ;  $p<0,01$ ; Phương trình hồi quy tuyến tính đơn biến:  $y=369,8x+92,31$ .

Josune Olza (2012) cũng ghi nhận nồng độ MPO có tương quan với vòng bụng và BMI có ý nghĩa, với hệ số tương quan lần lượt là  $r=0,108$  và  $r=0,155$  ( $p<0,05$ ). Fu Li Juan (2007) nghiên cứu 120 bệnh nhân hội chứng chuyển hóa được chẩn đoán theo tiêu chí IDF 2005 ghi nhận ở bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa tăng cả MPO huyết tương và IMT; MPO tương quan với IMT với hệ số tương quan  $r=0,0213$ ;  $p<0,05$ . Kết quả tương tự từ nghiên cứu của tác giả Li Tao (2008) ở 90 bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa, MPO có mối tương quan với IMT, hệ số tương quan  $r=0,241$ ;  $p=0,022$ ).

Một số nghiên cứu cũng cho thấy mối tương quan thuận giữa MPO với mảng xơ vữa như trong nghiên cứu của Krasniak và cộng sự (2007) đã ghi nhận nồng độ MPO tương quan với mảng xơ vữa động mạch cảnh, hệ số tương quan  $r=0,24$ , với  $p<0,05$  trong phân tích đơn biến; Tác giả Markus Exner (2006) cũng cho thấy MPO tương quan với tiến trình hẹp động mạch cảnh với  $r=0,083$  và  $p=0,008$ . Trong nghiên cứu chúng tôi MPO tương quan với mảng xơ vữa với hệ số tương quan  $r=0,306$  ( $p=0,005$ ).

Chúng tôi ghi nhận có mối tương quan thuận giữa MPO với QTc ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2, với  $r=0,292$ ;  $p<0,01$ ; Phương trình hồi quy tuyến tính đơn biến:  $y=2,171x-482,4$ .



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

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

#### **4.6.3. Đường cong ROC**

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

Khi tương ứng ở điểm cắt  $MPO \geq 330 \text{ pmol/l}$  thì vòng bụng là yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ MPO ở điểm cắt vòng bụng tối ưu là 82,5 cm, diện tích dưới đường cong là 66,3 %, độ nhạy 82 %, độ đặc hiệu 48,4 %,  $p < 0,05$ . Khi tương ứng ở điểm cắt  $MPO \geq 330 \text{ pmol/l}$  thì BMI ảnh hưởng đến nồng độ MPO ở điểm cắt tối ưu của BMI là 23,02  $\text{kg/m}^2$  với diện tích dưới đường cong là 70,2%, độ nhạy 72 %, độ đặc hiệu 71 %,  $p < 0,01$ . Tại điểm cắt  $MPO \geq 330 \text{ pmol/l}$  thì IMT ảnh hưởng đến MPO ở điểm cắt IMT tối ưu là 1,05 mm với diện tích dưới đường cong là 63,6%, độ nhạy 68 %, độ đặc hiệu 61,3 %,  $p < 0,05$ . Tại điểm cắt  $MPO \geq 330 \text{ pmol/l}$  thì diện tích dưới đường cong giữa MPO và QTc là 78,1 %, điểm cắt tối ưu của QTc là 454,5ms, độ nhạy 80 %, độ đặc hiệu 77,4 %,  $p < 0,01$ .

## KẾT LUẬN

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

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

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

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

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

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

so với  $376,38 \pm 184,68$  pmol/l với  $p < 0,01$ ). Có sự liên quan về nồng độ MPO huyết tương với tuổi, thời gian phát hiện bệnh ĐTĐ, nồng độ triglycerid, BMI, QTc và mảng xơ vữa ( $p < 0,05$ ).

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

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

- Ở nồng độ MPO  $> 330$  pmol/l tìm được điểm cắt của IMT là 1,05mm; vòng bụng là 82,5cm; BMI là 23,02kg/m<sup>2</sup>; QTc là 454,4mm.

## KIẾN NGHỊ

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

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

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

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

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