

BỘ GIÁO DỤC & ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



TRƯƠNG THỊ NHƯ Ý

**NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG  
ĐÔNG CÂM MÁU Ở NGƯỜI CAO TUỔI  
BỊ BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2  
VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI CÁC  
BIẾN CHỨNG MẠCH MÁU**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2019**

BỘ GIÁO DỤC & ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



TRƯỜNG THỊ NHƯ Ý

**NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG  
ĐÔNG CẦM MÁU Ở NGƯỜI CAO TUỔI  
BỊ BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2  
VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI CÁC  
BIẾN CHỨNG MẠCH MÁU**

Chuyên ngành: Huyết học và Truyền máu  
Mã số: 62720151

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học: PGS.TS. VŨ MINH PHƯƠNG  
GS.TS. PHẠM THẮNG

**HÀ NỘI - 2019**

## LỜI CẢM ƠN

*Tôi xin chân thành cảm ơn Ban Giám đốc Bệnh viện Lão khoa Trung ương, Ban Giám hiệu Trường Đại học Y Hà Nội, Phòng Quản lý Đào tạo Sau đại học trường Đại học Y Hà Nội đã giúp đỡ và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.*

*Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn đến PGS. TS. Vũ Minh Phương và GS.TS. Phạm Thắng, những người thầy đã trực tiếp hướng dẫn tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.*

*Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn và sự kính trọng tới các thầy, cô trong Hội đồng chấm luận án đã dành nhiều thời gian và công sức chỉ bảo giúp đỡ tôi trong quá trình hoàn thiện bản luận án này.*

*Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn tới các Thầy, Cô và toàn thể cán bộ, nhân viên Bộ môn Huyết học - Truyền máu - Trường Đại học Y Hà Nội đã dạy dỗ và giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.*

*Tôi xin chân thành cảm ơn Ban lãnh đạo và toàn thể cán bộ, nhân viên phòng xét nghiệm đông máu của Khoa Huyết học - Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai, đã tạo điều kiện thuận lợi và tận tình giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.*

*Tôi xin chân thành cảm ơn Ban lãnh đạo và toàn thể cán bộ, nhân viên Khoa Nội Tổng hợp, Bệnh viện Lão khoa Trung Ương, đã tạo điều kiện thuận lợi và tận tình giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.*

*Tôi xin chân thành cảm ơn Ban lãnh đạo và toàn thể cán bộ, nhân viên Khoa Sức khỏe Tâm thần, Bệnh viện Lão khoa Trung Ương, đã tạo điều kiện thuận lợi và tận tình giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.*

*Tôi xin chân thành cảm ơn Ban lãnh đạo và toàn thể cán bộ, nhân viên Khoa Thần Kinh, Bệnh viện Lão khoa Trung Ương, đã tạo điều kiện thuận lợi và tận tình giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.*

*Tôi xin chân thành cảm ơn Ban lãnh đạo và toàn thể cán bộ, nhân viên Khoa Nội tiết Chuyển hóa, Bệnh viện Lão khoa Trung Ương, đã tạo điều kiện thuận lợi và tận tình giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.*

*Tôi xin chân thành cảm ơn Ban lãnh đạo và toàn thể cán bộ, nhân viên Khoa Điều trị theo yêu cầu, Bệnh viện Lão khoa Trung Ương, đã tạo điều kiện thuận lợi và tận tình giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.*

*Tôi xin chân thành cảm ơn Ban lãnh đạo và toàn thể cán bộ, nhân viên Khoa Khám bệnh, Bệnh viện Lão khoa Trung Ương, đã tạo mọi điều kiện thuận lợi và tận tình giúp đỡ tôi trong suốt quá trình thực hiện đề tài nghiên cứu.*

*Tôi cũng xin bày tỏ lòng biết ơn tới nhóm các bệnh nhân là đối tượng nghiên cứu của đề tài đã hợp tác tham gia nghiên cứu để giúp tôi hoàn thành luận án này.*

*Cuối cùng tôi xin bày tỏ lòng biết ơn những người thân yêu trong gia đình đã luôn ở bên tôi những lúc khó khăn, động viên và tạo điều kiện tốt nhất để tôi yên tâm học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.*

*Hà nội, ngày 25 tháng 03 năm 2019*

*Trương Thị Như Ý*

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi là Trương Thị Như Ý, nghiên cứu sinh khóa 33, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Huyết học – Truyền Máu, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS. TS. Vũ Minh Phương, Phó Trưởng khoa Huyết học – Truyền Máu Bệnh viện Bạch Mai và GS.TS. Phạm Thắng, Giám đốc Bệnh viện Lão khoa Trung Ương.
2. Công trình này không trùng lặp với bất cứ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

*Hà Nội, ngày 25 tháng 03 năm 2019*

**NCS. Trương Thị Như Ý**

## CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ACE	Angiotensin-converting enzyme ( <i>men chuyển đổi angiotension</i> )
ADP	Adenosine diphosphate
AGE	Advanced Glycation End
ALT	Alanine Aminotransferase
Ang II	angiotensin II
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time ( <i>thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa</i> )
AST	Aspartate Aminotransferase
AT III	Antithrombin III
AUC	Area under curve ( <i>diện tích dưới đường cong ROC</i> )
BC	biến chứng
BCMM	biến chứng mạch máu
BMI	Body Mass Index ( <i>chỉ số khối cơ thể</i> )
CRP	C-Reactive Protein ( <i>Protein C phản ứng</i> )
ĐTĐ	Đái tháo đường
FII	Factor II ( <i>Yếu tố II</i> )
FV	Factor V ( <i>Yếu tố V</i> )
FVII	Factor VII ( <i>Yếu tố VII</i> )
FVIII	Factor VIII ( <i>Yếu tố VIII</i> )
FIX	Factor IX ( <i>Yếu tố IX</i> )
FX	Factor X ( <i>Yếu tố X</i> )
FXI	Factor XI ( <i>Yếu tố XI</i> )
GP	glycoprotein
HDL-C	High-Density Lipoprotein Cholesterol ( <i>Lipoprotein trọng lượng phân tử cao mang cholesterol</i> )
HMWK	high-molecular-weight kininogen ( <i>kininogen trọng lượng phân tử cao</i> )
IL	interleukin
KTC	Khoảng tin cậy
LDL-C	Low-Density Lipoprotein Cholesterol ( <i>Lipoprotein trọng lượng phân tử thấp mang cholesterol</i> )
MLCT	mức lọc cầu thận

NTTC	Ngưng tập tiểu cầu
NO	Nitric Oxide
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor-1 ( <i>Yếu tố Ức chế Hoạt hóa Plasminogen-1</i> )
PrC	Protein C
PrS	Protein S
PT	Prothrombin time ( <i>thời gian prothrombin</i> )
TF	Tissue Factor ( <i>yếu tố tổ chức</i> )
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor ( <i>chất ức chế con đường qua yếu tố tổ chức</i> )
TNF	Tumor Necrosis Factor ( <i>Yếu tố hoại tử u</i> )
t-PA	Tissue plasminogen activator ( <i>yếu tố hoạt hóa plasminogen tổ chức</i> )
TT	Thrombin time ( <i>thời gian thrombin</i> )
vWF	von Willebrand Factor ( <i>yếu tố von Willebrand</i> )

# MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC BẢNG

DANH MỤC CÁC HÌNH, SƠ ĐỒ, BIỂU ĐỒ

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ</b> .....	<b>1</b>
<b>Chương 1</b> .....	<b>3</b>
<b>TỔNG QUAN TÀI LIỆU</b> .....	<b>3</b>
1.1. Vài nét về bệnh đái tháo đường ở người cao tuổi.....	3
1.1.1. <i>Chẩn đoán</i> .....	3
1.1.2. <i>Phân loại</i> .....	3
1.1.3. <i>Biến chứng</i> .....	4
1.2. Sự thay đổi tình trạng đông cầm máu ở người bệnh đái tháo đường .....	5
1.2.1. <i>Sự thay đổi của một số yếu tố tham gia đông cầm máu</i> .....	6
1.2.2. <i>Sự thay đổi cấu trúc cục máu đông trong ĐTD</i> .....	17
1.2.3. <i>Tình hình nghiên cứu về các đặc điểm đông cầm máu của người bệnh đái tháo đường ở trong và ngoài nước</i> .....	19
1.3. Thay đổi của hệ thống đông cầm máu ở người cao tuổi.....	21
1.3.1. <i>Thay đổi của các yếu tố đông máu</i> .....	22
1.3.2. <i>Thay đổi hoạt tính tiêu sợi huyết</i> .....	23
1.3.3. <i>Thay đổi chức năng tiểu cầu</i> .....	23
1.3.4. <i>Thay đổi chức năng nội mạc mạch máu</i> .....	24
1.4. Một số yếu tố nguy cơ gây tăng đông thường gặp ở người cao tuổi .....	24
1.4.1. <i>Béo phì</i> .....	25
1.4.2. <i>Nghiện thuốc lá</i> .....	25
1.4.3. <i>Ung thư</i> .....	25
1.4.4. <i>Phẫu thuật</i> .....	25
1.4.5. <i>Các bệnh lý viêm</i> .....	26
1.4.6. <i>Rối loạn sinh tủy</i> .....	26
1.4.7. <i>Hạ đường huyết</i> .....	26
1.4.8. <i>Hóa trị liệu chống ung thư</i> .....	27



1.5. Tình hình nghiên cứu về mối liên quan giữa đặc điểm đông cầm máu với các biến chứng mạch máu của đái tháo đường.....	27
1.5.1. Fibrinogen.....	29
1.5.2. Tiểu cầu.....	30
1.5.3. Yếu tố von Willebrand .....	31
1.5.4. PAI-1 .....	33
1.5.5. D-Dimer .....	35
<b>Chương 2.....</b>	<b>37</b>
<b>ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>37</b>
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	37
2.1.1. Nhóm nghiên cứu.....	37
2.1.2. Nhóm chứng .....	38
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	38
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	38
2.2.2. Cách chọn mẫu và cỡ mẫu nghiên cứu.....	38
2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu .....	39
2.2.4. Địa điểm, phương pháp tiến hành và đánh giá kết quả các xét nghiệm .....	43
2.2.5. Một số tiêu chuẩn đánh giá dùng trong nghiên cứu .....	49
2.2.6. Các biến số và chỉ số nghiên cứu .....	51
2.2.7. Sai số và cách khắc phục sai số .....	56
2.2.8. Xử lý số liệu.....	56
2.2.9. Khía cạnh đạo đức của nghiên cứu .....	58
2.1.10. Một số hạn chế của đề tài nghiên cứu .....	58
<b>Chương 3.....</b>	<b>59</b>
<b>KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>59</b>
3.1. Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu.....	59
3.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới .....	59
3.1.2. Tuổi phát hiện đái tháo đường.....	59
3.1.3. Một số thông số cận lâm sàng thông thường.....	60
3.1.4. Thời gian mắc ĐTĐ .....	61
3.1.5. Một số biến chứng mạch máu của đái tháo đường .....	61
3.2. Một số đặc điểm đông cầm máu ở người bệnh ĐTĐ type 2 cao tuổi.....	62
3.2.1. Một số xét nghiệm đánh giá tiểu cầu (TC) .....	62
3.2.2. Kết quả xét nghiệm thăm dò đông máu huyết tương .....	64

3.2.3. <i>Nồng độ / hoạt tính của một số yếu tố đông máu và kháng đông tự nhiên</i> .....	65
3.2.4. <i>Kết quả của một số xét nghiệm đánh giá tiêu sợi huyết</i> .....	72
3.3. Liên quan giữa các chỉ số đông cầm máu với một số biến chứng mạch máu của đái tháo đường.....	75
3.3.1. <i>Liên quan giữa độ ngưng tập tiểu cầu với các biến chứng mạch máu của đái tháo đường</i> .....	75
3.3.2. <i>Liên quan giữa PT, APTT và TT với các biến chứng mạch máu của đái tháo đường</i> .....	76
3.3.3. <i>Liên quan giữa các yếu tố đông máu và kháng đông tự nhiên với các biến chứng mạch máu của ĐTĐ</i> .....	76
3.3.4. <i>Liên quan giữa các yếu tố tiêu sợi huyết với các BCMM của ĐTĐ</i> .....	87
<b>Chương 4.....</b>	<b>90</b>
<b>BÀN LUẬN.....</b>	<b>90</b>
4.1. Đặc điểm chung của các bệnh nhân đái tháo đường type 2 cao tuổi.....	90
4.1.1. <i>Đặc điểm về tuổi</i> .....	90
4.1.2. <i>Đặc điểm phân bố giới tính</i> .....	91
4.1.3. <i>Tuổi phát hiện bệnh</i> .....	91
4.1.4. <i>Các biến chứng mạch máu của đái tháo đường</i> .....	92
4.2. Đặc điểm đông cầm máu ở người bệnh đái tháo đường type 2 cao tuổi .....	94
4.2.1. <i>Sự thay đổi PT và APTT ở người bệnh ĐTĐ type 2 cao tuổi</i> .....	94
4.2.2. <i>Sự thay đổi các yếu tố tham gia vào quá trình đông máu và tiêu sợi huyết ở người bệnh ĐTĐ type 2 cao tuổi</i> .....	96
4.3. Liên quan giữa các chỉ số đông cầm máu với một số biến chứng mạch máu của đái tháo đường.....	112
4.3.1. <i>Các yếu tố đông máu</i> .....	112
4.3.2. <i>Các yếu tố tham gia quá trình tiêu sợi huyết</i> .....	121
<b>KẾT LUẬN.....</b>	<b>125</b>
<b>KIẾN NGHỊ.....</b>	<b>127</b>
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. Thay đổi của một số yếu tố tham gia đông cầm máu trong ĐTĐ.....	5
Bảng 1.2. Sự thay đổi hệ thống đông cầm máu liên quan đến tuổi.....	21
Bảng 2.1. Mục tiêu kiểm soát đường huyết ở người bệnh ĐTĐ cao tuổi .....	52
Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi và giới của các đối tượng nghiên cứu .....	59
Bảng 3.2. Tuổi phát hiện ĐTĐ của các bệnh nhân nghiên cứu .....	59
Bảng 3.3. Một số thông số CLS thông thường của các đối tượng nghiên cứu.....	60
Bảng 3.4. Thời gian mắc ĐTĐ.....	61
Bảng 3.5. Tỷ lệ một số biến chứng mạch máu của đái tháo đường .....	61
Bảng 3.6. So sánh một số yếu tố giữa nhóm có và không có BCMM .....	62
Bảng 3.7. Một số thông số đánh giá tiêu cầu ở các đối tượng nghiên cứu.....	62
Bảng 3.8. Liên quan giữa độ ngưng tập TC và một số yếu tố ở nhóm ĐTĐ .....	63
Bảng 3.9. Một số xét nghiệm thời gian đông máu .....	64
Bảng 3.10. Tương quan giữa PT và APTT với một số yếu tố đông máu.....	64
Bảng 3.11. Nồng độ / hoạt tính của một số yếu tố đông máu và kháng đông.....	65
Bảng 3.12. Tương quan giữa nồng độ/hoạt tính của các yếu tố đông máu và kháng đông .....	66
Bảng 3.13. Liên quan giữa các yếu tố đông máu và kháng đông với tuổi .....	67
Bảng 3.14. Liên quan giữa các yếu tố đông máu và kháng đông với giới tính .....	68
Bảng 3.15. Liên quan giữa các yếu tố đông máu/kháng đông với tuổi phát hiện ĐTĐ.....	68
Bảng 3.16. Liên quan giữa các yếu tố đông máu/kháng đông với thời gian mắc ĐTĐ.....	69
Bảng 3.17. Liên quan giữa các yếu tố đông máu và kháng đông với mức độ kiểm soát đường huyết .....	70
Bảng 3.18. Tương quan giữa các yếu tố đông máu và kháng đông với lipid máu .....	71
Bảng 3.19. Liên quan giữa các yếu tố đông máu/kháng đông với rối loạn lipid máu ...	71
Bảng 3.20. Liên quan giữa các yếu tố đông máu và kháng đông với tăng huyết áp .....	72
Bảng 3.21. Nồng độ/ hoạt tính của một số yếu tố đánh giá tiêu sợi huyết.....	72
Bảng 3.22. Nồng độ PAI-1 và D-dimer ở nhóm ĐTĐ có và không có BCMM so với chúng .....	73

Bảng 3.23. Liên quan giữa nồng độ PAI-1 và D-dimer với một số yếu tố .....	73
Bảng 3.24. Tương quan giữa nồng độ PAI-1 và D-dimer với lipid máu .....	74
Bảng 3.25. Tương quan giữa nồng độ PAI-1 và D-dimer với các yếu tố đông máu và kháng đông tự nhiên .....	74
Bảng 3.26. Liên quan giữa độ ngưng tập tiểu cầu với các BCMM của ĐTD .....	75
Bảng 3.27. Đường cong ROC dự báo các BCMM của PT, APTTr và TTr .....	76
Bảng 3.28. Liên quan giữa nồng độ fibrinogen với các BCMM của đái tháo đường....	76
Bảng 3.29. Phân tích hồi qui logistic đa biến đánh giá liên quan giữa nồng độ fibrinogen với các biến chứng mạch máu của ĐTD .....	77
Bảng 3.30. Liên quan giữa hoạt tính FVII với các BCMM của đái tháo đường .....	78
Bảng 3.31. Phân tích hồi qui logistic đa biến đánh giá liên quan giữa hoạt tính FVII với các biến chứng mạch máu của ĐTD .....	79
Bảng 3.32. Liên quan giữa hoạt tính FVIII với các BCMM của đái tháo đường.....	79
Bảng 3.33. Phân tích hồi qui logistic đa biến đánh giá liên quan giữa hoạt tính FVIII với các biến chứng mạch máu của ĐTD .....	80
Bảng 3.34. Liên quan giữa nồng độ vWF với các BCMM của ĐTD .....	81
Bảng 3.35. Phân tích hồi qui logistic đa biến đánh giá liên quan giữa nồng độ vWF với các biến chứng mạch máu của ĐTD .....	82
Bảng 3.36. Liên quan giữa antithrombin III với các BCMM của ĐTD.....	82
Bảng 3.37. Liên quan giữa protein C với các BCMM của đái tháo đường.....	83
Bảng 3.38. Liên quan giữa protein S với các BCMM của đái tháo đường .....	83
Bảng 3.39. Liên quan giữa nồng độ D-dimer với các BCMM của đái tháo đường.....	87
Bảng 3.40. Phân tích hồi qui logistic đa biến đánh giá liên quan giữa nồng độ D-dimer với các BCMM của ĐTD.....	87
Bảng 3.41. Liên quan giữa nồng độ PAI-1 với các BCMM của đái tháo đường .....	88
Bảng 3.42. Phân tích hồi qui logistic đa biến đánh giá liên quan giữa .....	88
PAI-1 với các BCMM của ĐTD .....	88
Bảng 3.43. Liên quan giữa hoạt tính plasminogen với các BCMM của ĐTD .....	89
Bảng 4.1. Tỷ lệ BCMM ở người bệnh ĐTD type 2 cao tuổi trong một số nghiên cứu .	92
Bảng 4.2. Thay đổi PT và APTT ở người bệnh ĐTD type 2.....	95

Bảng 4.3. Một số nghiên cứu về sự thay đổi các yếu tố đông máu trong ĐTĐ type 2..	97
Bảng 4.4. Thay đổi của các yếu tố tham gia tiêu sợi huyết trong ĐTĐ type 2.....	109
Bảng 4.5. Một số nghiên cứu về liên quan giữa fibrinogen với các BCMM của ĐTĐ	113
Bảng 4.6. Một số nghiên cứu về liên quan giữa FVII với các BCMM của ĐTĐ.....	116
Bảng 4.7. Một số nghiên cứu về liên quan giữa vWF với các BCMM của ĐTĐ .....	119
Bảng 4.8. Một số nghiên cứu về liên quan giữa PAI-1 với các BCMM của ĐTĐ .....	121
Bảng 4.9. Một số nghiên cứu về liên quan giữa D-dimer với các BCMM của ĐTĐ ..	124

## **DANH MỤC CÁC HÌNH, SƠ ĐỒ VÀ BIỂU ĐỒ**

Hình 1.1. Thay đổi chức năng nội mạc trong đái tháo đường.....	6
Hình 1.2. Cơ chế rối loạn chức năng tiểu cầu trong đái tháo đường type 2.....	9
Hình 1.3. Sự thay đổi cấu trúc cục máu đông trong ĐTĐ.....	18
Sơ đồ 2.1. Các bước tiến hành nghiên cứu.....	40
Biểu đồ 3.1. Liên quan giữa tăng vWF và FVII với các BCMM.....	84
Biểu đồ 3.2. Liên quan giữa tăng fibrinogen và FVII với các BCMM.....	85
Biểu đồ 3.3. Liên quan giữa tăng fibrinogen và vWF với các BCMM.....	86

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường (ĐTĐ) là một nhóm bệnh rối loạn chuyển hóa glucid đặc trưng bởi tình trạng tăng đường huyết mạn tính gây ra do giảm tiết insulin, đề kháng insulin hoặc kết hợp cả hai [1]. Đái tháo đường hiện đang được coi là một vấn đề sức khỏe toàn cầu với tổng số người mắc trên thế giới đã gia tăng nhanh chóng từ 171 triệu người vào năm 2000, lên 425 triệu người vào năm 2015 và dự báo đến năm 2045 sẽ là 629 triệu người. Độ lưu hành của bệnh cũng tăng lên rõ rệt theo tuổi, từ 7,5% ở tuổi 25 lên 17,9% ở nhóm tuổi 64 - 75 và 23% ở nhóm tuổi > 70 [2]. Theo số liệu của Liên đoàn Đái tháo đường Quốc tế (IDF), Việt Nam hiện có khoảng 3,3 triệu người mắc bệnh ĐTĐ [2], trong đó, tỷ lệ mắc bệnh ở người cao tuổi đang có xu hướng gia tăng cùng với những thách thức về già hóa dân số [3].

Đái tháo đường có thể gây ra nhiều biến chứng nguy hiểm, trong đó, các biến chứng mạch máu chính là những nguyên nhân hàng đầu gây tàn phế và tử vong do bệnh [4],[5]. Cơ chế gây ra các biến chứng này khá phức tạp và có sự phối hợp của nhiều yếu tố, trong đó, được đề cập đến nhiều là các rối loạn đông cầm máu và tiêu sợi huyết xảy ra khá phổ biến ở người bệnh ĐTĐ [6]. Xu hướng tăng đông trong ĐTĐ đã được phát hiện ở nhiều nghiên cứu, với biểu hiện tăng nồng độ và sự hoạt hóa trong huyết tương của nhiều yếu tố đông cầm máu như fibrinogen, yếu tố VII, VIII, XI, XII, kallikrein và von Willebrand (vWF) hoặc giảm nồng độ của các chất kháng đông tự nhiên như protein C, protein S, antithrombin III (AT-III)... Sự mất cân bằng này biểu hiện rõ rệt nhất ở những bệnh nhân có biến chứng tắc mạch [7]. Cùng với tình trạng tăng đông, nhiều nghiên cứu còn cho thấy xu hướng giảm tiêu sợi huyết rõ rệt ở các bệnh nhân ĐTĐ và mối liên quan của rối loạn này với các biến chứng mạch máu của bệnh [7]. Bên cạnh đó, người bệnh ĐTĐ cũng thường

có tăng hoạt tính của tiểu cầu và rối loạn chức năng điều hòa đông máu tại chỗ của các tế bào nội mạc mạch máu, dẫn đến tăng nguy cơ huyết khối [8],[9].

Ở người bệnh ĐTĐ cao tuổi, các rối loạn đông cầm máu còn có thể biểu hiện một cách rõ rệt hơn do bản thân tuổi già cũng là một yếu tố nguy cơ độc lập gây ra tình trạng tăng đông và giảm tiêu sợi huyết. Theo một số nghiên cứu dịch tễ học, nồng độ của nhiều yếu tố đông cầm máu như fibrinogen, yếu tố VII, VIII, Von Willebrand (VWF) đều tăng dần theo tuổi. Chức năng tiểu cầu cũng có những thay đổi liên quan đến tuổi tác, với độ ngưng tập của tiểu cầu với ADP tăng trung bình 10% qua mỗi thập kỷ. Bên cạnh đó, nồng độ của những yếu tố có vai trò quan trọng trong cơ chế tiêu sợi huyết như t-PA và PAI cũng được ghi nhận tăng dần theo tuổi [11].

Trong những năm gần đây, ở trong nước đã có một số nghiên cứu về tình trạng đông cầm máu ở người bệnh ĐTĐ được công bố [6],[12],[13], tuy nhiên, chưa có những nghiên cứu riêng cho nhóm bệnh nhân cao tuổi. Bên cạnh đó, mối liên quan giữa tình trạng tăng đông với các biến chứng mạch máu của ĐTĐ cũng không hoàn toàn thống nhất giữa các nghiên cứu. Vì những lý do đó, tôi quyết định lựa chọn đề tài “*Nghiên cứu tình trạng đông cầm máu ở người cao tuổi bị bệnh đái tháo đường type 2 và mối liên quan với các biến chứng mạch máu*” nhằm các mục tiêu sau:

1. *Nghiên cứu một số đặc điểm của tình trạng đông cầm máu ở người bệnh đái tháo đường type 2 cao tuổi.*

2. *Phân tích mối liên quan giữa các chỉ số đông cầm máu với một số biến chứng mạch máu của đái tháo đường.*



## Chương 1

### TỔNG QUAN TÀI LIỆU

#### 1.1. Vài nét về bệnh đái tháo đường ở người cao tuổi

##### 1.1.1. Chẩn đoán

- Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTD ở người cao tuổi tương tự tiêu chuẩn được áp dụng ở người trẻ tuổi trưởng thành .
- Nguy cơ mắc ĐTD tăng dần theo tuổi nên tất cả người cao tuổi được khuyến cáo nên khám sàng lọc định kỳ hàng năm để phát hiện bệnh.
- Việc đo đường huyết lúc đói rất có giá trị trong phát hiện ĐTD ở người trẻ tuổi nhưng lại có thể bỏ sót tới 31% các trường hợp ĐTD ở người cao tuổi. Do đó, ở nhóm tuổi này, nghiệm pháp dung nạp glucose được cho là một công cụ chẩn đoán tốt hơn so với xét nghiệm đường huyết lúc đói.

##### 1.1.2. Phân loại

Theo Hội ĐTD Hoa Kỳ, bệnh ĐTD bao gồm 3 nhóm chính: ĐTD type 1, ĐTD type 2 và một số loại ĐTD đặc biệt khác.

- *Đái tháo đường type 1*: Gây ra do tổn thương tế bào  $\beta$  của tụy dẫn đến thiếu insulin tuyệt đối, nguy cơ nhiễm toan ceton cao
- *Đái tháo đường type 2*: chiếm phần lớn các trường hợp ĐTD ở người cao tuổi, đặc trưng bởi tình trạng rối loạn hoạt động hoặc tiết insulin: có thể thay đổi từ đề kháng insulin chiếm ưu thế với thiếu insulin tương đối đến giảm tiết insulin chiếm ưu thế kèm theo đề kháng insulin hoặc không.
- *Các type ĐTD đặc biệt khác*:
  - + Rối loạn chức năng tế bào  $\beta$  do khiếm khuyết gen: MODY 1, MODY 2, MODY 3, MODY 4, ĐTD ty lạp thể
  - + Giảm hoạt tính của insulin do khiếm khuyết gen.
  - + Bệnh lý tụy ngoại tiết: viêm tụy cấp, sau chấn thương/phẫu thuật cắt tụy... [1]

### 1.1.3. *Biến chứng*

– Gồm 2 nhóm chính là biến chứng cấp tính và biến chứng mạn tính, trong đó, các biến chứng mạn tính là nguyên nhân chính gây tử vong do bệnh. Thời gian tăng đường huyết thường tỷ lệ thuận với nguy cơ của các biến chứng mạn tính. Biến chứng mạn tính gồm: biến chứng mạch máu, biến chứng thần kinh, bệnh lý bàn chân do ĐTĐ...[1]

– Các biến chứng mạch máu của ĐTĐ bao gồm 2 nhóm chính: biến chứng vi mạch và biến chứng mạch máu lớn.

*a. Biến chứng vi mạch:* gây ra do tổn thương các mạch máu có đường kính < 30 $\mu$ m (tiểu động mạch, mao mạch, tiểu tĩnh mạch), dẫn đến triệu chứng ở nhiều hệ thống cơ quan khác nhau

– *Bệnh lý võng mạc ĐTĐ*

+ Theo DRS (Diabetic Retinopathy study) và ETDRS (Early treatment diabetic retinopathy study), bệnh võng mạc do ĐTĐ được chia làm 3 giai đoạn: bệnh võng mạc không tăng sinh, bệnh võng mạc tiền tăng sinh và bệnh võng mạc tăng sinh .

+ Bên cạnh tổn thương võng mạc, ĐTĐ còn có thể gây ra một số biến chứng khác ở mắt như đục thủy tinh thể, glaucoma (thường là góc mở).

– *Biến chứng thận do ĐTĐ*

+ Tổn thương thận là một biến chứng nặng và thường gặp của ĐTĐ, là nguyên nhân hàng đầu gây suy thận giai đoạn cuối ở nhiều nước trên thế giới.

+ Bệnh thận ĐTĐ tiến triển qua 5 giai đoạn: từ tăng mức lọc cầu thận, đến biểu hiện có microalbumin niệu, protein niệu thường xuyên và cuối cùng là suy thận [1],[5].

*b. Biến chứng mạch máu lớn:* ĐTĐ không phải là nguyên nhân đặc hiệu nhưng là yếu tố làm tăng nguy cơ bệnh tim mạch lên 2 - 4 lần.

– *Bệnh lý mạch vành:* triệu chứng ở bệnh nhân ĐTĐ thường nghèo nàn do hậu quả của biến chứng thần kinh, cơn đau thắt ngực có thể không điển hình hoặc chỉ biểu hiện trên điện tâm đồ.

– *Tai biến mạch máu não*: ĐTD làm tăng tỷ lệ mắc, nguy cơ tử vong và các di chứng nặng nề do tai biến mạch máu não. Ở bệnh nhân ĐTD, nhồi máu não, đặc biệt là nhồi máu ổ khuyết, gặp nhiều hơn xuất huyết não.

– *Bệnh mạch máu ngoại vi*: chủ yếu là viêm tắc động mạch chi, gây loét và hoại tử chi.

– *Tăng huyết áp*: là một biến chứng khá thường gặp của ĐTD [5].

## 1.2. Sự thay đổi tình trạng đông cầm máu ở người bệnh đái tháo đường

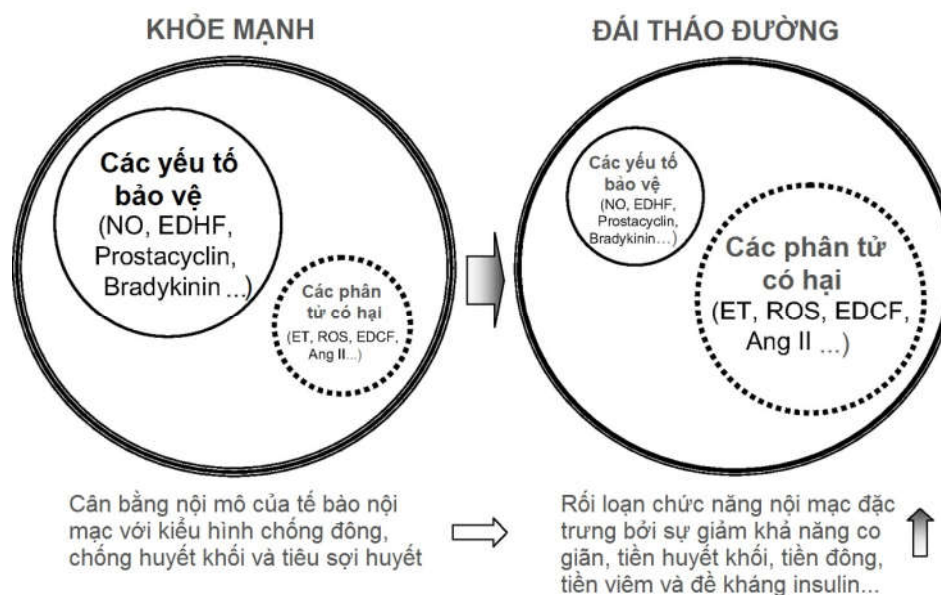
*Bảng 1.1. Thay đổi của một số yếu tố tham gia đông cầm máu trong ĐTD [7]*

<b>Yếu tố đông máu</b>	<b>Nơi sản xuất</b>	<b>Chức năng</b>	<b>Nồng độ/hoạt tính trong ĐTD</b>	<b>Cơ chế</b>
Yếu tố tổ chức	Tế bào nội mạc, cơ trơn mạch máu, monocyte	Khởi động đông máu	Tăng	Tăng insulin Tăng glucose Tăng AGE Tăng gốc ôxy hóa
Yếu tố VII	Gan	Khởi động đông máu	Tăng	Tăng glucose Tăng triglyceride
(Pro)thrombin	Gan	Chuyển fibrinogen thành fibrin	Tăng	Tăng glucose
Fibrinogen	Gan	Tạo thành lưới fibrin	Tăng	Tăng tổng hợp ở gan do kháng insulin
t-PA		Chuyển plasminogen thành plasmin	Tăng hoặc giảm	Rối loạn chức năng tế bào nội mạc
PAI-1	Tế bào nội mạc, gan, mô mỡ, cơ trơn mạch máu	Ức chế tiêu sợi huyết	Tăng	Tăng glucose Kháng insulin
vWF	Tế bào nhân khổng lồ và TB nội mạc	Liên kết tiểu cầu với collagen	Tăng	Tổn thương tế bào nội mạc

### 1.2.1. Sự thay đổi của một số yếu tố tham gia đông cầm máu

Sự thay đổi ở những mức độ khác nhau của hầu hết các yếu tố tham gia vào hoạt động đông cầm máu đã được phát hiện ở người bệnh đái tháo đường (bảng 1.1). Kết quả cuối cùng của những thay đổi này phần lớn đều đưa đến tình trạng tăng đông và giảm tiêu sợi huyết.

#### 1.2.1.1. Rối loạn chức năng tế bào nội mạc mạch máu



**Hình 1.1. Thay đổi chức năng nội mạc trong đái tháo đường [9]**

Chức năng cơ bản của các tế bào nội mạc mạch máu là đảm bảo sự lưu thông máu trong lòng mạch, ngăn ngừa sự hình thành các cục máu đông bằng cách ức chế sự ngưng tập của tiểu cầu, ngăn cản quá trình đông máu và kích thích hệ thống tiêu sợi huyết tại chỗ và duy trì tính hằng định nội mô trong mạch máu. Chức năng duy trì tính cân bằng nội mô mạch máu của nội mạc được thực hiện thông qua sự giải phóng các yếu tố bảo vệ mạch như NO, prostacyclin, bradykinin, Yếu tố tăng phân cực có nguồn gốc nội mạc (*endothelium-derived hyperpolarizing factor - EDHF*) cùng với những phân tử có hại như endothelin, các gốc ôxy hóa tự do (ROS), Yếu tố co mạch phụ thuộc cyclooxygenase có nguồn gốc nội mạc (*endothelium-derived COX-*

*dependent vasoconstricting factor - EDCF*), angiotensin II (AngII)... [8]. Rối loạn chức năng hoạt động của nội mạc có thể dẫn đến mất cân bằng giữa các yếu tố bảo vệ mạch máu và các phân tử có hại, khởi động một chuỗi các sự kiện dẫn đến thúc đẩy sự hình thành của các mảng xơ vữa như tăng tính thấm nội mạc, ngưng tập tiểu cầu, kết dính bạch cầu, hoạt hóa phản ứng viêm... Những mảng xơ vữa được hình thành có thể tồn tại không triệu chứng trong nhiều năm và không gây ra hậu quả nào trên lâm sàng [9],[10].

Ở bệnh nhân ĐTD, tình trạng tăng đường huyết trực tiếp tấn công và làm tổn thương các tế bào nội mạc bằng cách gắn không hồi phục với collagen và các protein cấu trúc dưới nội mạc mạch máu, tạo thành các sản phẩm độc hại AGE (advanced glycation end products). AGE tích tụ ở lớp dưới nội mạc trong suốt thời gian có tăng đường huyết và có liên quan trực tiếp với tình trạng xơ vữa và suy thận. AGE cũng làm thay đổi cấu trúc và đặc tính sinh lý học của màng đáy, dẫn đến sự thay đổi tính thấm và khả năng co giãn của mạch máu [14].

Thrombomodulin là một protein cơ bản của màng đáy. Tăng nồng độ của thrombomodulin trong huyết tương là bằng chứng của tổn thương nội mạc và gián tiếp phản ánh sự thiếu hiệu quả của con đường kháng đông qua protein C [15]. Ở người bệnh ĐTD type 2, tăng nồng độ thrombomodulin có liên quan với tình trạng tổn thương mạch máu lan tỏa, không đặc hiệu mô [16].

Một yếu tố chỉ điểm khác của tổn thương nội mạc là yếu tố von Willebrand (vWF), một glycoprotein được tổng hợp bởi các tế bào nhân khổng lồ và tế bào nội mạc mạch máu. Khi những tế bào này bị tổn thương, nồng độ của vWF trong huyết tương sẽ tăng lên và có thể gây ra tình trạng tăng đông [17]. Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy, nồng độ cao của vWF có thể dự báo sự xuất hiện và tiến triển của các bệnh lý tim mạch, trong khi các nghiên cứu can thiệp lại cho thấy, điều trị kiểm soát tốt ĐTD có thể giúp

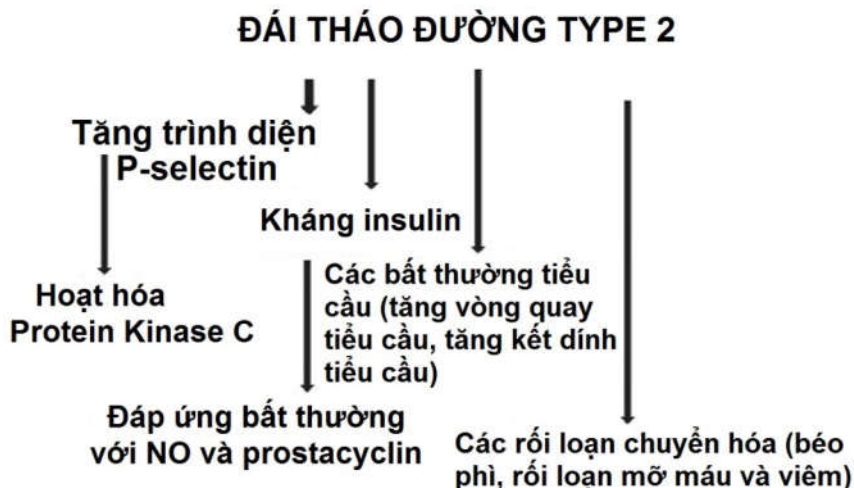
giảm nồng độ của yếu tố này [18]. Tăng nồng độ của vWF có thể được phát hiện trước sự xuất hiện của ĐTD type 2 và có mối liên quan rõ rệt với sự tiến triển của các biến chứng mạch máu trong ĐTD [19]. Tình trạng tăng đường huyết mạn tính cùng với những rối loạn chuyển hóa khác như tăng huyết áp, rối loạn lipid máu hoặc tăng insulin máu cũng có thể gây tổn thương tế bào nội mạc, dẫn đến các biến chứng vi mạch đặc trưng của ĐTD như bệnh thận, võng mạc... Ngoài ra, cũng có giả thuyết cho rằng vi albumin niệu ở bệnh nhân ĐTD cũng là một yếu tố chỉ điểm của tổn thương mạch máu lan tỏa. Điều này giải thích mối liên quan giữa vi albumin niệu và tăng nồng độ thrombomodulin máu với các biến chứng mạch máu trong ĐTD [16].

#### *1.2.1.2. Rối loạn chức năng tiểu cầu trong ĐTD*

Khi nội mạc mạch máu bị tổn thương, các tiểu cầu sẽ đến kết dính vào lớp dưới nội mạc nhờ yếu tố glycoprotein I $\beta$  (GPI $\beta$ ) và yếu tố von Willebrand (vWF) ở lớp collagen dưới nội mạc, hình dạng tiểu cầu thay đổi và bộc lộ các phân tử phospholipid tích điện âm và các thụ thể. Sự giải phóng adenosine diphosphate (ADP) từ các hạt tiểu cầu cùng với sự di chuyển của calcium dẫn đến sự thay đổi hình dạng tiểu cầu, từ đó bộc lộ phân tử glycoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa), cho phép sự tương tác giữa các tiểu cầu gây ra bởi các phân tử fibrinogen. Quá trình này khởi đầu cho hiện tượng ngưng tập tiểu cầu, sự bài tiết các hạt tiểu cầu sau đó sẽ lôi kéo các tiểu cầu khác đến thành mạch tạo thành nút tiểu cầu để tạm thời cầm máu và cách ly vị trí tổn thương [20].

Số lượng tiểu cầu trong máu ngoại vi ở người bệnh ĐTD không có sự thay đổi so với ở người bình thường nhưng tình trạng rối loạn chức năng của nội mạc mạch máu có thể dẫn đến sự hoạt hóa tại chỗ của tiểu cầu, đặc trưng bởi sự tăng kết dính và ngưng tập tiểu cầu [21]. Ngoài ra, tác dụng thẩm thấu của việc tăng đường huyết cũng làm tăng xu hướng ngưng tập và phóng thích hạt của tiểu cầu [22]. Một số nghiên cứu đánh giá chức năng của tiểu cầu từ các mẫu máu của bệnh nhân ĐTD đã nhận thấy có sự tăng tính phản ứng, tăng

số lượng các phân tử GPIb, GPIIb/IIIa và giảm sự lưu động của màng tiểu cầu tương quan với mức độ gắn đường của các protein màng tiểu cầu.



**Hình 1.2. Cơ chế rối loạn chức năng tiểu cầu trong đái tháo đường type 2 [21]**

Các nghiên cứu in vivo cũng tìm thấy những bằng chứng về sự tăng hoạt hóa của tiểu cầu ở những bệnh nhân ĐTD type 2, với sự tăng nồng độ trong huyết tương của beta-thromboglobulin và yếu tố 4 tiểu cầu, những yếu tố chỉ được lưu trữ trong các hạt của tiểu cầu [23]. Một số nghiên cứu khác còn tìm thấy có tăng trình diện phân tử P-selectin (CD62P) trên bề mặt tiểu cầu ở những bệnh nhân ĐTD [21]. Đây là một yếu tố chỉ điểm hoạt hóa tiểu cầu, có liên quan trực tiếp đến sự tạo thành các huyết khối. Các rối loạn chức năng tiểu cầu có thể là một yếu tố nguy cơ quan trọng nhưng thường không phải là duy nhất gây ra huyết khối ở người bệnh ĐTD. Những yếu tố nguy cơ gây tắc mạch được cho là quan trọng nhất liên quan với ĐTD là béo phì, hút thuốc lá, tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu, tuổi cao, nhiễm trùng dai dẳng, ít vận động, bệnh ác tính và sử dụng các thuốc tránh thai [5].

### 1.2.1.3. Sự thay đổi của các yếu tố đông cầm máu trong ĐTD

*a. Yếu tố tổ chức:* Yếu tố tổ chức là một protein màng có chức năng tiền đông, được trình diện bởi các tế bào thành mạch, bạch cầu mono, đại thực bào và tiểu cầu. Sự trình diện yếu tố này bởi các tế bào nội mạc là khá thấp trong

trạng thái nghỉ ngơi nhưng được điều hòa tăng lên khi có sự xuất hiện của tình trạng viêm cấp độ thấp, một biểu hiện thường gặp trong ĐTĐ type 2. Các tế bào cơ trơn thành mạch được bộc lộ sau khi các mảng xơ vữa bị bong vỡ cũng trình diện yếu tố này, đặc biệt, với sự kích thích của các tế bào viêm. Nghiên cứu trên động vật thí nghiệm cho thấy, loại bỏ gen yếu tố tổ chức ở các tế bào cơ trơn thành mạch gây tình trạng tắc mạch do huyết khối kéo dài. Điều này cho thấy vai trò quan trọng của các tế bào này trong việc khởi động và duy trì quá trình hình thành huyết khối thông qua vai trò của yếu tố tổ chức [24].

Nồng độ yếu tố tổ chức trong các mảng xơ vữa ở những người bị bệnh mạch vành không ổn định là cao hơn so với những người có bệnh mạch vành ổn định. Nồng độ của yếu tố này trong huyết thanh cũng tăng lên ở các bệnh nhân có bệnh mạch vành, đặc biệt là hội chứng mạch vành cấp. Điều này khẳng định rõ hơn vai trò của yếu tố tổ chức trong các bệnh lý liên quan đến huyết khối [25]. Nồng độ yếu tố tổ chức trong huyết thanh tăng lên ở các bệnh nhân ĐTĐ type 2 và được điều hòa trực tiếp bởi tác dụng cộng hợp của nồng độ đường huyết và insulin [26]. Nồng độ yếu tố tổ chức trong ĐTĐ cũng bị ảnh hưởng gián tiếp bởi sự tạo thành các sản phẩm glycat hóa cuối cùng và gốc ôxy hóa tự do có khả năng hoạt hóa yếu tố NFκB gây sản xuất ra yếu tố tổ chức [7]. Kiểm soát tốt đường huyết giúp giảm nồng độ yếu tố tổ chức. Gây tăng đường huyết ở người khỏe mạnh cũng làm tăng hoạt tính tiền viêm của yếu tố tổ chức, điều này khẳng định rõ hơn mối liên quan giữa tình trạng tăng đường huyết với nguy cơ tiền đông [24].

*b. Yếu tố VII:* Yếu tố VII là một yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K, được tổng hợp ở gan. Có nhiều bằng chứng cho thấy hoạt tính đông máu của yếu tố này có liên quan với các bệnh lý tim mạch. Bệnh nhân ĐTĐ type 2 và những người thân khỏe mạnh thế hệ thứ nhất của họ đều có tăng hoạt tính yếu tố VII. Ngoài ra, nồng độ yếu tố này cũng tăng lên trong các hội chứng chuyển hóa



cùng với những yếu tố nguy cơ tim mạch khác [27]. Một số nghiên cứu cũng ghi nhận mối liên quan giữa nồng độ yếu tố VII và triglyceride trong huyết tương độc lập với tình trạng béo phì và đề kháng insulin [22]. Giảm nồng độ triglyceride bằng chế độ ăn hoặc sử dụng thuốc cũng giúp giảm nồng độ yếu tố VII. Mối tương quan thuận giữa nồng độ của yếu tố VII và triglyceride được giải thích là do phần yếu tố VII lưu hành trong huyết tương được gắn với các hạt lipoprotein tỷ trọng rất thấp ở trong triglyceride, nhờ đó kéo dài thời gian tồn tại trong huyết tương của yếu tố VII [27].

Đái tháo đường không được kiểm soát tốt làm tăng nồng độ triglyceride, do đó, cải thiện kiểm soát đường huyết có thể giúp giảm nồng độ yếu tố VII. Bên cạnh tác động thông qua triglyceride, tình trạng tăng đường huyết cũng có ảnh hưởng độc lập trên hoạt tính của yếu tố VII. Nghiên cứu trên người khỏe mạnh cho thấy, tăng đường huyết kéo dài trong 18-72 giờ cũng dẫn đến tăng hoạt tính đông máu của yếu tố VII [7]. Sự thay đổi nồng độ yếu tố VII cũng liên quan rõ rệt với các biến chứng của ĐTD. Sự xuất hiện của microalbumin niệu ở bệnh nhân ĐTD được chứng minh có liên quan với nồng độ cao của yếu tố VII, độc lập với nồng độ triglyceride [24]. Một số nghiên cứu lâm sàng cho thấy, điều trị các thuốc hạ mỡ máu statin, ngoài tác dụng trực tiếp trên lipid máu còn giúp giảm nồng độ yếu tố VII trong huyết tương, nhờ đó điều hoà đông cầm máu [28].

*c. Yếu tố VIII và von Willebrand (vWF):* Phức hợp yếu tố VIII/vWF được phát hiện tăng lên ở bệnh nhân ĐTD type 2 và hội chứng kháng insulin. Những thay đổi này có liên quan với sự xuất hiện của rối loạn chức năng nội mạc mạch máu và quá trình viêm [9]. Khoảng 95% yếu tố VIII lưu hành trong huyết tương được gắn với vWF và 5% lưu hành tự do [29]. Nồng độ trong huyết tương của vWF chủ yếu liên quan đến sự bài tiết của các tế bào nội mạc và do phản ứng viêm đáp ứng với yếu tố hoại tử u (TNF). Nồng độ

yếu tố VIII cũng tăng lên trong tình trạng viêm nhưng không phải do sự tăng tổng hợp của yếu tố này mà là do sự tăng nồng độ của vWF, protein mang chủ yếu của yếu tố VIII [17]. Thời gian bán thải của yếu tố VIII đã tăng từ 37 phút ở dạng tự do lên 24,5 giờ khi được gắn với vWF. Khi được truyền tĩnh mạch, thời gian bán thải sinh lý của yếu tố này là xấp xỉ 12 giờ và có thể bị ảnh hưởng bởi một số yếu tố như nồng độ vWF, nhóm máu, tuổi, sự thay đổi cấu trúc của yếu tố VIII... Tăng nồng độ yếu tố VIII trong huyết tương được xác định là một yếu tố nguy cơ độc lập gây ra huyết khối [29].

*d. Fibrinogen:* Fibrinogen là một protein phân tử lớn bao gồm 2 tập hợp của 3 chuỗi  $\alpha$ ,  $\beta$  và  $\gamma$  được nối với nhau bằng cầu nối disulfide. Nồng độ fibrinogen được phát hiện tăng lên ở cả bệnh nhân ĐTĐ type 1 và type 2 so với người khỏe mạnh cùng nhóm tuổi, điều trị hạ đường huyết với metformin giúp giảm đáng kể nồng độ của protein này [24]. Ngoài ra, nồng độ fibrinogen cũng tăng lên ở những người thân khỏe mạnh của các bệnh nhân ĐTĐ [7], điều này cho thấy một số rối loạn trong huyết tương có thể đi trước sự xuất hiện của ĐTĐ trên lâm sàng. Mối liên quan giữa nồng độ fibrinogen, insulin và high-density lipoprotein (HDL) đã được ghi nhận, điều này cho thấy fibrinogen có thể là một phần của cụm yếu tố nguy cơ tim mạch trong ĐTĐ [30].

Một số cơ chế đã được đề xuất để giải thích cho sự thay đổi nồng độ của fibrinogen trong ĐTĐ. Đầu tiên là cơ chế liên quan đến tình trạng viêm cấp độ thấp, theo đó, nồng độ interleukin-6 tăng lên ở bệnh nhân ĐTĐ và kích thích các tế bào gan sản xuất ra fibrinogen, điều này cho thấy một mối liên quan khá rõ rệt giữa tình trạng viêm và tăng đông [31]. Cơ chế thứ hai liên quan đến đề kháng insulin, một đặc điểm bệnh lý học cơ bản của đái tháo đường type 2. Theo đó, các tế bào gan ở người bệnh ĐTĐ type 2 sẽ tăng sản xuất fibrinogen để đáp ứng với insulin, trái ngược với đáp ứng ở người khỏe mạnh và ĐTĐ type 1. Tăng tổng hợp fibrinogen sau bữa ăn cũng được phát

hiện ở người bệnh ĐTD type 2 nhưng không được tìm thấy ở nhóm chứng khỏe mạnh. Như vậy, có sự rối loạn điều hòa tổng hợp fibrinogen tại gan trong ĐTD type 2 [32]. Mối tương quan giữa nồng độ fibrinogen và nồng độ đường huyết cũng đã được ghi nhận, điều đó cho thấy đường huyết có thể trực tiếp điều chỉnh nồng độ fibrinogen, mặc dù đường huyết được kiểm soát tốt có thể không giúp giảm được nồng độ fibrinogen [33]. Đáng lưu ý là việc sử dụng một số thuốc hạ đường huyết, như metformin, có thể giúp giảm nồng độ fibrinogen [34].

Bên cạnh sự thay đổi về nồng độ, phân tử fibrinogen ở người bệnh ĐTD cũng bị gắn đường (glycation) và tạo ra một cấu trúc fibrin dày đặc hơn, có sợi nhỏ hơn và kháng lại quá trình tiêu sợi huyết. Các sợi fibrin bị gắn đường sẽ ít gắn với cả yếu tố hoạt hóa plasminogen tổ chức (t-PA) và plasminogen, tạo ra ít plasmin hơn, nhưng lại gắn nhiều hơn với  $\alpha$ 2-antiplasmin [24].

*e. Thrombin:* Prothrombin (được tổng hợp ở gan) là tiền thân của thrombin, yếu tố đóng vai trò then chốt trong cơ chế tạo huyết khối bằng cách chuyển fibrinogen thành fibrin. Nồng độ thrombin có thể ảnh hưởng đến sự tạo thành cục fibrin và có một vai trò chính trong việc xác định cấu trúc và tính ổn định của cục máu đông [7]. Nồng độ thrombin tăng cao sẽ tạo thành cục máu đông đậm đặc, kháng lại quá trình tiêu sợi huyết.

Sự tạo thành thrombin tăng lên trong cả ĐTD type 1 và type 2 thứ phát sau quá trình hoạt hóa mức độ thấp của hệ thống đông máu [7]. Ngoài ra, tăng đường huyết cũng liên quan với sự tăng sản xuất thrombin và kiểm soát được đường huyết cũng giúp giảm quá trình tổng hợp yếu tố này. Điều này cho thấy rõ hơn vai trò tiền đông của tình trạng tăng đường huyết [35].

Bên cạnh các yếu tố đông máu nói trên, một số yếu tố chỉ điểm tình trạng tăng đông như đoạn prothrombin 1+2 (F1+2), phức hợp thrombin-antithrombin (TAT) và fibrinopeptide A (FPA) cũng được phát hiện tăng lên

ở bệnh nhân ĐTĐ với các bệnh đồng mắc như tăng huyết áp, bệnh mạch máu não hoặc bệnh lý cầu thận, độc lập với việc kiểm soát tốt đường huyết [20].

*g. Yếu tố XIII:* Ở bệnh nhân ĐTĐ có tăng gắn chéo của  $\alpha$ 2-antiplasmin, một enzyme chống tiêu sợi huyết quan trọng, với fibrinogen trong quá trình tạo huyết khối. Cơ chế cho sự biến đổi này chưa được làm sáng tỏ, tuy nhiên, nó được cho là liên quan đến những thay đổi cấu trúc của phân tử fibrinogen do tình trạng tăng đường huyết hoặc thông qua sự tăng hoạt hóa của yếu tố XIII bởi thrombin [24].

#### *1.2.1.4. Sự thay đổi của các chất kháng đông tự nhiên*

Kiểm soát đông máu bởi các chất kháng đông tự nhiên cũng là một phần quan trọng của hoạt động đông cầm máu. Có 2 nhóm chất kháng đông tự nhiên chủ yếu, bao gồm nhóm các chất ức chế serine protease (antithrombin - AT, heparin cofactor II, chất ức chế con đường qua yếu tố tổ chức - TFPI) và nhóm protein C, protein S. Hoạt động của các chất kháng đông này giúp cho việc tạo thành fibrin chỉ xảy ra giới hạn tại những vị trí nội mạc bị tổn thương. Thiếu hụt protein C, protein S và AT được chứng minh là những yếu tố nguy cơ gây huyết khối, vì nồng độ thấp của các chất này trong huyết tương làm giảm hiệu quả của các cơ chế kháng đông tự nhiên [17].

Một số nghiên cứu cho thấy, tình trạng tăng đường huyết ở người bệnh ĐTĐ làm giảm hoạt tính sinh học của antithrombin (AT), một yếu tố nguy cơ gây ra tình trạng tiền đông, nhưng nồng độ kháng nguyên vẫn bình thường hoặc tăng. Điều này được giải thích là do việc gắn đường không qua enzyme vào các protein này làm thay đổi cấu trúc dẫn đến rối loạn chức năng hoạt động của chúng [20]. Các kết quả nghiên cứu về nồng độ AT ở bệnh nhân ĐTĐ cho kết quả khá mâu thuẫn. Một số nghiên cứu nhận thấy các bệnh nhân ĐTĐ và béo phì đều có giảm nồng độ của antithrombin (AT), trong khi một số nghiên cứu khác lại phát hiện có tăng nồng độ yếu tố này ở những bệnh

nhân ĐTD có tổn thương võng mạc, những người kiểm soát đường huyết kém và người da đen [24].

Nồng độ kháng nguyên và hoạt động chức năng của protein C trong huyết tương cũng tăng lên ở các bệnh nhân ĐTD và sự thay đổi này không gây ra do phản ứng viêm vì protein C không phải là một protein pha cấp [16]. Điều trị hạ mỡ máu bằng các thuốc statin có thể ảnh hưởng đến hoạt động của protein C bằng cách làm tăng trình diện thrombomodulin trên nội mô, kết quả là làm tăng hoạt hóa protein C, dẫn đến tác dụng kháng đông in vivo [28]. Nồng độ protein C cũng bị ảnh hưởng bởi những yếu tố khác như tuổi (người già thường có nồng độ protein C cao hơn so với người trẻ tuổi), thai nghén, mãn kinh, điều trị thay thế hormon ở nữ giới và dùng thuốc tránh thai đường uống cũng làm tăng nồng độ protein C [16].

Bên cạnh sự thay đổi của AT và protein C, nồng độ TFPI cũng được phát hiện tăng lên ở các bệnh nhân ĐTD có tổn thương võng mạc [24].

Sự thiếu hụt về số lượng hoặc chất lượng của antithrombin, protein C và protein S là những yếu tố nguy cơ gây huyết khối tĩnh mạch nhưng lại ít có ý nghĩa lâm sàng vì khi nồng độ các yếu tố này tăng lên cũng không giúp giảm nguy cơ huyết khối [36].

#### *1.2.1.5. Rối loạn quá trình tiêu sợi huyết*

Cục máu đông chỉ được hình thành một cách tạm thời và khi tổn thương nội mạc được giải quyết, cục máu đông sẽ bị loại bỏ bởi hệ thống tiêu sợi huyết. Trong quá trình này, plasminogen được chuyển thành plasmin, hoạt chất có tác dụng giáng hóa fibrin để tạo thành D-dimer [17]. Hoạt động của hệ thống tiêu sợi huyết cũng được điều hòa bởi các chất hoạt hóa và chất ức chế. Hệ thống tiêu sợi huyết có thể bị ức chế theo 2 con đường riêng biệt. Chất ức chế chất hoạt hóa plasminogen type 1 (PAI-1) ức chế cả 2 dạng của yếu tố hoạt hóa plasminogen là dạng tổ chức (t-PA) và dạng urokinase (u-PA),

nhờ đó, làm giảm sự tổng hợp plasmin. Trong khi đó, những chất ức chế khác như  $\alpha$ -2-antiplasmin lại tác động trực tiếp trên plasmin, ức chế hoạt tính xúc tác của chúng [17].

*a. Sự thay đổi của plasminogen và plasmin:* Tăng gần đường vào các phân tử plasminogen đã được quan sát thấy ở các bệnh nhân ĐTD so với nhóm chứng khỏe mạnh, điều này có thể làm giảm quá trình chuyển đổi thành plasmin, cùng với sự giảm hoạt tính của bản thân plasmin khi nó được tạo thành, điều này góp phần gây ra hiện tượng giảm tiêu sợi huyết trong ĐTD [7].

*b. Sự thay đổi của PAI-1:* PAI-1 được tổng hợp bởi nhiều nguồn khác nhau, như các tế bào nội mạc, tổ chức mỡ và tế bào gan. Số lượng lớn của PAI-1 được lưu trữ ở trong tiểu cầu và có thể tạo thành những cục máu đông giàu tiểu cầu kháng tiêu sợi huyết. Một số cytokine viêm như interleukin 1 (IL-1) và TNF kích thích sự tổng hợp PAI-1 ở nội mạc cùng với các yếu tố và hormon tăng trưởng như estrogen, insulin và thrombin. Nồng độ PAI-1 trong dải từ 0- 200 ng/mL, trung bình là 50 - 60 ng/mL, tăng dần theo tuổi và có sự biến thiên trong ngày với nồng độ cao hơn về buổi sáng [17],[36]. Tăng đường huyết cũng kích thích sự tổng hợp PAI-1, làm kéo dài sự tồn tại của cục máu đông và tạo ra huyết khối. Một số nghiên cứu cho thấy, tăng nồng độ PAI-1 cũng là một yếu tố nguy cơ độc lập cho sự phát triển của ĐTD type 2 ở người bình thường, có nghĩa là sự tăng nồng độ PAI-1 xuất hiện trước ĐTD type 2. Tăng nồng độ của PAI-1 cũng liên quan với một số yếu tố trong hội chứng kháng insulin như chỉ số khối cơ thể, tăng huyết áp, tăng triglyceride máu và tăng insulin máu ở cả những người khỏe mạnh và những người bị ĐTD type 2 hoặc những người có bệnh tim mạch [37]. Các nghiên cứu can thiệp đã cho thấy, giảm cân, vận động và điều trị metformin giúp giảm nồng độ PAI-1 [7],[24].

*c. Sự thay đổi của t-PA:* Nồng độ t-PA tăng lên ở người bệnh ĐTD, nhưng

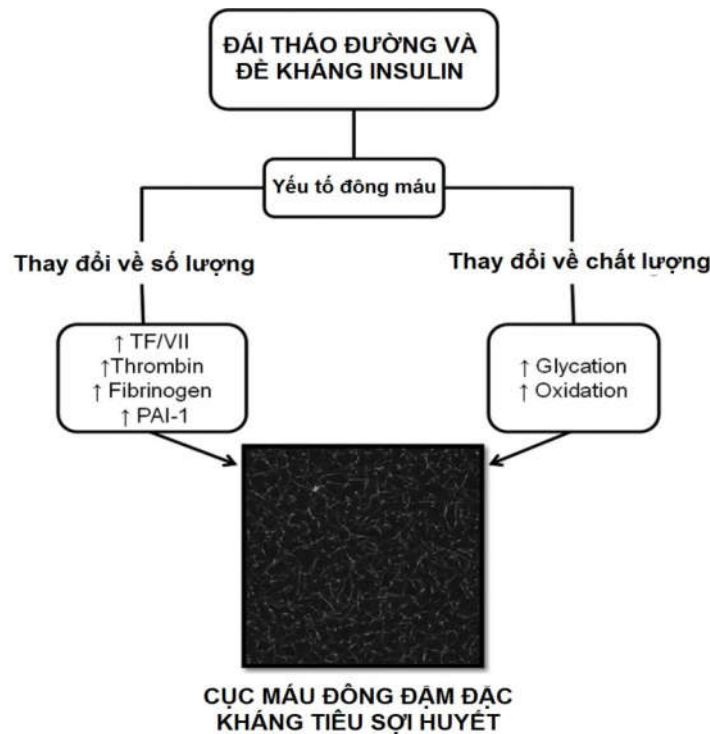
hầu hết t-PA lưu hành trong tuần hoàn có gắn với PAI-1, do đó, có thể giải thích sự tăng nồng độ t-PA là do tăng nồng độ lưu hành tuần hoàn của PAI-1. Tuy nhiên, nồng độ của PAI-1 thường tăng vượt quá t-PA, do đó, tăng t-PA ít đem lại lợi ích cho những người bệnh có nguy cơ tắc mạch cao [7].

*d. Sự thay đổi của D-dimer:* Nhiều nghiên cứu cho thấy, người bệnh ĐTD có tăng nồng độ D-dimer. Tuy nhiên, trong điều kiện bình thường, khi có tình trạng tăng đông cũng sẽ kéo theo tình trạng tăng tiêu sợi huyết. Khi tình trạng tăng đông và giảm tiêu sợi huyết cùng xuất hiện trong ĐTD, sự thay đổi của các yếu tố chỉ điểm này có thể không được đánh giá cao [38]. Một yếu tố khác cũng cần được lưu ý ở người bệnh ĐTD là những sợi fibrin được tạo thành từ fibrinogen gắn đường thường khó bị giáng hóa để tạo ra D-dimer, có thể là yếu tố góp phần làm giảm nồng độ của yếu tố này. Giá trị lâm sàng của D-dimer hiện nay chủ yếu là để loại trừ huyết khối tĩnh mạch sâu và nhồi máu phổi do giá trị dự báo âm tính khá cao của yếu tố này [7].

Như vậy, quá trình đông cầm máu và tiêu sợi huyết ở bệnh nhân ĐTD đã có những biến đổi hết sức phức tạp và đa chiều, với những rối loạn được phát hiện ở nhiều vị trí khác nhau. Kết quả cuối cùng của những thay đổi này đều hướng đến tình trạng tăng đông và giảm tiêu sợi huyết, làm tăng nguy cơ hình thành cục máu đông và các biến chứng tắc mạch ở bệnh nhân ĐTD.

### ***1.2.2. Sự thay đổi cấu trúc cục máu đông trong ĐTD***

Các nghiên cứu về cấu trúc cục máu đông ở các bệnh nhân ĐTD cho thấy các cục máu đông này bị giảm khả năng thấm so với nhóm chứng do có cấu trúc đậm đặc hơn, sự thay đổi này độc lập với sự xuất hiện của các biến chứng vi mạch của ĐTD. Sử dụng kỹ thuật hiển vi đồng tiêu cho thấy cục máu đông ở bệnh nhân ĐTD được tạo thành từ một số lượng lớn fibrinogen được lọc từ huyết tương để có một cấu trúc lưới fibrin đậm đặc hơn so với nhóm chứng (hình 1.3).



**Hình 1.3. Sự thay đổi cấu trúc cục máu đông trong ĐTD [39]**

Nghiên cứu của Dunn và cộng sự sử dụng fibrinogen được tinh lọc từ huyết tương của 150 bệnh nhân ĐTD type 2 và 50 người khỏe mạnh cho thấy, cục máu đông được tạo thành từ các bệnh nhân ĐTD có cấu trúc đậm đặc hơn, đặc trưng bởi kích thước lỗ nhỏ hơn, các sợi dày hơn và nhiều điểm nhánh hơn so với nhóm chứng, điều này cho thấy những thay đổi sau dịch mã của fibrinogen trực tiếp chịu trách nhiệm cho những thay đổi cấu trúc của cục máu đông ở bệnh nhân ĐTD. Ngoài ra, tỷ lệ HbA1c cũng có mối tương quan nghịch với kích thước lỗ và tương quan thuận với số điểm nhánh trong cục máu đông, cho thấy nguy cơ huyết khối tăng lên khi đường huyết được kiểm soát không tốt [39]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác có cỡ mẫu nhỏ hơn lại không tìm thấy sự khác biệt giữa bệnh nhân ĐTD và nhóm chứng khỏe mạnh về cấu trúc của cục máu đông [7].

Bên cạnh cấu trúc cục máu đông, tốc độ tiêu sợi huyết cũng bị thay đổi ở bệnh nhân ĐTD. Quá trình tiêu cục máu đông được tạo thành ở các bệnh nhân



ĐTĐ thường chậm hơn so với nhóm chứng, nguyên nhân một phần liên quan đến việc giảm gắn plasminogen vào lưới fibrin cùng với sự rối loạn tổng hợp plasmin [37].

Sự thay đổi về số lượng của các yếu tố đông máu trong ĐTĐ có thể là yếu tố ảnh hưởng rõ rệt nhất đến siêu cấu trúc cuối cùng của cục máu đông. Bên cạnh đó, sự thay đổi về chất của các yếu tố đông máu cũng có thể ảnh hưởng đến cấu trúc cục máu đông. Nồng độ đường huyết cao kéo dài làm tăng quá trình gắn đường vào fibrinogen, cục máu đông được tạo thành từ fibrinogen gắn đường có cấu trúc đậm đặc hơn và kháng lại quá trình tiêu sợi huyết [35]. Một số nghiên cứu gần đây còn chỉ ra rằng, glycoaldehyde, một sản phẩm phụ của quá trình gắn đường với phân tử protein, có thể gây các biến đổi sau dịch mã của fibrinogen, từ đó làm rối loạn quá trình tiêu sợi huyết. Các biến đổi sau dịch mã khác của fibrinogen như bị ôxy hóa, một quá trình bệnh lý học gắn liền với ĐTĐ, cũng có thể làm thay đổi cấu trúc cục máu đông. Tuy nhiên, không phải tất cả các biến đổi sau dịch mã của fibrinogen đều ảnh hưởng tiêu cực đến cấu trúc cục máu đông. Acetyl hóa fibrinogen, cả trong và ngoài cơ thể, đều tạo ra cục máu đông kém đậm đặc và dễ bị phân hủy hơn [7].

Như vậy, sự kết hợp của tình trạng tăng đường huyết kéo dài với những rối loạn của hoạt động đông cầm máu trong ĐTĐ đã tạo ra những thay đổi đáng kể đối với cấu trúc của cục máu đông, góp phần hình thành những cục máu đông đậm đặc và đề kháng với quá trình tiêu sợi huyết.

### ***1.2.3. Tình hình nghiên cứu về các đặc điểm đông cầm máu của người bệnh đái tháo đường ở trong và ngoài nước***

Các nghiên cứu trong nhiều năm qua, cả ở trong và ngoài nước, đã cho thấy đã cho thấy những thay đổi của tình trạng đông cầm máu theo hướng tăng đông và giảm tiêu sợi huyết ở các bệnh nhân ĐTĐ, bao gồm cả người

bệnh ĐTD type 1 và type 2 [7]. Nghiên cứu của Cung Thị Tý và cộng sự (2000) được thực hiện trên 26 người bệnh ĐTD và nhóm chứng gồm 20 người khỏe mạnh. Các bệnh nhân được tiến hành các thăm dò về đông máu bao gồm thời gian chảy máu, máu đông, thời gian Prothrombin, thời gian Howelle, nghiệm pháp rượu, nghiệm pháp Volkula và đàn hồi đồ cục máu. Kết quả cho thấy, thời gian đông máu toàn bộ giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân ĐTD so với nhóm chứng, phản ánh tình trạng tăng đông ở người bệnh ĐTD. Phân tích riêng trong nhóm ĐTD, tỷ lệ người bệnh có tăng đông chiếm 46,15% và không có trường hợp nào giảm đông [6].

Bên cạnh việc đánh giá các thời gian đông máu chung, khá nhiều nghiên cứu đã đi sâu phân tích đặc điểm của các yếu tố đông cầm máu và tiêu sợi huyết ở người bệnh ĐTD, đặc biệt là ĐTD type 2. Kết quả của các nghiên cứu này phần lớn đều cho sự gia tăng nồng độ hoặc hoạt tính của các yếu tố đông máu ở người bệnh ĐTD so với nhóm chứng khỏe mạnh. Nghiên cứu ở trong nước của các tác giả Trịnh Thanh Hùng (2003) và Đào Thị Dừa (2004) cho thấy, nồng độ của các yếu tố đông máu như fibrinogen, VII, VIII, IX, X ở các bệnh nhân ĐTD đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng khỏe mạnh [12],[13].

Kết quả tương tự cũng được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu của các tác giả nước ngoài như Soares AL (2010) [20], Karatela RA (2009) [27], Dhawale S (2016) [32], Gupta P (2016) [33], Schneider DJ (2012) [37]... Theo đó, sự gia tăng nồng độ hoặc hoạt tính ở các bệnh nhân ĐTD được ghi nhận với hầu hết các yếu tố đông máu, đặc biệt là fibrinogen, yếu tố VII (FVII), yếu tố VIII (FVIII), yếu tố ức chế hoạt hóa plasminogen (PAI-1), yếu tố von Willebrand (vWF).

Phần lớn các nghiên cứu về đặc điểm của tình trạng đông cầm máu ở người bệnh ĐTD được thực hiện cho đến nay đều là các nghiên cứu cắt ngang,

do đó, khó có thể xác định được thời điểm xuất hiện của các rối loạn đông cầm máu ở người bệnh ĐTD để có thể đưa ra những khuyến cáo hợp lý nhằm phát hiện sớm các rối loạn này.

### 1.3. Thay đổi của hệ thống đông cầm máu ở người cao tuổi

Bảng 1.2. Sự thay đổi hệ thống đông cầm máu liên quan đến tuổi [42],[43]

Yếu tố	Sự thay đổi
<i>Các yếu tố đông máu</i>	
Fibrinogen, các yếu tố V, VII, VIII, IX, XIII	Tăng
Yếu tố von Willebrand	Tăng
<i>Các Protein kháng đông</i>	
Antithrombin	Tăng ở nữ, giảm ở nam
Protein C, protein S	Tăng
Các chất ức chế con đường yếu tố tổ chức	Tăng ở nữ
<i>Các yếu tố chỉ điểm sự tạo thành thrombin</i>	
Đoạn prothrombin 1+2, phức hợp thrombin-antithrombin, fibrinopeptide A, peptide hoạt hóa yếu tố IX, X, D-dimer	Tăng
<i>Các yếu tố tiêu sợi huyết</i>	
PAI-1, chất ức chế tiêu sợi huyết có thể hoạt hóa thrombin	Tăng
Plasminogen	Giảm ở nữ
<i>Chức năng của tiểu cầu</i>	
$\beta$ -thromboglobulin	Tăng
Yếu tố tiểu cầu 4	Tăng
Độ ngưng tập tiểu cầu với ADP và collagen	Tăng
<i>Thành mạch</i>	
Độ cứng của thành mạch	Tăng
Nitric oxide	Giảm
Prostacyclin	Giảm
Angiotensin II	Tăng

Các tác động của tuổi già trên hệ thống đông cầm máu đã dẫn đến hàng loạt các thay đổi theo hướng gây tăng đông. Đây được cho là một trong những yếu tố góp phần làm tăng nguy cơ huyết khối và tắc mạch ở nhóm tuổi này.

### ***1.3.1. Thay đổi của các yếu tố đông máu***

Từ những năm 1960, với sự gia tăng đáng kể các biểu hiện tắc mạch ở người cao tuổi, hàng loạt nghiên cứu về những thay đổi của hệ thống đông máu ở nhóm tuổi này đã được thực hiện. Nhiều nghiên cứu dịch tễ học đã tìm thấy sự thay đổi nồng độ hoặc hoạt tính của hàng loạt các yếu tố đông cầm máu liên quan đến tuổi tác và ý nghĩa bệnh lý của những thay đổi này [11].

Sự thay đổi rõ rệt nhất được tìm thấy với các protein pha cấp như yếu tố VII, VIII. Nồng độ của yếu tố VIII tăng dần theo tuổi, lên tới > 200 U/dl ở nhóm tuổi 70 [44],[45]. Nồng độ yếu tố VII, một yếu tố có vai trò then chốt trong việc tạo thành cục máu đông, cũng tăng dần ở cả dạng tiền chất và dạng hoạt động theo tuổi [46]. Yếu tố tổ chức bình thường được tổng hợp và cư trú ở nội mạc mạch máu hoặc lưu hành trong máu dưới dạng bất hoạt ở trong các vi hạt. Trong một số tình huống thường xảy ra ở người cao tuổi, ví dụ sau một tổn thương nhỏ nhưng liên tục ở nội mạc mạch máu hoặc trong những phản ứng viêm mạn tính, yếu tố tổ chức được trình diện dưới dạng hoạt động ở nồng độ cao trên thành mạch máu và hoạt hóa yếu tố VII. Phức hợp của 2 yếu tố này có thể tạo ra một số lượng nhỏ thrombin và duy trì việc tạo huyết khối thông qua việc hoạt hóa dòng thác đông máu bề mặt nội mạc mạch máu [41].

Để trung hòa ảnh hưởng của việc tăng nồng độ các yếu tố tiền đông liên quan đến tuổi, nồng độ của một số yếu tố kháng đông tự nhiên trong huyết tương cũng có những thay đổi tương ứng, nhưng sự thay đổi này nhỏ hơn và không thống nhất giữa các nghiên cứu [47]. Dường như có một sự tăng nhẹ nồng độ trong huyết tương của AT III do tuổi già ở nữ giới nhưng lại giảm nhẹ ở nam giới. Nồng độ trong huyết tương của protein C và protein S cũng

tăng lên theo tuổi ở cả nam và nữ giới. Các chất ức chế con đường yếu tố tổ chức đường như tăng lên ở nữ giới nhưng không tăng lên ở nam giới [42].

Nhìn chung, sự thay đổi nồng độ trong huyết tương của các chất kháng đông tự nhiên liên quan đến tuổi là nhỏ hơn so với protein gây đông, dẫn đến sự mất thăng bằng trong hệ thống đông máu và gây ra xu hướng tăng đông. Vì lý do này, tỷ lệ người có tăng hoạt tính của các yếu tố đông máu cũng ngày càng tăng lên theo tuổi, gián tiếp biểu hiện bởi nồng độ cao của các peptide hoạt hóa được tách ra từ prothrombin, yếu tố IX, X và fibrinogen (như đoạn prothrombin 1+2, phức hợp thrombin–antithrombin, peptide hoạt hóa yếu tố IX, peptide hoạt hóa yếu tố X và fibrinopeptide A) khi dạng bất hoạt của các yếu tố này được chuyển thành dạng hoạt động của chúng [48],[49] (bảng 1.2).

### ***1.3.2. Thay đổi hoạt tính tiêu sợi huyết***

Các rối loạn chức năng tiêu sợi huyết liên quan đến tuổi cũng được phát hiện trong nhiều nghiên cứu (bảng 1.2), với những bằng chứng cho thấy, nồng độ của PAI-1 tăng dần theo tuổi [50]. Cùng với đó, sự giảm hoạt tính tiêu sợi huyết phụ thuộc vào tuổi cũng đã được khẳng định. Nồng độ plasminogen trong huyết tương được phát hiện tăng nhẹ theo tuổi ở nữ giới nhưng không tăng ở nam giới. Ngoài ra, nồng độ của phức hợp plasmin–antiplasmin, D-dimer và chất ức chế tiêu sợi huyết có thể hoạt hóa thrombin cũng tăng dần theo tuổi [11].

### ***1.3.3. Thay đổi chức năng tiểu cầu***

Tăng hoạt tính của tiểu cầu theo tuổi cũng liên quan đến cơ chế tạo huyết khối do các tiểu cầu hoạt hóa tham gia vào việc tạo thành cục máu đông và thúc đẩy mạnh mẽ sự tổng hợp thrombin. Độ ngưng tập của tiểu cầu với ADP và collagen ở những người > 60 tuổi thường cao hơn so với những người trẻ tuổi [51]. Ngoài ra, có một sự tương quan dương tính giữa tuổi với nồng độ của một số thành phần quan trọng và có liên quan trực tiếp với hoạt tính của

tiểu cầu như  $\beta$ -thromboglobulin (protein được lưu trữ trong hạt của tiểu cầu), yếu tố 4 của tiểu cầu và phospholipid của màng tiểu cầu [41].

#### **1.3.4. Thay đổi chức năng nội mạc mạch máu**

Chức năng nội mạc mạch máu có một vai trò quan trọng trong cơ chế đông cầm máu bình thường, mọi sự thay đổi liên quan đến tuổi tác của cấu trúc thành mạch, bao gồm chất gian bào, cơ trơn thành mạch hoặc nội mạc mạch máu, đều có thể góp phần làm tăng nguy cơ huyết khối ở người cao tuổi (bảng 1.2). Tuổi già đặc trưng bởi tình trạng cứng và giãn các động mạch, do sự thoái hóa xơ chun, tăng thành phần collagen và calcium cũng như giảm lượng prostacyclin và nitric oxide, dẫn đến giảm khả năng co giãn mạch phụ thuộc nội mạc [44],[52]. Giảm sản xuất nitric oxide liên quan đến tuổi chủ yếu gây ra do giảm hoạt tính của enzyme nitric oxide synthase ở nội mạc, điều này có thể góp phần làm tăng hoạt hóa tiểu cầu và tạo thành huyết khối động mạch cũng như thúc đẩy quá trình xơ vữa. Ngoài ra, còn có sự tăng gắn vào động mạch của các yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu gây ra bởi sự thay đổi thành phần glycosaminoglycan của thành mạch, điều này sẽ thúc đẩy sự tiến triển của xơ vữa và gián tiếp tham gia vào việc tạo thành huyết khối. Sự trình diện tăng lên của angiotensin II ở lớp áo trong của động mạch liên quan đến tuổi cũng là yếu tố góp phần gây ra tình trạng rối loạn chức năng nội mạc ở người cao tuổi [42].

#### **1.4. Một số yếu tố nguy cơ gây tăng đông thường gặp ở người cao tuổi**

Tình trạng tăng đông xảy ra ở người cao tuổi không chỉ gây ra do các tác động của tuổi già trên hệ thống đông cầm máu mà còn có thể liên quan với một số yếu tố nguy cơ khác thường gặp ở nhóm tuổi này. Các yếu tố nguy cơ gây tăng đông có thể do bẩm sinh hoặc mắc phải, nhưng nhóm các yếu tố mắc phải như mắc các bệnh ác tính, đái tháo đường, béo phì, nghiện thuốc lá... thường gặp hơn ở người cao tuổi [53],[54].

#### **1.4.1. Béo phì**

Cơ chế gây tăng đông trong béo phì khá phức tạp, bao gồm cả tăng các yếu tố đông máu và rối loạn tiêu sợi huyết. Nồng độ của yếu tố tổ chức, yếu tố VII, yếu tố VIII và PAI-1 đều được phát hiện tăng lên trong béo phì [53]. Béo phì liên quan với tăng nguy cơ của cả huyết khối tĩnh mạch mới mắc và tái phát, với mức nguy cơ tăng dần theo BMI [55].

#### **1.4.2. Nghiện thuốc lá**

Các nghiên cứu cho thấy có tình trạng tăng đông gây ra do tăng hoạt hóa các yếu tố đông máu, tăng nồng độ fibrinogen và các yếu tố VII, IX, X ở người nghiện thuốc lá so với những người không hút thuốc. Nguy cơ huyết khối tĩnh mạch ở người nghiện thuốc lá giảm dần khi cai thuốc [53].

#### **1.4.3. Ung thư**

Sự hoạt hóa hệ thống đông máu dẫn đến tình trạng tiền đông trong các bệnh ác tính gây ra do sự trình diện yếu tố tổ chức, hoạt tính tiêu sợi huyết và sự giải phóng các cytokine và yếu tố đông máu từ các tế bào ung thư, cũng như sự tương tác của các tế bào này với các tế bào nội mạc mạch máu và tiểu cầu. Bên cạnh đó, các tế bào ung thư cũng có thể gây ra tình trạng nghẽn mạch và tăng sản xuất các yếu tố viêm, các yếu tố này cũng làm tăng nguy cơ tạo thành huyết khối trong lòng mạch [55].

#### **1.4.4. Phẫu thuật**

Các can thiệp phẫu thuật có thể làm tăng sản xuất các yếu tố viêm, ứ trệ máu trong lòng mạch và ngăn cản quá trình tiêu sợi huyết. Bên cạnh đó, các sang chấn gây ra do phẫu thuật cũng làm bộc lộ yếu tố tổ chức dẫn đến hoạt hóa dòng thác đông máu sau đó [55]. Các yếu tố này đều góp phần gây ra tình trạng tăng đông và hình thành cục máu đông trong lòng mạch. Nguy cơ xuất hiện huyết khối tĩnh mạch phụ thuộc vào loại phẫu thuật và các yếu tố nguy cơ đi kèm, cao nhất là với các phẫu thuật chỉnh hình lớn [56].

#### ***1.4.5. Các bệnh lý viêm***

Các bệnh lý viêm như bệnh Crohn, viêm loét đại trực tràng, bệnh mô liên kết hoặc nhiễm trùng có thể làm tăng gấp 2 đến 3 lần nguy cơ huyết khối tĩnh mạch. Cơ chế chính xác còn chưa được xác định nhưng được cho là do có sự gia tăng sản xuất các hoạt chất gây viêm, các chất tiền đông từ bạch cầu đơn nhân và protein gắn C4, từ đó giảm nồng độ protein S tự do là một chất kháng đông tự nhiên [54]. Trong một số bệnh lý viêm mạn tính như bệnh viêm ruột, các cục máu đông với kích thước khác nhau đã được phát hiện ở những vị trí ít gặp như tĩnh mạch cảnh, tĩnh mạch cửa và mạch mạc treo [53].

#### ***1.4.6. Rối loạn sinh tủy***

Rối loạn tăng sinh tủy với các dòng hồng cầu và tiểu cầu có thể làm tăng độ nhớt của máu, giảm lưu thông máu và tăng nguy cơ hình thành huyết khối trong lòng mạch. Biến chứng tắc mạch được ghi nhận ở 12 - 39% số bệnh nhân rối loạn sinh tủy, gặp nhiều nhất là ở các tĩnh mạch trong ổ bụng [53]. Các biến chứng nhồi máu là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong của rối loạn sinh tủy và có thể được phát hiện trước khi tăng sinh tủy được chẩn đoán. Đột biến gen JAK2 V617F thường gặp trong rối loạn sinh tủy cũng chịu trách nhiệm gây ra kiểu hình tiền đông [54].

#### ***1.4.7. Hạ đường huyết***

Hạ đường huyết là một biến chứng thường gặp ở các bệnh nhân ĐTĐ lớn tuổi. Bên cạnh các ảnh hưởng cấp tính, hạ đường huyết cũng được xác định là một yếu tố nguy cơ tim mạch dài hạn [57]. Trong và sau các cơn hạ đường huyết có sự gia tăng nồng độ của nhiều cytokine viêm có liên quan với các bệnh lý tim mạch như IL-6, IL-8, yếu tố hoại tử u  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), CRP và endothelin-1. Hạ đường huyết cũng làm tăng độ ngưng tập của tiểu cầu, gây tổn thương và rối loạn chức năng của nội mạc mạch máu, từ đó khởi động dòng thác đông máu [58]. Bên cạnh đó, đường huyết thấp còn làm tăng tổng



hợp thrombin và tăng mật độ cục máu đông dẫn đến khó ly giải hơn [59]. Các yếu tố này đều góp phần gây ra tình trạng tăng đông và tăng nguy cơ huyết khối, đặc biệt là ở những người có các yếu tố nguy cơ tim mạch khác.

#### ***1.4.8. Hóa trị liệu chống ung thư***

Tần xuất xuất hiện huyết khối tĩnh mạch ở các bệnh nhân dùng hóa trị liệu chống ung thư là khoảng 6%. Các phác đồ điều trị đa u tủy xương có chứa thalidomide hoặc lenalidomide phối hợp với liều cao dexamethasone liên quan với nguy cơ huyết khối cao hơn. Điều trị asparaginase cũng làm tăng nguy cơ huyết khối tĩnh mạch gấp 5 lần ở các bệnh nhân leukemia cấp dòng lympho [53].

### **1.5. Tình hình nghiên cứu về mối liên quan giữa đặc điểm đông cầm máu với các biến chứng mạch máu của đái tháo đường**

Các nghiên cứu gần đây đã cho thấy mối tương tác giữa tình trạng viêm với các rối loạn về chuyển hóa trong ĐTD dẫn đến tổn thương các tế bào nội mạc mạch máu. Cùng với đó, người bệnh ĐTD cũng thường có các rối loạn đông cầm máu theo hướng tăng đông như tăng tính ngưng tập của tiểu cầu, tăng nồng độ các yếu tố đông máu (fibrinogen, yếu tố VII, vWF) và giảm tiêu sợi huyết (tăng nồng độ PAI-1). Những thay đổi này cùng với sự phát triển sớm của các mảng xơ vữa có thể là những yếu tố quan trọng nhất góp phần gây ra các biến chứng mạch máu của ĐTD type 2 [60]. Trước đây, các biến chứng này được cho là gây ra bởi tình trạng đề kháng insulin và tăng đường huyết. Tuy nhiên, các yếu tố nguy cơ liên quan đến chuyển hóa này không giải thích được một cách đầy đủ sự gia tăng của các biến chứng tim mạch trong ĐTD type 2, sự rối loạn của quá trình đông cầm máu được cho là yếu tố kết hợp làm tăng nguy cơ này. Phân tích các dữ liệu từ Nghiên cứu Sức khỏe Tim mạch (Cardiovascular Health Study), Aras (2005) nhận thấy các rối loạn về đông cầm máu có thể là một yếu tố nguy cơ độc lập cho các biến chứng tim mạch của ĐTD. Những rối loạn này có thể đóng một vai trò quan trọng

làm gia tăng tần xuất và mức độ của các biến chứng huyết khối ở bệnh nhân ĐTĐ [61].

Đánh giá vai trò của các rối loạn đông cầm máu đối với sự hình thành của các biến chứng mạch máu trong ĐTĐ, nhiều tác giả đã tìm thấy những mối liên quan rõ rệt giữa sự thay đổi của các yếu tố đông cầm máu như fibrinogen, vWF, PAI-1, đoạn prothrombin 1+2... với sự xuất hiện của các biến chứng này. Nghiên cứu của tác giả Trịnh Thanh Hùng (2003) cho thấy có mối liên quan giữa sự biến đổi của một số yếu tố đông máu theo hướng tăng đông ở người bệnh ĐTĐ type 2 với nguy cơ xuất hiện các biến chứng mạch máu của bệnh [12]. Tương tự, nghiên cứu của Yamada (2000) trên các bệnh nhân ĐTĐ type 2 với đường huyết được kiểm soát tốt còn cho thấy, mức độ và tần xuất xuất hiện của các biến chứng vi mạch và mạch máu lớn của ĐTĐ đều tăng tỷ lệ thuận với mức độ của các rối loạn đông cầm máu được đánh giá bởi nồng độ của 4 yếu tố là đoạn prothrombin 1+2, phức hợp thrombin–antithrombin III (TAT), d-dimer và chất ức chế  $\alpha_2$  plasmin. Nồng độ của đoạn prothrombin 1+2 có liên quan chặt chẽ với tần xuất xuất hiện của cả các biến chứng vi mạch ( $p=0,003$ ) và biến chứng mạch máu lớn ( $p=0,003$ ). Nồng độ của phức hợp thrombin–antithrombin III cũng có liên quan với các biến chứng mạch máu lớn ( $p=0,002$ ). Các tác giả kết luận rằng các rối loạn về đông cầm máu và tiêu sợi huyết ở các bệnh nhân ĐTĐ type 2 có liên quan với sự xuất hiện của các biến chứng mạch máu mạnh mẽ hơn so với các biến số lâm sàng khác, bao gồm cả mức độ tăng đường huyết [62]. Nghiên cứu của El-Hagracy (2010) cũng cho thấy mối tương quan giữa nồng độ cao của yếu tố tổ chức (TF) và yếu tố ức chế con đường đông máu qua yếu tố tổ chức (TFPI) trong huyết tương cũng như hoạt tính của yếu tố VII hoạt hóa với các biến chứng tim mạch trong ĐTĐ type 2, đặc biệt là trong sự xuất hiện của các yếu tố nguy cơ khác như kiểm soát đường huyết kém, rối loạn mỡ máu và béo phì [26]. Cho đến nay, mối liên quan giữa các rối loạn đông cầm máu ở người

bệnh ĐTD với các BC mạch máu phần lớn mới chỉ được đánh giá qua các nghiên cứu cắt ngang nên còn có những hạn chế trong việc xác định mối quan hệ nhân quả. Dưới đây là những phân tích về mối liên quan của một số yếu tố đông cầm máu với các biến chứng mạch máu của ĐTD.

### **1.5.1. Fibrinogen**

Fibrinogen không chỉ là một yếu tố đông máu, nồng độ cao của nó cũng liên quan với sự gia tăng nồng độ của CRP, một yếu tố chỉ điểm tình trạng viêm liên quan với xơ vữa thành mạch. Nồng độ fibrinogen trong huyết tương được khẳng định là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với các bệnh lý tim mạch và thường được coi là một yếu tố chỉ điểm điển hình cho nguy cơ này [32]. Dữ liệu từ nghiên cứu Framingham đã cho thấy nguy cơ phát triển bệnh lý mạch vành có tương quan thuận với nồng độ fibrinogen ở cả nam giới và nữ giới. Tăng 25% nồng độ fibrinogen cũng được chỉ ra là một yếu tố nguy cơ quan trọng đối với bệnh động mạch ngoại vi [63]. Trong Nghiên cứu Sức khỏe Tim mạch, nồng độ fibrinogen liên quan có ý nghĩa với sự xuất hiện của bệnh mạch vành (RR = 2,1), đột quỵ (RR = 1,3) và tử vong trong vòng 2,5 năm theo dõi (RR = 5,8) ở nam giới [64]. Trong một báo cáo tổng hợp kết quả từ 18 nghiên cứu khác nhau với tổng số gần 4000 bệnh nhân, tăng nồng độ fibrinogen huyết tương làm tăng 1,8 lần nguy cơ mắc bệnh mạch vành [32]. Ngoài ra, trong một nghiên cứu dọc với thời gian theo dõi 13 năm, tăng nồng độ huyết tương của fibrinogen cũng được chứng minh là một yếu tố chỉ điểm cho các bệnh lý tim mạch tiền lâm sàng [63]. Tăng nồng độ fibrinogen được xếp vào cụm các yếu tố nguy cơ cho xơ vữa động mạch cùng với các yếu tố khác như tuổi già, rối loạn mỡ máu, tăng huyết áp, nghiện thuốc lá và đái tháo đường, nhưng là một yếu tố nguy cơ độc lập và mạnh mẽ đối với bệnh động mạch vành [65]. Ở các bệnh nhân ĐTD type 2, nồng độ fibrinogen tăng cao cũng dự báo sự tiến triển của thiếu máu cơ tim không triệu chứng [66]. Nghiên cứu của tác giả Đào Thị Dừa (2004) cho thấy, tăng nồng độ

fibrinogen cùng với các yếu tố VII và VIII làm tăng nguy cơ mắc các bệnh lý mạch máu lớn ở người bệnh ĐTĐ type 2 [13]. Nồng độ fibrinogen cũng được phát hiện tăng cao rõ rệt ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ type 2 có các biến chứng vi mạch so với nhóm bệnh nhân không có các biến chứng này [67],[68],[69]. Những kết quả nghiên cứu trên phần nào gợi ý vai trò của fibrinogen trong cơ chế sinh bệnh học của các biến chứng mạch máu do ĐTĐ.

### ***1.5.2. Tiểu cầu***

Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy, tiểu cầu không chỉ tham gia vào cơ chế đông cầm máu mà còn có điều hòa các phản ứng viêm cấp tính và mạn tính. Các yếu tố được giải phóng từ tiểu cầu có thể ức chế (P-selectin hòa tan, nitric oxide) hoặc hoạt hóa (các gốc ôxy hóa tự do, leukotriene, thromboxane A<sub>2</sub>) các bạch cầu đa nhân trung tính. Tiểu cầu cũng có thể thúc đẩy sự chiêu mộ các bạch cầu vào vị trí viêm bằng cách cung cấp các vị trí kết dính P-selectin và giảm tốc độ co giãn của các tiểu tĩnh mạch thông qua việc giải phóng các chất co mạch mạnh như thromboxane A [70]. Hiện có khá nhiều nghiên cứu được công bố về chức năng của tiểu cầu ở các bệnh nhân ĐTĐ type 2 cũng như mối liên quan của các yếu tố tiểu cầu với biến chứng mạch máu của bệnh. Theo một nghiên cứu gần đây, sự trình diện bề mặt của P-selectin tiểu cầu tăng lên đáng kể ở các bệnh nhân ĐTĐ type 2 có bệnh tim mạch so với những người bệnh tim mạch không do ĐTĐ. Bên cạnh đó, tiểu cầu ở các bệnh nhân ĐTĐ cũng tăng tính nhạy cảm với yếu tố hoạt hóa tiểu cầu (PAF), một cytokine được sản xuất và giải phóng trong các trường hợp có tắc mạch. Những kết quả này cho thấy có sự gia tăng đáng kể hoạt tính của tiểu cầu trong máu ở các bệnh nhân ĐTĐ type 2 có biến chứng tim mạch. Một nghiên cứu khác còn cho thấy sự thay đổi căn bản của quá trình sinh tiểu cầu từ mẫu tiểu cầu trong tủy xương, giải phóng các tiểu cầu tăng tính phản ứng vào hệ tuần hoàn của các bệnh nhân ĐTĐ type 2 theo một cách thức tương tự như trong bệnh mạch vành mức độ nặng [71],[72]. Tăng

tính phản ứng của tiểu cầu rõ ràng là một yếu tố tham gia vào cơ chế tiền đông trong ĐTD type 2. Bên cạnh sự thay đổi hoạt tính, sự thay đổi về hình thái của tiểu cầu trong ĐTD type 2 cũng được cho là tham gia vào cơ chế tiền đông và làm tăng nguy cơ của các biến chứng mạch máu. Các hạt tiểu cầu lớn chứa các hạt đậm đặc có hoạt tính enzyme và chuyển hóa mạnh hơn so với các hạt nhỏ nên cũng có nguy cơ gây huyết khối cao hơn. Như vậy, tăng kích thước tiểu cầu có thể làm tăng số lượng các hạt tiểu cầu lớn, từ đó làm tăng nguy cơ huyết khối. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy, các chỉ số đánh giá hình thái tiểu cầu như thể tích trung bình tiểu cầu (MPV), dải phân bố tiểu cầu (PDW)... tăng lên có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân ĐTD type 2 có các biến chứng mạch máu so với nhóm bệnh nhân không có biến chứng [73]. Đáng lưu ý là các chỉ số tiểu cầu có sự biến đổi rõ rệt hơn ở nhóm bệnh nhân có các biến chứng vi mạch so với nhóm có biến chứng mạch máu lớn [74],[75]. Nhiều tác giả đã kiến nghị việc sử dụng các chỉ số tiểu cầu này như những công cụ đơn giản, ít tốn kém để dự báo sự xuất hiện của các biến chứng mạch máu của ĐTD type 2, đặc biệt là các biến chứng vi mạch.

### ***1.5.3. Yếu tố von Willebrand***

Yếu tố von Willebrand (vWF) có vai trò quan trọng trong cơ chế đông cầm máu, trong đó, nó đóng vai trò như một chất mang của yếu tố VIII, ngăn ngừa sự giáng hóa yếu tố này bởi protein C và có vai trò quan trọng trong quá trình gắn của tiểu cầu vào vị trí mạch máu bị tổn thương. Nồng độ của vWF tăng lên khi tế bào nội mạc bị tổn thương nên nó được coi là một yếu tố chỉ điểm cho tình trạng rối loạn chức năng nội mạc. Có nhiều bằng chứng cho thấy mối liên quan giữa sự gia tăng nồng độ của vWF trong huyết tương với sự phát triển và tiên lượng của bệnh lý mạch vành, bệnh mạch ngoại vi hoặc đột quỵ. Tăng nồng độ vWF trong huyết thanh được phát hiện ở cả bệnh nhân ĐTD type 1 và type 2 và có liên quan với sự xuất hiện của bệnh lý thận ở những người này [76].

Nghiên cứu của Fang (2005) ở các bệnh nhân ĐTD type 2 cho thấy, có sự gia tăng nồng độ vWF ở những người bệnh có suy thận [77]. Theo dõi dài hạn các bệnh nhân ĐTD type 2, Stehouwer và cộng sự (2002) cũng nhận thấy sự phát triển của protein niệu trong quá trình diễn biến bệnh liên quan độc lập và có ý nghĩa thống kê với nồng độ nền của vWF và các yếu tố chỉ điểm khác của tình trạng rối loạn chức năng nội mạc và viêm như E-selectin, t-PA, protein C phản ứng (PCR) và fibrinogen, chỉ ra mối quan hệ nhân quả giữa tình trạng rối loạn chức năng nội mạc và viêm mạn tính với sự phát triển của tổn thương thận trong ĐTD type 2 [78]. Một số tác giả khác cũng nhận thấy, sự xuất hiện của vi albumin niệu chỉ làm tăng nguy cơ bệnh tim mạch ở những bệnh nhân có nồng độ vWF trên ngưỡng bình thường [7]. Điều này cho thấy rối loạn chức năng mạch máu có thể là cầu nối giữa albumin niệu và bệnh tim mạch do xơ vữa trong ĐTD. Kết quả tương tự về mối liên quan giữa vWF và biến chứng thận cũng đã được ghi nhận ở các bệnh nhân ĐTD type 1. Nghiên cứu của Domingueti và cộng sự (2015) cho thấy có biểu hiện tăng nồng độ vWF ở những bệnh nhân ĐTD type 1 có albumin hoặc vi albumin niệu so với những người không có albumin niệu. Những người bệnh ĐTD type 1 có mức lọc cầu thận giảm nhẹ hoặc nặng đều có nồng độ vWF cao hơn những người có mức lọc cầu thận bình thường [76]. Tương tự, một số nghiên cứu khác cũng cho thấy những bệnh nhân ĐTD type 1 với biểu hiện tăng thải albumin niệu có hoạt tính vWF cao hơn so với những người albumin niệu ở mức bình thường và nồng độ vWF thường tăng cao trong ít nhất 3 năm trước khi tổn thương thận xuất hiện ở người bệnh ĐTD type 1. Những kết quả này đã chỉ ra mối liên quan giữa tình trạng rối loạn chức năng nội mạc và sự phát triển của bệnh thận ĐTD [7],[78].

Về mối liên quan của vWF với các biến chứng mạch máu lớn, nghiên cứu của Standl và cộng sự (1996) bao gồm 290 bệnh nhân ĐTD type 2 được theo dõi trong 10 năm đã cho thấy tăng nồng độ vWF là một yếu tố nguy cơ

quan trọng đối với tử vong do bệnh tim mạch [79]. Trong một nghiên cứu khác của Tanigushi và cộng sự (2010), các tác giả đã xác định nồng độ huyết thanh của vWF và ADAMTS13, từ đó tính toán tỷ số vWF/ADAMTS13 ở các bệnh nhân ĐTD type 2 có và không có bệnh lý thận. Kết quả thu được cho thấy, có mối tương quan nghịch giữa tỷ số này với mức lọc cầu thận. Để đánh giá các bệnh mạch máu lớn do ĐTD, các tác giả đã xác định độ dày nội trung mạc động mạch cảnh và tìm thấy mối tương quan thuận giữa thông số này với tỷ số vWF/ADAMTS13 [80]. Nghiên cứu của Rurali (2013) cũng khẳng định việc giảm hoạt tính ADAMTS13 có liên quan với sự gia tăng nguy cơ bệnh thận và bệnh tim mạch ở người bệnh ĐTD type 2 [81]. Đánh giá nồng độ vWF trong huyết thanh ở các bệnh nhân ĐTD type 2 là nữ giới, Soares (2011) nhận thấy nồng độ yếu tố này tăng cao ở những bệnh nhân có tăng độ dày nội trung mạc động mạch cảnh [82]. Trong một nghiên cứu trên các bệnh nhân ĐTD type 2 có tắc động mạch ngoại vi, Skeppholm và cộng sự (2009) cũng tìm thấy sự gia tăng rõ rệt nồng độ vWF ở các bệnh nhân này [83]. Verkleij (2010) cũng tìm thấy sự gia tăng nồng độ vWF ở các bệnh nhân ĐTD type 2 có bệnh tim mạch so với các bệnh nhân không có bệnh tim mạch [84]. Tương tự, nghiên cứu của Zareba và cộng sự (2001) đánh giá nồng độ của vWF trên 846 người không mắc ĐTD với 125 bệnh nhân ĐTD type 2 và 74 ĐTD type 1 ở thời điểm 2 tháng sau nhồi máu cơ tim, kết quả cho thấy các bệnh nhân ĐTD đều có nồng độ vWF cao hơn so với nhóm không mắc ĐTD [85].

#### **1.5.4. PAI-1**

Những bằng chứng có được ngày càng nhiều về vai trò trung tâm của PAI-1 trong cơ chế tạo thành huyết khối đã hỗ trợ cho giả thuyết về sự tham gia quan trọng của yếu tố này trong sự hình thành các biến chứng mạch máu và bệnh lý tim mạch ở người bệnh ĐTD. PAI-1 được điều hòa bởi các yếu tố sao chép tiền viêm cơ bản như yếu tố nhân kappa B (Nuclear Factor-kappa B) và Egr-1. Cả TNF- $\alpha$  và insulin đều điều hòa ngược sự sản xuất PAI-1 từ các

tế bào nội mạc. PAI-1 có 2 hoạt tính trên thành mạch. Trước tiên, nó ức chế hoạt động của t-PA, cản trở quá trình tiêu cục máu đông, thúc đẩy sự tạo thành huyết khối ở trên chỗ nứt vỡ của các mảng xơ vữa không ổn định. Bên cạnh đó, tăng hoạt tính của PAI-1 cũng tham gia vào quá trình tái tạo cấu trúc thành mạch [24].

Một số nghiên cứu đã khẳng định mối tương quan mạnh giữa nồng độ PAI-1 trong tuần hoàn với sự xuất hiện và tử vong do bệnh tim mạch. Meigs và cộng sự kiểm tra các yếu tố đông cầm máu ở 2962 người có ( $n = 587$ ) hoặc không có ( $n = 2375$ ) rối loạn dung nạp đường huyết và ĐTĐ tham gia nghiên cứu Framingham Offspring Study. Kết quả cho thấy, nồng độ trong huyết thanh của t-PA và PAI-1 tăng cao ở những người có tăng nồng độ insulin, bao gồm cả người dung nạp và không dung nạp đường huyết. Kết quả của nghiên cứu cũng chỉ ra việc tăng nồng độ insulin lúc đói có liên quan với đáp ứng tăng của các yếu tố chỉ điểm cho tình trạng tăng đông, từ đó, làm tăng nguy cơ huyết khối ở cả người dung nạp và không dung nạp đường huyết. Nồng độ PAI-1 tăng cao nhất ở những người béo phì bị đề kháng insulin và có sự tăng phối hợp của insulin máu, đường huyết và acid béo tự do. Điều này cho thấy rối loạn quá trình tiêu sợi huyết có liên quan chặt chẽ với hội chứng chuyển hóa [86]. Các nghiên cứu mô bệnh học cũng cho thấy thành phần PAI-1 tăng lên trong tổn thương xơ vữa của các bệnh nhân ĐTĐ type 2 [87]. Bệnh nhân ĐTĐ cũng có tăng PAI-1 ở thành động mạch, điều này làm giảm tiêu sợi huyết tại chỗ và tăng nguy cơ tạo thành huyết khối.

Đánh giá mối liên quan của PAI-1 với các biến chứng mạch máu lớn của ĐTĐ, nghiên cứu của Verkleij (2010) cho thấy nồng độ trong huyết thanh của PAI-1 ở những bệnh nhân ĐTĐ type 2 có bệnh tim mạch tăng cao hơn rõ rệt so với những người không có bệnh tim mạch [84]. Tương tự, trong một nghiên cứu trên các bệnh nhân ĐTĐ type 1 bị nhồi máu cơ tim, Zareba và cộng sự nhận thấy những người này có nồng độ PAI-1 cao hơn so với những



người bệnh nhồi máu cơ tim không bị ĐTD [85].

Về mối liên quan của PAI-1 với các biến chứng vi mạch của ĐTD, các nghiên cứu ở cả bệnh nhân ĐTD type 1 và type 2 đều cho thấy những người có tổn thương cầu thận có nồng độ PAI-1 cao hơn so với những người không có tổn thương thận [60],[88]. Tương tự, nghiên cứu của Kamgar (2006) cũng cho thấy, các bệnh nhân ĐTD type 2 với mức thải albumin niệu cao có tỷ số PAI-1/t-PA cao hơn so với nhóm bệnh nhân có mức thải albumin niệu thấp ( $p < 0,03$ ) [89]. Một số nghiên cứu trên mô bệnh học cho thấy sự tăng trình diện của PAI-1 ở tổ chức thận của các con chuột bị ĐTD type 2 khi phân tích bằng kỹ thuật PCR real-time, điều này gợi ý sự tăng trình diện của PAI-1 ở thận có thể đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế sinh bệnh học của tổn thương thận trong ĐTD type 2 [7].

Nghiên cứu mối liên quan giữa PAI-1 với tổn thương võng mạc của ĐTD type 2, Brazionis và cộng sự (2008) nhận thấy hoạt tính trong huyết thanh của PAI-1 liên quan nghịch với cả tỷ lệ xuất hiện ( $p = 0,006$ ) và mức độ ( $p = 0,022$ ) của bệnh lý võng mạc trong ĐTD type 2. Bên cạnh đó, tăng hoạt tính của PAI-1 trong huyết thanh cũng liên quan mạnh mẽ với sự xuất hiện của các bệnh lý tim mạch ( $OR = 1,31$ ,  $p = 0,001$ ) [90]. Trong một nghiên cứu khác cũng của Brazionis (2010), hoạt tính của PAI-1 trong huyết thanh cũng được tìm thấy có liên quan mạnh mẽ với tất cả các thông số đo đường kính vi mạch võng mạc: liên quan dương tính với đường kính tiểu động mạch ( $p = 0,005$ ) và tỷ số động - tĩnh mạch ( $p = 0,001$ ), liên quan nghịch với đường kính tiểu tĩnh mạch ( $p = 0,001$ ). Tác giả kết luận rằng đường kính mạch võng mạc liên quan độc lập với hoạt tính PAI-1 ở bệnh nhân ĐTD type 2 [91].

#### **1.5.5. D-Dimer**

Có khá nhiều bằng chứng cho thấy mối liên quan giữa sự thay đổi nồng độ D-dimer với sự xuất hiện các biến chứng mạch máu ở người bệnh ĐTD, đặc biệt là biến chứng thận. Theo nghiên cứu của Domingueti (2018) trên các

bệnh nhân ĐTĐ type 1, nồng độ D-dimer tăng cao ở những bệnh nhân có biến chứng vi mạch và có vi albumin niệu so với những người albumin niệu âm tính. Nồng độ D-dimer cũng tương quan nghịch với mức lọc cầu thận và tương quan thuận với mức thải albumin niệu [92]. Trong một nghiên cứu khác trên các bệnh nhân ĐTĐ type 2, Wakabayashi và Masuda (2009) nhận thấy nồng độ D-dimer ở những người bệnh có vi albumin niệu cao hơn so với những người không có albumin niệu. Nồng độ D-dimer cũng tương quan có ý nghĩa thống kê với mức thải albumin niệu và độ dày nội trung mạc động mạch cảnh, điều này gợi ý tình trạng tăng đông có thể liên quan với sự tiến triển của quá trình xơ vữa động mạch và tổn thương thận của ĐTĐ [93].

Tìm hiểu mối liên quan giữa D-dimer với các biến chứng tim mạch của ĐTĐ, Soares và cộng sự (2010) đã đánh giá nồng độ yếu tố này ở các phụ nữ bị ĐTĐ type 2 và chia bệnh nhân thành 3 nhóm dựa vào độ dày nội trung mạc động mạch cảnh. Các tác giả nhận thấy nhóm bệnh nhân bị xơ vữa động mạch cảnh có nồng độ D-dimer tăng cao hơn so với các nhóm khác, điều này gợi ý việc nồng độ D-dimer huyết tương có liên quan với sự tạo thành của các mảng xơ vữa trong ĐTĐ [94]. Trong một nghiên cứu khác của Nwose (2007), các tác giả đã phân tích nồng độ của D-dimer ở 343 người được chia thành 7 nhóm: tiền sử gia đình ĐTĐ, tiền ĐTĐ có/không có bệnh tim mạch, ĐTĐ có/không có bệnh tim mạch và bệnh tim mạch đơn thuần. Kết quả cho thấy, có sự gia tăng liên tục nồng độ D-dimer theo sự tiến triển của ĐTĐ và các biến chứng tim mạch, điều này chỉ ra rằng nồng độ trong huyết tương của D-dimer có thể là yếu tố chỉ điểm hữu ích đối với sự tiến triển của ĐTĐ và các biến chứng tim mạch [38].

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

##### 2.1.1. Nhóm nghiên cứu

Gồm 177 người bệnh ĐTĐ type 2 cao tuổi ( $\geq 60$  tuổi) được chẩn đoán và theo dõi điều trị ngoại trú tại phòng khám Nội tiết khoa Khám bệnh hoặc điều trị nội trú tại các khoa lâm sàng của Bệnh viện Lão Khoa Trung ương từ tháng 04 /2014 - 03 /2018.

– ĐTĐ được chẩn đoán xác định theo tiêu chuẩn của Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (2014) [1], bao gồm :

1. Đường huyết lúc đói  $\geq 7,0$  mmol/l (126 mg/dl). Đường huyết lúc đói là đường huyết được xét nghiệm sau khi bệnh nhân nhịn ăn  $>8-14$  giờ. **Hoặc**

2. Đường huyết bất kỳ  $\geq 11,1$  mmol/l (200 mg/dl), bệnh nhân có kèm theo các triệu chứng lâm sàng của bệnh ĐTĐ như sụt cân, khát nước, tiểu nhiều và thèm ăn. **Hoặc**

3. Đường huyết sau 2 giờ làm nghiệm pháp dung nạp glucose (uống nhanh trong 5 phút 75g glucose hòa tan trong 250 ml nước)  $\geq 11,1$  mmol/l (200mg/dl).

Ở Việt Nam chưa thống nhất về lựa chọn tiêu chuẩn HbA1C trong chẩn đoán ĐTĐ nên chúng tôi không lựa chọn tiêu chí này

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** loại trừ khỏi nghiên cứu những người bệnh sau:
  - + Từ chối tham gia nghiên cứu
  - + Đang có nhiễm trùng, xuất huyết do mọi nguyên nhân.
  - + Đang mắc ung thư, các bệnh lý tự miễn dịch hệ thống, sau phẫu thuật, béo phì hoặc thừa cân, nghiện thuốc lá  $\geq 20$  bao năm, bất động kéo dài
  - + Suy gan, suy thận nặng, suy tim
  - + Đang dùng các thuốc chống đông (heparin, kháng vitamin K), thuốc ức chế ngưng tập tiểu cầu (aspirin, clopidogrel) hoặc các hóa chất chống ung thư.

+ Mắc phối hợp các bệnh lý huyết học có ảnh hưởng đến đông cầm máu: rối loạn sinh tủy, tăng tiểu cầu tiên phát, đa hồng cầu, giảm tiểu cầu, hemophilia, hội chứng kháng phospholipid...

+ Có các bệnh lý mạch máu (bệnh mạch ngoại vi, bệnh thận, bệnh lý võng mạc, bệnh mạch vành hoặc nhồi máu não) và các rối loạn tăng đông từ trước khi được phát hiện đái tháo đường.

### **2.1.2. Nhóm chứng**

Gồm 42 người được lựa chọn ngẫu nhiên đến khám sức khỏe hoặc điều trị các vấn đề tâm lý tại Khoa Sức khỏe Tâm thần của bệnh viện Lão khoa Trung ương có độ tuổi và phân bố giới tính tương đồng với nhóm bệnh nhân nghiên cứu và thỏa mãn các tiêu chuẩn sau:

+ Không mắc bệnh ĐTD và rối loạn dung nạp đường huyết: đường huyết lúc đói < 5,6 mmol/l và nghiệm pháp tăng đường huyết âm tính (đường huyết sau 2 giờ làm nghiệm pháp dung nạp glucose < 7,8 mmol/l).

+ Không mắc các bệnh lý đông cầm máu

+ Không có các yếu tố nguy cơ gây rối loạn đông cầm máu: béo phì hoặc thừa cân, đang sử dụng các thuốc chống đông và ức chế ngưng tập tiểu cầu, nghiện thuốc lá...

## **2.2. Phương pháp nghiên cứu**

### **2.2.1. Thiết kế nghiên cứu**

– Nghiên cứu mô tả cắt ngang, có so sánh nhóm chứng.

### **2.2.2. Cách chọn mẫu và cỡ mẫu nghiên cứu**

Mẫu nghiên cứu được lấy theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện. Các đối tượng được chọn vào nghiên cứu theo trình tự thời gian, không phân biệt tuổi, giới và biểu hiện của bệnh.

– Cỡ mẫu nghiên cứu mô tả cắt ngang được tính dựa theo công thức dùng để ước tính một tỷ lệ của tổ chức y tế thế giới:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{pq}{d^2} \quad \text{trong đó:}$$

- $n$  là cỡ mẫu tối thiểu;
- $\alpha$  là mức ý nghĩa thống kê tương ứng với khoảng tin cậy 95%,  $\alpha = 0,05$ ;
- $Z_{1-\alpha/2}$  là  $Z$  score tương ứng với mức ý nghĩa thống kê mong muốn, với  $\alpha = 0,05$  thì  $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ .
- $p$  là tỷ lệ người bệnh đái tháo đường type 2 có rối loạn các chỉ số đông cầm máu ( $p = 0,8685$  theo nghiên cứu của Trịnh Thanh Hùng - Luận văn Tiến sỹ y học, Học viện Quân Y – 2003 [12]).
- $q = 1 - p = 0,1315$
- $d$  là độ chính xác tuyệt đối mong muốn, chọn  $d = 0,05$ .
- Từ đó, tính được  $n = 175,4$ . Như vậy, cỡ mẫu tối thiểu cho nghiên cứu là 176 bệnh nhân. Nghiên cứu của chúng tôi có cỡ mẫu là 177 bệnh nhân.

### **2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu**

Được thực hiện theo sơ đồ 2.1, bao gồm các bước sau:

#### **2.2.3.1. Lựa chọn bệnh nhân vào danh sách nghiên cứu**

– Tất cả các bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn điều trị tại các khoa phòng của Bệnh viện Lão Khoa Trung Ương trong khoảng thời gian từ tháng 04 /2014 - 03 /2018 được đưa vào danh sách nghiên cứu

– Thu thập các thông tin hành chính bao gồm: Họ tên, tuổi, giới, địa chỉ, nghề nghiệp trước đây, điện thoại liên lạc

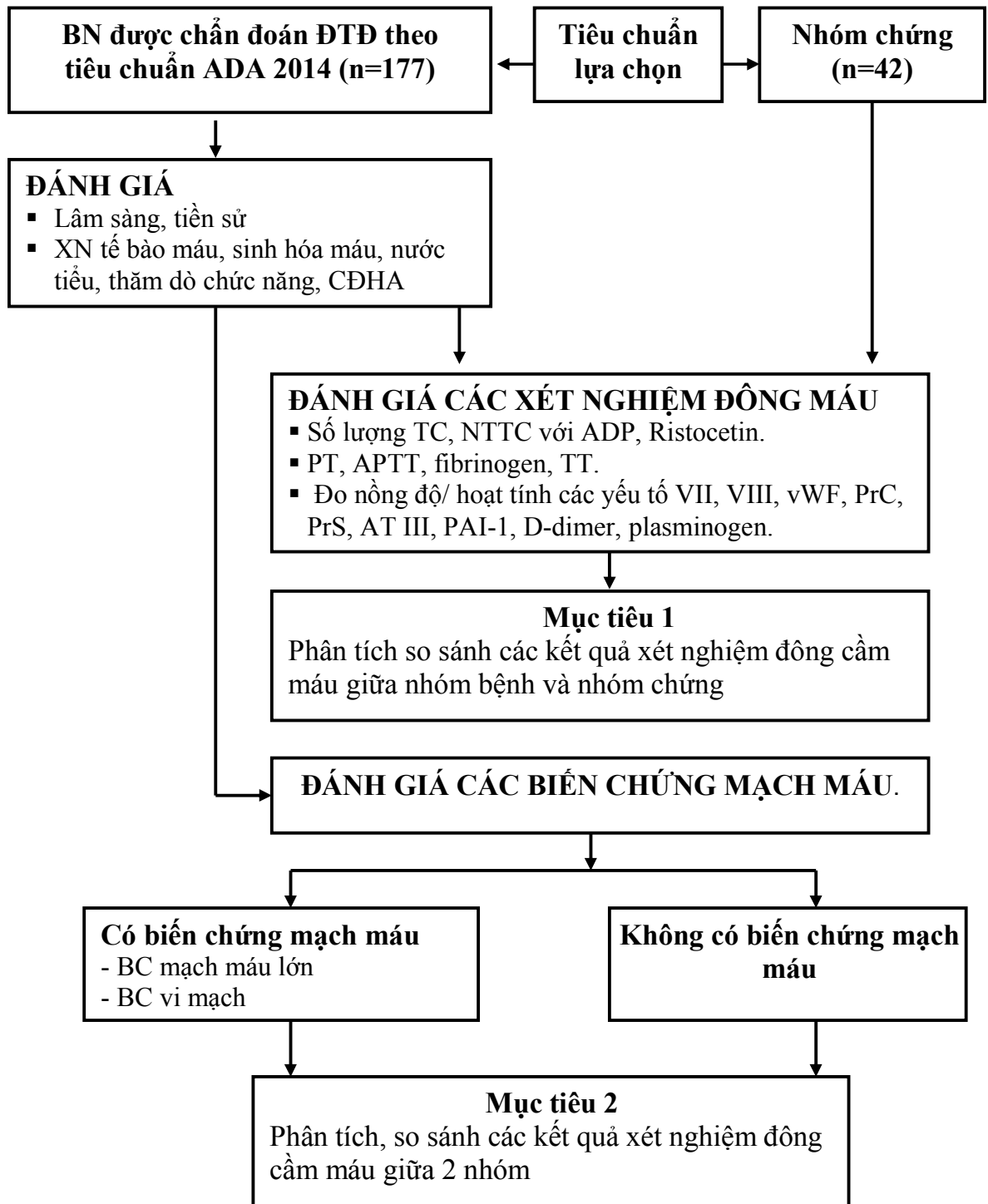
– Gắn mã bệnh án nghiên cứu

#### **2.2.3.2. Thăm khám lâm sàng và cận lâm sàng**

Sau khi được đưa vào danh sách nghiên cứu, các bệnh nhân sẽ được tiến hành thăm khám lâm sàng, thực hiện các xét nghiệm cận lâm sàng thông thường và các xét nghiệm đông cầm máu. Các bước tiến hành cụ thể như sau:

*a. Thăm khám lâm sàng:* Tất cả các đối tượng trong nhóm bệnh nhân đái tháo đường đều được hỏi và khám lâm sàng theo mẫu bệnh án thống nhất.

## SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Sơ đồ 2.1. Các bước tiến hành nghiên cứu

– Khai thác tiền sử: Hỏi về thời gian mắc ĐTĐ, quá trình diễn biến bệnh, các thuốc đang sử dụng, các biến chứng mạch máu của ĐTĐ đã mắc trước đây (thiếu máu não thoáng qua, nhồi máu não, nhồi máu cơ tim, viêm cầu thận), tiền sử hút thuốc lá, rối loạn mỡ máu. Kiểm tra kỹ các hồ sơ khám chữa bệnh trước khi phát hiện ĐTĐ để loại trừ những trường hợp có mắc các bệnh lý mạch máu và tăng đông từ trước khi phát hiện ĐTĐ

– Các triệu chứng cơ năng: đái nhiều, ăn nhiều, sút cân, đau cách hồi, đau khi nghỉ, đau thắt ngực, nhìn mờ, tê bì chân tay, ho, khó thở...

– Khám thực thể:

+ Các chi: nhìn màu sắc chi bình thường hay tím đỏ, lạnh hay ấm có bị phù hoặc vết loét ở bàn chân không, có biểu hiện rụng lông, thiếu dưỡng móng không so sánh 2 bên.

+ Hệ động mạch ngoại vi: đo huyết áp, bắt các động mạch quay, cánh tay, chấu, đùi chung, đùi nông, khoeo, các động mạch mu chân, chày sau, động mạch cảnh, thái dương xem có đập tốt, yếu hay không sờ thấy mạch, so sánh 2 bên. Nghe động mạch tại các vị trí để phát hiện tiếng thổi do hẹp động mạch.

+ Khám thần kinh: đánh giá tình trạng ý thức, phát hiện các dấu hiệu thần kinh khu trú như liệt vận động hoặc rối loạn cảm giác, nói khó, rối loạn cơ tròn, chóng mặt, liệt các dây thần kinh sọ não...

+ Đếm nhịp thở, nghe tim phổi...

*b. Xét nghiệm cận lâm sàng thông thường:* được thực hiện với tất cả các bệnh nhân trong nhóm đái tháo đường, bao gồm các thăm dò sau:

- Soi đáy mắt
- Điện tâm đồ
- Chụp XQ tim phổi
- Tế bào máu ngoại vi

– Sinh hóa máu: đường huyết lúc đói, HbA1c, urê, creatinin, AST, ALT, albumin, cholesterol, triglyceride, LDL-C, HDL-C.

– XN nước tiểu: lấy mẫu nước tiểu ngẫu nhiên vào buổi sáng (6 – 7 giờ) trong lần bài xuất đầu tiên để định lượng albumin và creatinin niệu. Tính tỷ lệ albumin (mg/l)/creatinin niệu (mmol/l).

– Siêu âm Doppler động mạch cảnh và hệ mạch chi dưới, siêu âm Doppler hệ mạch chi trên trong các trường hợp có biểu hiện nghi ngờ hẹp tắc trên lâm sàng.

– Các xét nghiệm khác nếu có chỉ định trên lâm sàng: siêu âm ổ bụng, siêu âm tim, chụp mạch, chụp CT hoặc MRI sọ não...

*c. Các xét nghiệm đông cầm máu:* được thực hiện với cả nhóm bệnh nhân đái tháo đường và nhóm chứng trong cùng điều kiện và cùng hoàn cảnh, bao gồm các xét nghiệm sau:

– Các xét nghiệm đánh giá tiểu cầu:

+ Số đếm tiểu cầu (trong xét nghiệm tế bào máu ngoại vi)

+ Độ ngưng tập tiểu cầu với ADP

+ Độ ngưng tập tiểu cầu với Ristocetin

– Xét nghiệm các thời gian đông máu và các yếu tố đông máu và kháng đông tự nhiên:

+ Thời gian prothrombin (PT)

+ Thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (APTT)

+ Thời gian thrombin (TT)

+ Định lượng fibrinogen

+ Đo hoạt tính yếu tố VII (FVII)

+ Đo hoạt tính yếu tố VIII (FVIII)

+ Định lượng yếu tố von Willebrand (vWF)



- + Đo hoạt tính protein C
- + Đo hoạt tính protein S
- + Đo hoạt tính AT III
- Xét nghiệm các yếu tố đánh giá tiêu sợi huyết
  - + Định lượng D-dimer
  - + Định lượng PAI-1
  - + Đo hoạt tính plasminogen

*d. Đánh giá và ghi nhận các biến chứng mạch máu của ĐTD.*

#### *2.2.3.3. Nhập các dữ liệu thu được vào bệnh án nghiên cứu*

### **2.2.4. Địa điểm, phương pháp tiến hành và đánh giá kết quả các xét nghiệm**

#### *2.2.4.1. Địa điểm tiến hành*

- ***Các thăm dò cận lâm sàng thông thường*** như sinh hóa, tế bào máu ngoại vi, Xquang, siêu âm tim, doppler mạch... được thực hiện và đánh giá kết quả tại các khoa phòng tương ứng của Bệnh viện Lão khoa Trung ương.

- ***Các xét nghiệm đông cầm máu***

+ Xét nghiệm đếm số lượng tiểu cầu trong máu ngoại vi, định lượng fibrinogen, tỷ lệ prothrombin, tính APTT được thực hiện tại khoa Xét nghiệm Bệnh viện Lão khoa Trung ương.

+ Xét nghiệm đo hoạt tính yếu tố VII, VIII, protein C, protein S và AT III, định lượng vWF, D-dimer, PAI-1 và plasminogen, đánh giá thời gian thrombin (TT) được thực hiện tại phòng Xét nghiệm đông máu của khoa Huyết học – Truyền máu Bệnh viện Bạch Mai. Các xét nghiệm đông máu này được thực hiện trên máy phân tích đông máu tự động CA 1500 (Sysmex-Nhật Bản) và thuốc thử của Dade Behring (Đức).

#### *2.2.4.2. Mẫu bệnh phẩm*

Lấy máu tĩnh mạch vào buổi sáng khi bệnh nhân chưa ăn sáng và cách

bữa ăn tối hôm trước ít nhất 12 giờ.

+ Xét nghiệm tế bào máu ngoại vi: mẫu máu xét nghiệm là máu tĩnh mạch chống đông bằng EDTA 1mg/ml (ethylen - diamin - tetra - acetic).

+ Các xét nghiệm đông cầm máu: mẫu máu xét nghiệm là máu tĩnh mạch, chống đông bằng citrat natri 3,8% với tỷ lệ 9 thể tích máu/ 1 thể tích chống đông.

#### 2.2.4.3. Các kỹ thuật áp dụng và tiêu chuẩn đánh giá [10],[17],[36]

Các kỹ thuật xét nghiệm được thực hiện theo quy trình đang được áp dụng tại Khoa xét nghiệm Bệnh viện Lão khoa Trung ương và phòng xét nghiệm Đông máu bệnh viện Bạch mai.

*a. Đếm số lượng tiểu cầu:* số lượng tiểu cầu được đếm bằng máy đếm tế bào tự động Cell-dyn Ruby 24 thông số, hãng Abbott, Mỹ. Thực hiện 1 giờ sau khi lấy máu

Đánh giá kết quả:

- Số lượng tiểu cầu giảm: <150 G/l
- Số lượng tiểu cầu bình thường :150 – 400 G/l
- Số lượng tiểu cầu tăng : > 450 G/l

*b. Đo độ ngưng tập tiểu cầu với ADP (adenosine diphosphate), Ristocetin*

– Chúng tôi sử dụng máy đo độ ngưng tập tiểu cầu Chrono-Log của Mỹ. Chất kích tập là ADP ( adenosine diphosphate) và Ristocetin, trong đó, ADP là tác nhân gây ngưng tập tiểu cầu quan trọng, không chỉ gây ngưng tập tiểu cầu một cách độc lập với các tác nhân khác mà còn giúp phản ứng ngưng tập do các tác nhân khác xảy ra đầy đủ hơn. Ristocetin là chất kích thích yếu tố von Willebrand gắn với tiểu cầu tại vị trí thụ thể glycoprotein Ib [10],[17].

– Nguyên lý: khi cho chất kích tập (ADP, Ristocetin) vào huyết tương giàu tiểu cầu sẽ xảy ra hiện tượng tiểu cầu ngưng tập thành từng đám do đó tốc độ dẫn truyền ánh sáng tăng lên. Mức độ dẫn truyền ánh sáng phản ánh độ ngưng tập tiểu cầu.

– Tiến hành:

+ Thiết lập điểm chuẩn độ dẫn truyền ánh sáng bằng 0% (ánh sáng bị cản hoàn toàn) với huyết tương giàu tiểu cầu.

+ Thiết lập điểm chuẩn độ dẫn truyền ánh sáng bằng 100% (ánh sáng đi qua hoàn toàn) với huyết tương nghèo tiểu cầu.

+ Cho chất kích tập (ADP = 10 $\mu$ mol/l, Ristocetin = 2 $\mu$ mol/l) vào huyết tương giàu tiểu cầu, độ dẫn truyền ánh sáng tăng phản ánh mức độ ngưng tập tiểu cầu và được ghi lại trên giấy.

+ Huyết tương giàu tiểu cầu: là huyết tương sau khi ly tâm mẫu máu với lực ly tâm thấp 100g (lực li tâm - centrifuge force) tương đương với 1000 vòng/phút trong 15 phút.

+ Huyết tương nghèo tiểu cầu: là huyết tương sau khi ly tâm mẫu máu với lực ly tâm cao 2000g tương ứng với 3000 vòng/phút trong 10 phút.

– Đánh giá kết quả: kết quả được thể hiện bằng % độ dẫn truyền ánh sáng của huyết tương khi tiểu cầu đã ngưng tập tối đa gọi là độ ngưng tập tối đa.

+ Giá trị bình thường là  $\bar{X} \pm 2SD$  giá trị chứng. Kết quả là tăng khi  $> \bar{X} + 2SD$  và giảm khi  $< \bar{X} - 2SD$ .

+ Độ ngưng tập tiểu cầu với ADP, Ristocetin bình thường nằm trong khoảng 70 – 100%.

*c. Thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (APTT: Activited Partial thromboplastin time):* được thực hiện trên máy ACL- TOP GS300

– Nguyên lý: đo thời gian đông của huyết tương chống đông bằng natri citrat được canxi hoá sau khi thay thế phospholipid tiểu cầu (yếu tố 3 tiểu cầu) bằng cephalin và hoạt hoá tối đa giai đoạn tiếp xúc bằng kaolin. Trong điều kiện như vậy, thời gian đông của huyết tương chỉ phụ thuộc vào tình trạng các yếu tố tham gia đường đông máu nội sinh.

– Đánh giá kết quả:

+ APTT bình thường là 26 đến 36 giây.

+ Chỉ số APTTr = APTT bệnh (giây)/ APTT chứng (giây), bình thường: 0,8 - 1,2

*d.. Thời gian prothrombin (Prothrombin Time: PT - thời gian Quick):*

được thực hiện trên máy ACL- TOP GS300.

– Nguyên lý: PT là thời gian đông của huyết tương đã được chống đông bằng natri citrat sau khi cho vào một lượng thromboplastin tổ chức và một nồng độ calci tối ưu. Xét nghiệm này đánh giá toàn bộ các yếu tố của quá trình đông máu ngoại sinh (các yếu tố II, VII, X) nhưng nhạy hơn trong phát hiện bất thường của yếu tố II (prothrombin) nên còn được gọi là tỷ lệ prothrombin.

– Đánh giá kết quả: Bình thường tỷ lệ prothrombin là 70-140%

*e. Định lượng fibrinogen:* được thực hiện trên máy ACL- TOP GS300

– Nguyên lý: (theo phương pháp Clauss): khi cho thừa thrombin, thời gian đông của huyết tương được pha loãng thích hợp (1/10) tỉ lệ trực tiếp với nồng độ fibrinogen huyết tương

– Đánh giá kết quả: Nồng độ fibrinogen bình thường: 2 - 4 g/l

*f. Thời gian thrombin (Thrombin Time: TT)*

– Nguyên lý: TT là xét nghiệm thăm dò giai đoạn sau cùng của quá trình đông máu: Giai đoạn tạo fibrin (trừ yếu tố XIII). Thêm một lượng thrombin vào huyết tương của bệnh nhân và đo thời gian đông. Phải làm cùng với chứng để so sánh.

– Bình thường: TT = 15-18 giây. Kết quả của xét nghiệm TT thường được thể hiện bằng chỉ số TTr = TT bệnh (giây)/TT chứng (giây), bình thường 0,8 - 1,2.

*g. Định lượng D-dimer trong huyết tương:*

– Nguyên lý của xét nghiệm: Định lượng D-dimer trong huyết tương được xác định theo phương pháp miễn dịch đo độ đục bằng cách sử dụng các hạt latex có gắn kháng thể đơn dòng kháng lại các phân tử D-dimer.

– Đánh giá kết quả: Bình thường, nồng độ D-dimer huyết tương  $< 0,48 \mu\text{g}/\text{IFEU}$ .

#### *h. Đo hoạt tính yếu tố VII*

– Nguyên lý: Hoạt tính yếu tố VII hoạt động trong huyết tương được đánh giá theo phương pháp đo điểm đông, dựa trên nguyên lý tiến hành xét nghiệm PT. Làm xét nghiệm PT sau khi cung cấp đầy đủ các thành phần, yếu tố cần thiết, trừ yếu tố VII. Trong điều kiện như vậy PT phụ thuộc vào nồng độ của yếu tố kiểm tra.

– Đánh giá kết quả: hoạt tính yếu tố VIII được thể hiện bằng tỉ lệ % so với giá trị bình thường. Bình thường, hoạt tính yếu tố VII trong khoảng 60 - 120%.

#### *i. Đo hoạt tính yếu tố VIII*

– Nguyên lý: hoạt tính yếu tố VIII trong huyết tương được xác định theo phương pháp đo điểm đông, dựa trên nguyên lý tiến hành xét nghiệm APTT: Làm xét nghiệm APTT sau khi cung cấp đầy đủ các thành phần, yếu tố cần thiết, trừ yếu tố VIII.

– Đánh giá kết quả: hoạt tính yếu tố VIII được thể hiện bằng tỉ lệ % so với giá trị bình thường. Bình thường hoạt tính yếu tố VIII trong khoảng 50 - 180%.

#### *k. Định lượng yếu tố von Willebrand (vWF):*

– Nguyên lý xét nghiệm: được tiến hành theo phương pháp miễn dịch đo độ đục. Mức độ thay đổi mật độ quang học của hỗn dịch huyết tương cần kiểm tra với kháng thể kháng vWF phụ thuộc vào nồng độ vWF có trong mẫu huyết tương đó.

- Kết quả: Chỉ số bình thường của yếu tố von-Willebrand: 60 – 140 %.

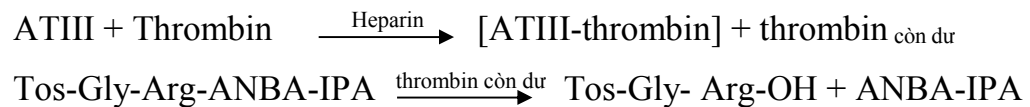
#### l. Định lượng PAI

– Nguyên lý: PAI có trong mẫu huyết tương sẽ bất hoạt urokinase, hoạt tính của urokinase còn lại sẽ được phát hiện bằng cách chuyển plasminogen thành plasmin và plasmin được đo bằng phương pháp so màu ở bước sóng 450nm.

- Đánh giá kết quả: nồng độ bình thường của PAI: 2-6 UI/ml.

#### m. Đo hoạt tính antithrombin III (AT III)

– Nguyên lý của xét nghiệm: ATIII có mặt trong huyết tương được heparin biến đổi thành một chất ức chế trực tiếp và bất hoạt thrombin có trong thuốc thử. Lượng thrombin còn lại được xác định bởi làm tăng mật độ quang học ở bước sóng 405 nm theo sơ đồ phản ứng sau:



– Đánh giá kết quả: hoạt tính ATIII được thể hiện bằng tỉ lệ % so với giá trị bình thường. Trị số hoạt tính bình thường của AT III: 75 – 125%

#### n. Đo hoạt tính Protein C (PrC)

– Nguyên lý của xét nghiệm: dựa vào đo thời gian APTT phụ thuộc yếu tố V và VIII, protein C được kích hoạt bởi nọc rắn đặc hiệu (chất kích hoạt protein C) sẽ gây ức chế yếu tố V và VIII. Vì vậy khi lấy huyết tương bệnh nhân được pha loãng trước (tỉ lệ 1:1) trộn với huyết tương cung cấp đủ các yếu tố đông máu cần thiết trừ protein C thì thời gian đông huyết tương phụ thuộc vào hoạt tính của protein C bệnh nhân. Do đó APTT kéo dài sẽ phụ thuộc vào hoạt tính của protein C.

– Đánh giá kết quả: hoạt tính của protein C được thể hiện bằng tỉ lệ % so với bình thường. Trị số bình thường của PrC: 70 – 140%

#### o. Đo hoạt tính Protein S (PrS)

– Nguyên lý của xét nghiệm: đo thời gian đông huyết tương sau khi trộn huyết tương bệnh nhân đã được pha loãng trước với huyết tương có đủ các yếu tố đông máu cần thiết và protein C trừ protein S được kích hoạt bởi nọc rắn Russell (venom of Russell's viper). Như vậy, thời gian đông huyết tương phụ thuộc vào hoạt tính của protein S.

– Đánh giá kết quả: hoạt tính của protein S được thể hiện bằng tỉ lệ % so với bình thường.

– Trị số bình thường: Nữ: 60-130%

Nam: 75-130%

*p. Đo hoạt tính plasminogen*

– Nguyên lý: dưới tác động của streptokinase, plasminogen trong huyết tương chuyển thành dạng hoạt động (phức hợp streptokinase-plasmin). Phức hợp này sau đó thủy phân chất đệm màu làm tăng độ hấp thụ ánh sáng. Đo độ hấp thụ này sẽ tỉ lệ với hoạt tính của plasminogen.

– Đánh giá kết quả: hoạt tính của plasminogen được thể hiện bằng tỉ lệ % so với giá trị bình thường. Hoạt tính plasminogen bình thường: 74 - 140%

**2.2.5. Một số tiêu chuẩn đánh giá dùng trong nghiên cứu**

a. Bệnh mạch vành: khi có ít nhất 1 trong các biểu hiện:

– Con đau thắt ngực không ổn định.

– Nhồi máu cơ tim cấp: Có tăng và/hoặc giảm marker sinh học cơ tim (Troponin)  $\geq 1$  lần giá trị ngưỡng, kèm theo ít nhất 1 yếu tố sau:

+ Triệu chứng đau ngực kiểu động mạch vành: bóp nghẹt sau xương ức, kéo dài > 20 phút, có tăng giảm (con), lan lên cổ, vai, tay trái...

+ Thay đổi điện tâm đồ (thay đổi ST-T; bloc nhánh trái mới hoặc sóng Q bệnh lý mới)

- + Siêu âm tim có rối loạn vận động một vùng thành tim mới xuất hiện.
- + Hình ảnh huyết khối trong động mạch vành trên phim chụp mạch [95].
- Con đau thắt ngực ổn định: cơn đau ngực kiểu động mạch vành: bóp nghẹt sau xương ức, có tăng giảm (cơn), lan lên cổ, vai, tay trái... xảy ra sau gắng sức, xúc động hoặc các stress khác [96].

b. Nhồi máu não: khi có các biểu hiện sau:

- Đột quy: biểu hiện tổn thương thần kinh khu trú khởi đầu đột ngột, cấp tính và nặng dần. Các triệu chứng tồn tại > 24 giờ, không do chấn thương hoặc các nguyên nhân khác.
- Chụp cắt lớp vi tính hoặc chụp cộng hưởng từ sọ não có hình ảnh tổn thương nhồi máu não [97].

c. Bệnh lý động mạch chi dưới: khi có các biểu hiện lâm sàng: cơn đau cách hồi; hoại tử, loét chi; giảm hoặc mất mạch mu chân, mạch chày sau ở 1 hoặc 2 bên và một trong các biểu hiện sau:

- Chỉ số cổ chân - cánh tay (ABI – ankle branchial index)  $\leq 0,9$  ở 1 hoặc 2 bên chân;
- Trên siêu âm doppler mạch chi dưới có hình ảnh mảng xơ vữa gây hẹp, tắc mạch [98].

d. Bệnh mạch cảnh: khi có hình ảnh hẹp  $\geq 50\%$  trên siêu âm doppler động mạch cảnh [98].

- Có thể có các biểu hiện lâm sàng như cơn thiếu máu não thoáng qua (có các dấu hiệu thần kinh khu trú biến mất hoàn toàn trong vòng 24 giờ) hoặc nghe có tiếng thổi động mạch cảnh hoặc không có biểu hiện lâm sàng.

e. Tổn thương thận do ĐTĐ: áp dụng tiêu chuẩn của Hội Đái Tháo Đường Hoa Kỳ (ADA) 2014: tỷ lệ albumin/creatinin của mẫu nước tiểu buổi sáng sau khi thức dậy  $\geq 3$  (mg/mmol) [1].



g. Bệnh lý võng mạc ĐTĐ: chẩn đoán bệnh võng mạc ĐTĐ khi có tiền sử điều trị laser quang đông do bệnh võng mạc ĐTĐ hoặc qua soi đáy mắt/chụp đáy mắt được thực hiện bởi các bác sỹ chuyên khoa mắt sau khi làm giãn đồng tử ghi nhận có ít nhất một trong các tổn thương gồm: vi phình mạch, xuất huyết, xuất tiết, tăng sinh mạch máu [99].

h. Tăng huyết áp: áp dụng tiêu chuẩn của WHO/ISH 2003: tiền sử bệnh nhân có bệnh tăng huyết áp hoặc hiện tại huyết áp (HA) tâm thu  $\geq 140$  mmHg và/hoặc HA tâm trương  $\geq 90$  mmHg [100].

i. Rối loạn lipid máu: được xác định khi có ít nhất một trong những rối loạn sau: cholesterol toàn phần  $> 5,2$  mmol/l hoặc triglycerid  $> 2,3$  mmol/l hoặc HDL-C  $< 0,9$  mmol/l hoặc LDL-C  $> 3,3$  mmol/l [101].

### **2.2.6. Các biến số và chỉ số nghiên cứu**

#### **2.2.6.1. Đặc điểm chung của các bệnh nhân đái tháo đường type 2 cao tuổi**

- Tuổi: so sánh với nhóm chứng
  - + Tuổi trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )
  - + Phân bố theo các nhóm tuổi
- Giới tính: so sánh với nhóm chứng
  - + Tỷ lệ nam/ nữ
- Thời gian mắc đái tháo đường
  - + Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )
  - + Phân bố theo các nhóm thời gian
- Tuổi phát hiện đái tháo đường
  - + Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )
  - + Phân bố người bệnh theo các nhóm tuổi phát hiện bệnh
- Huyết áp
  - + Trung bình (mmHg)
  - + Tỷ lệ tăng huyết áp (%)

– Một số thông số cận lâm sàng thông thường: so sánh giữa nhóm bệnh và nhóm chứng:

- + Số lượng hồng cầu ( $\bar{X} \pm SD$ )
- + Nồng độ huyết sắc tố ( $\bar{X} \pm SD$ )
- + Số lượng bạch cầu ( $\bar{X} \pm SD$ )
- + Nồng độ creatinin máu ( $\bar{X} \pm SD$ )
- + AST ( $\bar{X} \pm SD$ )
- + ALT ( $\bar{X} \pm SD$ )
- + Lipid máu: cholesterol, triglycerid, HDL-C, LDL-C
  - $\bar{X} \pm SD$
  - Tỷ lệ rối loạn lipid máu (%)

– Các thông số đánh giá kiểm soát đường huyết:

- + Nồng độ đường huyết lúc đói ( $\bar{X} \pm SD$ )
- + Tỷ lệ HbA1c ( $\bar{X} \pm SD$ )

+ Đánh giá mức độ kiểm soát đường huyết: áp dụng tiêu chuẩn của Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (2014) đối với người bệnh đái tháo đường cao tuổi:

*Bảng 2.1. Mục tiêu kiểm soát đường huyết ở người bệnh ĐTD cao tuổi [1]*

<b>Tình trạng sức khỏe</b>	<b>Cơ sở để chọn lựa</b>	<b>HbA1c</b>	<b>Glucose huyết lúc đói hoặc trước ăn (mg/dL)</b>
Mạnh khỏe	Còn sống lâu	<7.5%	90-130
Phức tạp/ sức khỏe trung bình	Kỳ vọng sống trung bình	<8.0%	90-150
Rất phức tạp/ sức khỏe kém	Không còn sống lâu	<8.5%	100-180

– Một số biến chứng mạch máu của đái tháo đường

- + Biến chứng mạch máu lớn (%):
  - Bệnh lý mạch vành
  - Bệnh mạch não

- Bệnh lý mạch cảnh
- Bệnh lý động mạch chi dưới
- + Các biến chứng vi mạch (%):
  - Bệnh lý thận
  - Bệnh lý võng mạc
- Liên quan giữa các biến chứng mạch máu của ĐTĐ với một số yếu tố:
  - + Tuổi
  - + Giới
  - + Tuổi phát hiện ĐTĐ
  - + Thời gian mắc ĐTĐ
  - + Nồng độ lipid máu
  - + Mức độ kiểm soát đường huyết

#### 2.2.6.2. Đặc điểm đông cầm máu của người bệnh đái tháo đường type 2 cao tuổi

- Các xét nghiệm đánh giá tiểu cầu
  - + Số lượng tiểu cầu trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )
  - + Độ ngưng tập tiểu cầu với ADP ( $\bar{X} \pm SD$ )
  - + Độ ngưng tập tiểu cầu với Ristocetin ( $\bar{X} \pm SD$ )
- Các chỉ số thời gian đông máu:
  - + Tỷ lệ prothrombin (PT) ( $\bar{X} \pm SD$ )
  - + Thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (APTT<sub>r</sub>) ( $\bar{X} \pm SD$ )
  - + Thời gian thrombin (TTr) ( $\bar{X} \pm SD$ )
- Nồng độ/ hoạt tính của các yếu tố đông cầm máu
  - + Nồng độ fibrinogen huyết tương (g/l)
    - Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )
    - Tỷ lệ tăng nồng độ fibrinogen > 4g/l

- + Hoạt tính yếu tố VII trong huyết tương
  - Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )
  - Tỷ lệ tăng hoạt tính yếu tố VII >120%
- + Hoạt tính yếu tố VIII trong huyết tương
  - Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )
  - Tỷ lệ tăng hoạt tính yếu tố VIII >180%
- + Nồng độ yếu tố von Willebrand (vWF) huyết tương
  - Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )
  - Tỷ lệ tăng nồng độ vWF > 140%
- + Hoạt tính của antithrombin III (AT III) trong huyết tương
  - Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )
  - Tỷ lệ giảm hoạt tính AT III < 75%
- + Hoạt tính protein C huyết tương
  - Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )
  - Tỷ lệ giảm hoạt tính protein C < 70%
- + Hoạt tính protein S huyết tương
  - Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )
  - Tỷ lệ giảm hoạt tính protein S < 70%
- Nồng độ các yếu tố đánh giá tiêu sợi huyết
  - + Nồng độ D-dimer huyết tương
    - Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )
    - Tỷ lệ tăng nồng độ D-dimer > 0,5  $\mu\text{g/l}$  FEU
  - + Nồng độ PAI-1 huyết tương
    - Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )
    - Tỷ lệ tăng nồng độ PAI-1 > 4 IU/ml
  - + Hoạt tính plasminogen huyết tương

- Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )
  - Tỷ lệ giảm hoạt tính plasminogen < 74%.
- Mỗi liên quan giữa các yếu tố đông máu, kháng đông tự nhiên và tiêu sợi huyết với một số yếu tố:
- + Tuổi
  - + Giới tính
  - + Thời gian mắc bệnh
  - + Tuổi khởi phát bệnh
  - + Rối loạn lipid máu
  - + Tăng huyết áp
  - + Mức độ kiểm soát đường huyết
- Tương quan tuyến tính giữa nồng độ các yếu tố đông máu, kháng đông tự nhiên và tiêu sợi huyết.
- Tương quan giữa nồng độ các yếu tố đông máu, kháng đông tự nhiên và tiêu sợi huyết với nồng độ các thành phần lipid máu.

### *2.2.6.3. Mỗi liên quan giữa các chỉ số đông cầm máu với một số biến chứng mạch máu của đái tháo đường*

- a. Mỗi liên quan giữa các thông số đông cầm máu với các biến chứng mạch máu lớn của ĐTD:
- Nhồi máu não
  - Bệnh lý mạch vành
  - Bệnh mạch cảnh
  - Bệnh động mạch chi dưới
- b. Mỗi liên quan giữa các thông số đông cầm máu với các biến chứng vi mạch của ĐTD:
- Bệnh lý thận

- Bệnh lý võng mạc
- Mối liên quan của các thông số đông cầm máu với các biến chứng mạch máu nói chung của ĐTĐ.

c. Đánh giá nguy cơ của các rối loạn đông cầm máu đối với các biến chứng mạch máu của ĐTĐ ở người cao tuổi sau khi kiểm soát một số yếu tố nguy cơ khác đã được xác định trong các nghiên cứu trước đây:

- + Thời gian mắc bệnh  $\geq 10$  năm [102],[103],[104],[105],[107]
- + Nam giới [103],[106],[107]
- + Tuổi  $\geq 80$  [103],[104]
- + Kiểm soát đường huyết kém [103],[105],[107]
- + Tăng huyết áp [103],[105],[106]
- + Rối loạn lipid máu [103],[105],[106]
- + Albumin niệu (với các biến chứng mạch lớn) [1]

### **2.2.7. Sai số và cách khắc phục sai số**

- Có thể gặp sai số trong quá trình thu thập số liệu, sai số phép đo, sai số trong quá trình nhập số liệu và sai số nhớ lại của bệnh nhân.
- Cách khắc phục sai số: thăm khám lâm sàng, khai thác kỹ tiền sử, bệnh sử, kiểm tra và đánh giá lại tình trạng lâm sàng, phát hiện được đầy đủ các biến chứng mạch máu của đái tháo đường, làm sạch số liệu trước khi xử lý.

### **2.2.8. Xử lý số liệu**

- Các số liệu nghiên cứu được nhập trên phần mềm EXCEL 2007 và xử lý bằng phần mềm toán thống kê MEDCALC 14.0.
- Tính trung bình, phương sai, độ lệch chuẩn để mô tả các biến định lượng. Tính tỷ lệ % để mô tả các biến định tính.
- Sử dụng test  $\chi^2$  để so sánh sự khác biệt giữa các tỷ lệ phần trăm. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

– Tính tỷ suất chênh OR (Odds Ratio) để đánh giá mối liên quan giữa hai biến nhị phân và định tính; mối liên quan giữa yếu tố nguy cơ và bệnh. OR chỉ có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$  và không phụ thuộc vào giá trị tuyệt đối. OR được tính theo công thức:  $OR = ad/bc$ . Trong đó:

a = số ca có yếu tố nguy cơ, có bệnh

b = số ca có yếu tố nguy cơ, không có bệnh

c = số ca không có yếu tố nguy cơ, không có bệnh

d = số ca không có yếu tố nguy cơ, có bệnh

– Sử dụng test ANOVA để so sánh trung bình của các biến định lượng có phân bố chuẩn và cùng phương sai.

– Sử dụng test Kruskal-Wallis để so sánh trung bình của các biến định lượng có phân phối chuẩn không cùng phương sai.

– Tương quan giữa hai biến định lượng: được đánh giá dựa vào hệ số tương quan Spearman (r) và mức ý nghĩa của tương quan (p). Trong đó:  $r > 0$  là tương quan thuận và  $r < 0$  là tương quan nghịch. Mức độ tương quan được đánh giá như sau:

$|r| > 0,7$  tương quan chặt chẽ.

$0,5 \leq |r| \leq 0,7$  tương quan khá chặt chẽ.

$0,3 \leq |r| < 0,5$  tương quan trung bình.

$|r| < 0,3$  tương quan yếu.

$p < 0,05$  tương quan có ý nghĩa thống kê

$p \geq 0,05$  tương quan không có ý nghĩa thống kê

– Phân tích đường cong ROC, tính diện tích dưới đường cong (AUC) để đánh giá giá trị dự báo biến chứng mạch máu của các chỉ số cận lâm sàng.

Dựa vào AUC, giá trị dự báo của xét nghiệm được chia thành các mức sau:

$0,90 < AUC \leq 1$  rất tốt

$0,80 < AUC \leq 0,90$  tốt

$0,70 < AUC \leq 0,80$  khá tốt

$0,60 < AUC \leq 0,70$  ít giá trị

$0,50 \leq AUC \leq 0,60$  không giá trị

– Sử dụng test hồi qui logistic đa biến để khảo sát mối liên quan giữa sự xuất hiện các biến chứng mạch máu của ĐTĐ với các yếu tố nguy cơ khác nhau.

### **2.2.9. Khía cạnh đạo đức của nghiên cứu**

– Nghiên cứu được tiến hành tại các khoa phòng của Bệnh viện Lão khoa Trung Ương và và Khoa Huyết học – Truyền Máu Bệnh viện Bạch Mai với sự đồng ý của lãnh đạo các Trung tâm, Khoa và Bệnh viện. Tất cả các hoạt động tiến hành trong nghiên cứu này đều tuân thủ đầy đủ những qui định và nguyên tắc chuẩn mực chung về đạo đức nghiên cứu y sinh học ở Việt Nam.

– Đây là nghiên cứu mô tả, không có can thiệp, các hoạt động nghiên cứu không làm tổn hại đến sức khỏe, kinh tế, cuộc sống, nhân thân hoặc gây ra các nguy cơ khác cho đối tượng nghiên cứu, không ảnh hưởng đến phác đồ điều trị bệnh. Tất cả các đối tượng nghiên cứu đều tự nguyện tham gia vào nghiên cứu sau khi được tư vấn đầy đủ.

– Các số liệu thu được chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu và chăm sóc sức khỏe người bệnh, không phục vụ cho các mục đích khác. Các số liệu y học mang tính cá nhân trong nghiên cứu được đảm bảo nguyên tắc bí mật, không công bố trong các báo cáo mang tính phổ biến công cộng trên báo chí, kể cả báo khoa học.

### **2.1.10. Một số hạn chế của đề tài nghiên cứu**

– Đây là một nghiên cứu cắt ngang nên chưa đánh giá được đầy đủ các yếu tố nguy cơ gây huyết khối ở người bệnh đái tháo đường, đặc biệt là các yếu tố xảy ra trong quá khứ như tiền sử hạ đường huyết...

– Quá trình nghiên cứu được tiến hành trong một thời gian dài nên thường xuyên phải chờ hóa chất xét nghiệm, dẫn đến một số kết quả xét nghiệm bị trả chậm so với tiến độ nghiên cứu.



## Chương 3

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu

##### 3.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới

Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi và giới của các đối tượng nghiên cứu

		Nhóm ĐTD (n=177)		Nhóm chứng (n=42)		p
		n	%	n	%	
<b>Tuổi</b>	60 – 70	65	36,72	14	33,33	0,42
	71 – 80	74	41,81	15	35,71	
	> 80	38	21,47	13	30,95	
	Trung bình	73,57 ± 8,48		74,17 ± 10,16		0,69
<b>Giới</b>	Nam	57	32,2	16	38,1	0,59
	Nữ	120	67,8	26	61,9	

*Nhận xét:* tuổi trung bình của các bệnh nhân ĐTD là  $73,57 \pm 8,48$ , không khác biệt so với nhóm chứng ( $p=0,69$ ). Tỷ lệ phân bố ở các nhóm tuổi cũng không có sự khác biệt giữa 2 nhóm ( $p=0,42$ ). Tỷ lệ nữ/nam ở nhóm người bệnh ĐTD là 2,11/1, không khác biệt so với nhóm chứng ( $p=0,59$ ).

##### 3.1.2. Tuổi phát hiện đái tháo đường

Bảng 3.2. Tuổi phát hiện ĐTD của các bệnh nhân nghiên cứu

Nhóm tuổi	Số lượng	Tỷ lệ (%)	$\bar{X} \pm SD$
≤ 60	43	24,29	54,44 ± 5,69
61 - 70	68	38,42	64,92 ± 3,11
> 70	66	37,29	77,18 ± 4,94
<b>TỔNG SỐ</b>	177	100	<b>66,94 ± 9,98</b>

*Nhận xét:* tuổi phát hiện bệnh gặp nhiều nhất ở nhóm tuổi 61-70 (38,42%) và > 70 (37,29%). Tuổi phát hiện bệnh trung bình là  $66,94 \pm 9,98$ .

### 3.1.3. Một số thông số cận lâm sàng thông thường

Bảng 3.3. Một số thông số CLS thông thường của các đối tượng nghiên cứu

Thông số	Nhóm ĐTD (n=177)	Nhóm chứng (n=42)	P
Hồng cầu ( $\times 10^{12}/l$ )	4,5 $\pm$ 0,66	4,52 $\pm$ 0,48	0,56
Huyết sắc tố (g/l)	126,14 $\pm$ 16,48	128,11 $\pm$ 13,64	0,41
Bạch cầu ( $\times 10^9/l$ )	8,68 $\pm$ 2,81	7,79 $\pm$ 1,71	0,11
Lipid máu			
Cholesterol (mmol/l)	4,79 $\pm$ 1,24	4,78 $\pm$ 0,93	0,94
Triglycerid (mmol/l)	2,44 $\pm$ 2,47	1,87 $\pm$ 1,08	0,14
HDL-C (mmol/l)	1 $\pm$ 0,29	1,16 $\pm$ 0,29	0,001
LDL-C (mmol/l)	2,71 $\pm$ 0,91	2,76 $\pm$ 0,74	0,77
Rối loạn lipid máu (%)	67,23%	59,52%	0,44
Đường huyết lúc đói (mmol/l)	11,76 $\pm$ 6,92	5,26 $\pm$ 0,47	< 0,001
Tỷ lệ HbA1c (%)	8,48 $\pm$ 2,35	5,52 $\pm$ 0,16	< 0,001
Kiểm soát tốt đường huyết	42,37%		
Creatinin máu ( $\mu$ mol/l)	88,39 $\pm$ 47,81	70,22 $\pm$ 13,22	0,0033
AST (IU/l)	28,14 $\pm$ 16,88	25,48 $\pm$ 9,29	0,84
ALT (IU/l)	30,72 $\pm$ 21,75	25,38 $\pm$ 12,67	0,36
HA tâm thu (mmHg)	139,97 $\pm$ 21,91	120,71 $\pm$ 10,45	< 0,0001
Tăng huyết áp (%)	76,27%	0%	< 0,0001

*Nhận xét:* số lượng hồng cầu, bạch cầu và lượng huyết sắc tố trung bình đều không có sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân ĐTD và nhóm chứng. Nồng độ đường huyết lúc đói, HbA1c và creatinin máu trung bình ở nhóm ĐTD đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng, trái lại, nồng độ HDL-C ở nhóm ĐTD thấp hơn so với nhóm chứng với  $p=0,001$ . Tỷ lệ tăng huyết áp và huyết áp tâm thu trung bình ở nhóm người bệnh ĐTD đều cao hơn ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng với  $p < 0,0001$ . Tỷ lệ kiểm soát tốt đường máu ở nhóm người bệnh ĐTD là 42,37%.

### 3.1.4. Thời gian mắc ĐTD

Bảng 3.4. Thời gian mắc ĐTD

Khoảng thời gian (năm)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	$\bar{X} \pm SD$
< 5	82	46,33	2,51 ± 1,63
5 - 10	52	29,38	8,52 ± 1,57
11 - 19	31	17,51	13,94 ± 2,36
≥ 20	12	6,78	21,33 ± 2,64
<b>TỔNG SỐ</b>	<b>177</b>	<b>100</b>	<b>7,56 ± 5,96</b>

*Nhận xét:* chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm người bệnh có khoảng thời gian mắc bệnh < 5 năm (46,33%) và từ 5-10 năm (29,38%). Thời gian mắc ĐTD trung bình là 7,56 ± 5,96 (năm).

### 3.1.5. Một số biến chứng mạch máu của đái tháo đường

Bảng 3.5. Tỷ lệ một số biến chứng mạch máu của đái tháo đường

Biến chứng	Số lượng	Tỷ lệ (%)
<b>BCMM lớn</b>	<b>78</b>	<b>44,07%</b>
Bệnh lý mạch vành	4	2,26%
Nhồi máu não	64	36,16%
Bệnh mạch cảnh	17	9,6%
Bệnh lý động mạch chi dưới	6	3,39%
<b>Biến chứng vi mạch</b>	<b>66</b>	<b>37,29%</b>
Bệnh lý thận	54	30,51%
Bệnh lý võng mạc	18	10,17%
<b>Biến chứng mạch máu</b>	<b>117</b>	<b>66,1%</b>

*Nhận xét:* tỷ lệ người bệnh ĐTD có các biến chứng mạch máu lớn là 44,07%, trong đó, gặp nhiều nhất là nhồi máu não (36,16%) và ít gặp nhất là bệnh lý mạch vành (2,26%). Biến chứng vi mạch gặp ở 37,29% số người bệnh ĐTD, gặp nhiều nhất là tổn thương thận (30,51%). Số bệnh nhân có ít nhất 1 biến chứng mạch máu là 117 (chiếm 66,1%).

Bảng 3.6. So sánh một số yếu tố giữa nhóm có và không có BCMM

Yếu tố	Biến chứng mạch máu		
	Có (n=117)	Không (n=60)	p
Tuổi	74,71 ± 8,74	71,33 ± 7,54	0,052
Tỷ lệ nữ/ nam	0,52	0,4	0,54
Tuổi phát hiện ĐTD	67,28 ± 10,53	66,28 ± 8,85	0,53
Thời gian mắc ĐTD (năm)	8,32 ± 6,14	6,05 ± 5,3	<b>0,016</b>
Đường huyết lúc đói (mmol/l)	12,07 ± 6,7	11,14 ± 7,34	0,34
Tỷ lệ HbA1c (%)	8,52 ± 2	8,4 ± 2,93	0,75
Rối loạn lipid máu (%)	71,79%	56,67%	0,064
Tăng huyết áp (%)	82,91%	63,33%	<b>0,007</b>
Kiểm soát tốt đường huyết (%)	34,19%	58,33%	<b>0,004</b>

*Nhận xét:* Thời gian mắc ĐTD trung bình và tỷ lệ tăng huyết áp ở nhóm có BCMM đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có BCMM, lần lượt với  $p=0,016$  và  $p=0,007$ . Ngược lại, tỷ lệ kiểm soát tốt đường huyết ở nhóm có BCMM thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có BCMM, với  $p=0,004$ .

### 3.2. Một số đặc điểm đông cầm máu ở người bệnh ĐTD type 2 cao tuổi

#### 3.2.1. Một số xét nghiệm đánh giá tiểu cầu (TC)

Các xét nghiệm đánh giá số lượng tiểu cầu, độ ngưng tập tiểu cầu và một số yếu tố liên quan được trình bày trong các bảng 3.7 và 3.8.

Bảng 3.7. Một số thông số đánh giá tiểu cầu ở các đối tượng nghiên cứu

Thông số	Nhóm ĐTD	Nhóm chứng	p
Số lượng tiểu cầu ( $\times 10^9/l$ )	n = 177	n = 42	
$\bar{X} \pm SD$	249,33 ± 82,13	237,31 ± 57,29	0,54
Ngưng tập TC với ADP (%)	n= 135	n = 42	
$\bar{X} \pm SD$	48,2 ± 24,06	54,14 ± 20,09	0,15
Ngưng tập TC với Ristocetin (%)	n= 124	n = 40	
$\bar{X} \pm SD$	63,51 ± 21,84	60,18 ± 21,97	0,4

*Nhận xét:* số lượng và độ ngưng tập tiểu cầu với ADP và ristocetin trung bình ở nhóm người bệnh ĐTD không có sự khác biệt so với nhóm chứng. Tỷ lệ tăng độ ngưng tập tiểu cầu cũng không có sự khác biệt giữa 2 nhóm.

*Bảng 3.8. Liên quan giữa độ ngưng tập TC và một số yếu tố ở nhóm ĐTD*

Yếu tố liên quan	Độ ngưng tập TC với ADP			Độ ngưng tập TC với Ristocetin		
	n	$\bar{X} \pm SD$	p	n	$\bar{X} \pm SD$	p
<b>Tuổi</b>						
60 – 70	43	47,67 ± 26,23	0,85	39	73,84 ± 8,77	0,003
71 – 80	64	49,34 ± 22,2		60	59,9 ± 24,7	
> 80	28	46,39 ± 25,39		25	56,4 ± 23,63	
<b>Giới tính</b>						
Nam	40	49,18 ± 26,82	0,76	37	70,92 ± 16,50	0,004
Nữ	95	47,79 ± 22,94		87	60,36 ± 23,13	
<b>Tuổi phát hiện bệnh</b>						
< 60	28	52,54 ± 25,46	0,29	25	68,36 ± 12,10	0,75
≥ 60	107	47,07 ± 23,67		99	62,28 ± 23,57	
<b>Thời gian mắc bệnh (năm)</b>						
< 10	105	46,3 ± 24,64	0,09	98	63,84 ± 22,29	0,75
≥ 10	30	54,83 ± 20,92		26	62,27 ± 20,45	
<b>Kiểm soát đường huyết tốt</b>						
Có	57	46,51 ± 25,2	0,48	50	61,5 ± 24,61	0,4
Không	78	49,44 ± 23,28		74	64,86 ± 19,81	

*Nhận xét:* độ ngưng tập tiểu cầu với ristocetin có xu hướng giảm dần theo tuổi và cao hơn ở các bệnh nhân nam so với bệnh nhân nữ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê lần lượt với p=0,003 và p = 0,004. Độ ngưng tập tiểu cầu với ADP có xu hướng tăng cao ở nhóm bệnh nhân ĐTD có tuổi phát hiện bệnh < 60, thời gian mắc bệnh ≥ 10 năm và kiểm soát đường huyết kém

nhưng sự khác biệt đều không có ý nghĩa thống kê.

### 3.2.2. Kết quả xét nghiệm thăm dò đông máu huyết tương

Bảng 3.9. Một số xét nghiệm thời gian đông máu

Thông số	Nhóm ĐTD	Nhóm chứng	p
PT (%)	n=177	n=42	
$\bar{X} \pm SD$	102,68 $\pm$ 19,59	107,71 $\pm$ 14,52	0,12
APTT <sub>r</sub> (Bệnh/ Chứng)	n=177	n=42	
$\bar{X} \pm SD$	0,94 $\pm$ 0,13	0,99 $\pm$ 0,15	0,04
TTr (Bệnh/ Chứng)	n=165	n=41	
$\bar{X} \pm SD$	1,09 $\pm$ 0,11	1,32 $\pm$ 0,09	0,17

*Nhận xét:* APTT<sub>r</sub> trung bình ở nhóm bệnh nhân ĐTD thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng với p = 0,04. Các chỉ số PT (%) và TTr trung bình đều không có sự khác biệt giữa 2 nhóm.

Bảng 3.10. Tương quan giữa PT và APTT với một số yếu tố đông máu

	PT (%)		APTT <sub>r</sub>	
	r	p	r	p
vWF (%)	-0,16	0,05	0,04	0,64
Fibrinogen (g/l)	-0,23	0,02	0,08	0,27
FVII (%)	0,24	0,005	-0,15	0,07
FVIII (%)	-0,17	0,04	-0,17	0,03
AT III (%)	0,28	0,0004	-0,16	0,051
PrC (%)	0,2	0,01	-0,09	0,24
PrS (%)	-0,05	0,56	0,1	0,22

*Nhận xét:* ở người bệnh ĐTD type 2 cao tuổi, PT tương quan có ý nghĩa thống kê với nồng độ fibrinogen (p = 0,02), FVII (p=0,005) và FVIII (p=0,04). APTT<sub>r</sub> tương quan có ý nghĩa thống kê với nồng độ FVIII (p = 0,03).

### 3.2.3. Nồng độ / hoạt tính của một số yếu tố đông máu và kháng đông tự nhiên

#### 3.2.3.1. Nồng độ/ hoạt tính của 1 số yếu tố đông máu và kháng đông tự nhiên ở hai nhóm nghiên cứu

Bảng 3.11. Nồng độ / hoạt tính của một số yếu tố đông máu và kháng đông

<b>Yếu tố đông máu</b>	<b>Nhóm ĐTD</b>	<b>Nhóm chứng</b>	<b>p</b>
<b>Fibrinogen (g/l)</b>	n = 177	n = 42	
> 4	58,76%	40,48%	<i>0,049</i>
$\bar{X} \pm SD$	4,54 $\pm$ 1,46	3,98 $\pm$ 1,03	<i>0,019</i>
<b>Yếu tố VII (%)</b>	n = 140	n = 38	
> 120	35,71%	15,79%	<i>0,03</i>
$\bar{X} \pm SD$	113,22 $\pm$ 23,47	102,98 $\pm$ 21,24	<i>0,016</i>
<b>Yếu tố VIII (%)</b>	n = 154	n = 42	
> 180	66,23%	52,38%	0,14
> 270	32,46%	9,52%	<i>0,006</i>
$\bar{X} \pm SD$	225,74 $\pm$ 91,48	188,43 $\pm$ 78,48	<i>0,017</i>
<b>Yếu tố von Willebrand (%)</b>	n = 160	n = 41	
> 140	85%	53,66%	<i>&lt;0,0001</i>
$\bar{X} \pm SD$	243,23 $\pm$ 98,23	207,01 $\pm$ 116,4	<i>0,044</i>
<b>Antithrombin III (%)</b>	n = 154	n = 42	
< 75	16,23%	19,05%	0,84
$\bar{X} \pm SD$	93,54 $\pm$ 19,6	88,93 $\pm$ 18,35	0,17
<b>Protein C (%)</b>	n = 155	n = 42	
< 70	9,68%	11,9%	0,89
$\bar{X} \pm SD$	109,65 $\pm$ 31,03	104,59 $\pm$ 32,97	0,36
<b>Protein S (%)</b>	n = 152	n = 42	
< 70	28,95%	33,33%	0,72
$\bar{X} \pm SD$	80,5 $\pm$ 19,82	82,41 $\pm$ 21,96	0,59

*Nhận xét:* Nồng độ trung bình của fibrinogen ( $p = 0,019$ ) và vWF ( $p = 0,044$ ), hoạt tính trung bình của FVII ( $p=0,016$ ) và FVIII ( $p = 0,017$ ) ở nhóm bệnh nhân ĐTD đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Tương tự, tỷ lệ tăng nồng độ fibrinogen  $> 4g/l$ , vWF  $> 140\%$ , hoạt tính FVII  $> 120\%$  và FVIII  $> 270\%$  ở nhóm ĐTD cũng đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ( $p < 0,05$ ). Hoạt tính trung bình và tỷ lệ giảm hoạt tính của các yếu tố AT III, protein C và protein S đều không có sự khác biệt giữa 2 nhóm nghiên cứu.

### 3.2.3.2. Tương quan tuyến tính giữa nồng độ/ hoạt tính của các yếu tố đông máu và kháng đông tự nhiên ở người bệnh ĐTD

Bảng 3.12. Tương quan giữa nồng độ/hoạt tính của các yếu tố đông máu và kháng đông

<b>Yếu tố đông máu</b>	Fibrinogen (g/l)	FVII (%)	FVIII (%)	vWF (%)	AT III (%)	PrC (%)	PrS (%)
Fibrinogen (g/l)							
FVII (%)	$r = -0,006$ $p=0,94$						
FVIII (%)	$r = 0,119$ $p=0,14$	$r = -0,003$ $p=0,97$					
vWF (%)	$r = 0,22$ $p=0,005$	$r = 0,08$ $p=0,36$	$r = 0,47$ $p<0,0001$				
AT III (%)	$r = 0,06$ $p=0,47$	$r = 0,305$ $p=0,0004$	$r = -0,011$ $p=0,89$	$r = -0,05$ $p=0,53$			
PrC (%)	$r = -0,07$ $p=0,39$	$r = 0,48$ $p<0,0001$	$r = -0,06$ $p=0,49$	$r = -0,06$ $p=0,5$	$r = 0,39$ $p<0,001$		
PrS (%)	$r = -0,007$ $p=0,93$	$r = -0,02$ $p=0,82$	$r = 0,16$ $p=0,055$	$r = -0,01$ $p=0,86$	$r = -0,04$ $p=0,96$	$r = 0,12$ $p=0,13$	

*Nhận xét:* nồng độ vWF trong huyết tương tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với hoạt tính yếu tố VIII ( $r=0,47$ ;  $p<0,0001$ ) và nồng độ fibrinogen



trong huyết tương ( $r=0,22$ ;  $p=0,005$ ). Hoạt tính yếu tố VII cũng có tương quan thuận với hoạt tính AT III ( $r=0,305$ ;  $p=0,0004$ ) và PrC ( $r=0,48$ ;  $p<0,0001$ ). Ngoài ra, hoạt tính AT III còn tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với hoạt tính PrC ( $r=0,39$ ;  $p<0,0001$ ).

### 3.2.3.3. Mối liên quan giữa các yếu tố đông máu và kháng đông tự nhiên với một số yếu tố ở người bệnh đái tháo đường

Bảng 3.13. Liên quan giữa các yếu tố đông máu và kháng đông với tuổi

Yếu tố đông máu và kháng đông		Nhóm tuổi				Tương quan	
		60-70	71-80	> 80	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Fibrinogen (g/l)	n	65	74	38	0,37	0,08	0,27
	$\bar{X} \pm SD$	4,47 ± 1,37	4,46 ± 1,61	4,46 ± 1,29			
FVII (%)	n	49	63	28	0,45	0,009	0,9
	$\bar{X} \pm SD$	110,8 ± 25,02	116 ± 24,45	111,2 ± 17,78			
FVIII (%)	n	52	67	35	0,045	0,174	0,03
	$\bar{X} \pm SD$	200,4 ± 79,4	236,6 ± 98,7	242,7 ± 88,13			
vWF (%)	n	56	69	35	0,016	0,298	0,0001
	$\bar{X} \pm SD$	213,15 ± 105,9	260,7 ± 62,42	257 ± 62,42			
AT III (%)	n	51	67	36	0,24	-0,18	0,026
	$\bar{X} \pm SD$	97,26 ± 15	92,2 ± 22,85	90,76 ± 18,5			
PrC (%)	n	51	68	36	0,17	-0,153	0,057
	$\bar{X} \pm SD$	115,2 ± 30,65	108,6 ± 35,7	103,9 ± 22,6			
PrS (%)	n	50	66	36	0,38	-0,131	0,11
	$\bar{X} \pm SD$	83,24 ± 20,93	80,22 ± 20,7	77,21 ± 16,2			

*Nhận xét:* Nồng độ/ hoạt tính trung bình của FVIII và vWF có xu hướng tăng dần theo tuổi, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê lần lượt với  $p = 0,045$  và  $p=0,016$ . Nồng độ vWF và hoạt tính yếu tố VIII tương quan thuận và hoạt tính AT III tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với tuổi người bệnh, lần lượt với  $p = 0,03$ ;  $p = 0,0001$  và  $p = 0,026$ .

Bảng 3.14. Liên quan giữa các yếu tố đông máu và kháng đông với giới tính

Yếu tố đông máu và kháng đông		Giới tính		
		Nam	Nữ	p
Fibrinogen (g/l)	n	120	57	0,12
	$\bar{x} \pm SD$	4,79 $\pm$ 1,36	4,42 $\pm$ 1,5	
FVII (%)	n	100	40	0,054
	$\bar{x} \pm SD$	107,19 $\pm$ 18,54	115,63 $\pm$ 24,84	
FVIII (%)	n	105	49	0,69
	$\bar{x} \pm SD$	230,12 $\pm$ 91,39	223,7 $\pm$ 91,89	
vWF (%)	n	109	51	0,14
	$\bar{x} \pm SD$	260,19 $\pm$ 120,94	235,3 $\pm$ 85,06	
AT III (%)	n	107	47	0,69
	$\bar{x} \pm SD$	92,57 $\pm$ 21,23	93,97 $\pm$ 18,93	
PrC (%)	n	107	48	<b>0,033</b>
	$\bar{x} \pm SD$	101,61 $\pm$ 30,35	113,26 $\pm$ 31,53	
PrS (%)	n	105	47	0,81
	$\bar{x} \pm SD$	81,08 $\pm$ 20,05	80,24 $\pm$ 19,81	

*Nhận xét:* Hoạt tính protein C trung bình ở nữ giới cao hơn có ý nghĩa so với nam giới (p=0,033). Nồng độ và hoạt tính các yếu tố khác không có sự khác biệt giữa hai giới.

Bảng 3.15. Liên quan giữa các yếu tố đông máu và kháng đông với tuổi phát hiện ĐTD

Yếu tố đông máu và kháng đông		Tuổi phát hiện			Tương quan	
		$\leq 60$	$> 60$	p	r	p
Fibrinogen (g/l)	n	133	44	0,77	0,06	0,42
	$\bar{x} \pm SD$	4,49 $\pm$ 1,45	4,56 $\pm$ 1,47			
FVII (%)	n	106	34	0,72	-0,04	0,62
	$\bar{x} \pm SD$	111,94 $\pm$ 23,09	113,63 $\pm$ 23,68			
FVIII (%)	n	119	35	0,11	0,127	0,11
	$\bar{x} \pm SD$	227,63 $\pm$ 109,4	225,18 $\pm$ 86,02			

Yếu tố đông máu và kháng đông		Tuổi phát hiện			Tương quan	
		$\leq 60$	$> 60$	$p$	$r$	$p$
vWF (%)	n	126	34	0,09	0,269	<b>0,0006</b>
	$\bar{X} \pm SD$	218,6 $\pm$ 89,23	250,39 $\pm$ 99,89			
AT III (%)	n	120	34	0,23	-0,153	0,06
	$\bar{X} \pm SD$	96,64 $\pm$ 14,67	92,67 $\pm$ 20,75			
PrC (%)	n	121	34	0,88	-0,09	0,26
	$\bar{X} \pm SD$	110,38 $\pm$ 33,56	109,45 $\pm$ 31,09			
PrS (%)	n	119	33	0,85	0,004	0,96
	$\bar{X} \pm SD$	79,93 $\pm$ 24,19	80,66 $\pm$ 18,54			

*Nhận xét:* nồng độ/ hoạt tính trung bình của tất cả các yếu tố đông máu và kháng đông tự nhiên đều không có sự khác biệt giữa nhóm phát hiện ĐTD trước 60 tuổi và sau 60 tuổi. Nồng độ yếu tố von Willebrand tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với tuổi phát hiện ĐTD ( $p=0,0006$ ).

*Bảng 3.16. Liên quan giữa các yếu tố đông máu và kháng đông với thời gian mắc ĐTD*

Yếu tố đông máu và kháng đông		Thời gian mắc ĐTD (năm)			Tương quan	
		$< 10$	$\geq 10$	$p$	$r$	$p$
Fibrinogen (g/l)	n	134	43	0,71	0,02	0,79
	$\bar{X} \pm SD$	4,57 $\pm$ 1,5	4,47 $\pm$ 1,35			
FVII (%)	n	105	35	0,69	0,09	0,28
	$\bar{X} \pm SD$	112,77 $\pm$ 23,85	114,59 $\pm$ 22,57			
FVIII (%)	n	117	37	0,91	0,04	0,61
	$\bar{X} \pm SD$	226,22 $\pm$ 89,37	224,24 $\pm$ 99,15			
vWF (%)	n	122	38	0,54	-0,006	0,94
	$\bar{X} \pm SD$	245,9 $\pm$ 101,04	234,84 $\pm$ 89,34			
AT III (%)	n	116	38	0,87	0,06	0,41
	$\bar{X} \pm SD$	93,67 $\pm$ 19,15	93,16 $\pm$ 21,17			
PrC (%)	n	117	38	0,13	-0,02	0,84
	$\bar{X} \pm SD$	111,81 $\pm$ 31,54	103,03 $\pm$ 30,98			
PrS (%)	n	115	37	<b>0,03</b>	-0,17	<b>0,04</b>
	$\bar{X} \pm SD$	82,47 $\pm$ 20,07	74,39 $\pm$ 17,92			

*Nhận xét:* Hoạt tính trung bình của protein S (PrS) ở nhóm bệnh nhân mắc ĐTD > 10 năm thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm mắc bệnh ≤ 10 năm (p=0,03). Hoạt tính PrS cũng tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với thời gian mắc bệnh (p=0,04).

*Bảng 3.17. Liên quan giữa các yếu tố đông máu và kháng đông với mức độ kiểm soát đường huyết*

Yếu tố đông máu và kháng đông		Kiểm soát đường huyết tốt			Tương quan với HbA1c	
		Có	Không	p	r	p
Fibrinogen (g/l)	n	75	102	0,95	-0,02	0,81
	$\bar{X} \pm SD$	4,55 ± 1,37	4,54 ± 1,53			
FVII (%)	n	56	84	0,26	-0,013	0,88
	$\bar{X} \pm SD$	110,48 ± 20,57	115,05 ± 25,16			
FVIII (%)	n	59	95	0,79	0,02	0,81
	$\bar{X} \pm SD$	223,28 ± 83,69	227,27 ± 96,41			
vWF (%)	n	65	95	0,42	0,172	<b>0,03</b>
	$\bar{X} \pm SD$	235,68 ± 104,61	248,4 ± 93,83			
AT III (%)	n	62	92	0,53	-0,06	0,43
	$\bar{X} \pm SD$	94,77 ± 19,72	92,72 ± 19,58			
PrC (%)	n	62	93	0,43	-0,14	0,09
	$\bar{X} \pm SD$	111,21 ± 26,53	108,62 ± 34,57			
PrS (%)	n	60	92	<b>0,03</b>	0,189	<b>0,02</b>
	$\bar{X} \pm SD$	76,06 ± 21,11	83,39 ± 18,48			

*Nhận xét:* hoạt tính của protein S ở nhóm kiểm soát đường huyết kém cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm kiểm soát tốt đường huyết với p = 0,03. Nồng độ của vWF và hoạt tính PrS tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với tỷ lệ HbA1c, lần lượt với p = 0,03 và p = 0,02.

Bảng 3.18. Tương quan giữa các yếu tố đông máu và kháng đông với lipid máu

Yếu tố đông máu và kháng đông	Cholesterol (mmol/l)		Triglycerid (mmol/l)		LDL-c (mmol/l)		HDL-c (mmol/l)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Fibrinogen (g/l)	-0,09	0,21	-0,213	<b>0,0044</b>	0,124	0,1	-0,127	0,09
FVII (%)	0,29	<b>0,005</b>	0,23	<b>0,0075</b>	0,159	<b>0,006</b>	0,144	0,09
FVIII (%)	0,0036	0,66	-0,0006	0,99	0,05	0,53	-0,08	0,34
vWF (%)	0,03	0,69	-0,029	0,71	0,129	0,1	-0,195	<b>0,01</b>
AT III (%)	0,196	<b>0,015</b>	0,1	0,18	0,154	0,056	0,163	<b>0,043</b>
PrC (%)	0,242	<b>0,0024</b>	0,308	<b>0,0001</b>	-0,02	0,79	0,095	0,24
PrS (%)	0,11	0,18	0,1	0,21	-0,0004	0,99	0,012	0,88

Nhận xét: hoạt tính yếu tố VII tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với nồng độ cholesterol (p=0,005), triglycerid (p=0,0075) và LDL-c (p=0,006). Hoạt tính AT III tương quan thuận với nồng độ cholesterol (p=0,015) và HDL-c (p=0,043), hoạt tính PrC tương quan thuận với nồng độ cholesterol (p=0,0024) và triglycerid (p=0,0001). Nồng độ fibrinogen tương quan nghịch với triglycerid (p=0,0044) và vWF tương quan nghịch với HDL-c (p=0,01).

Bảng 3.19. Liên quan giữa các yếu tố đông máu và kháng đông với rối loạn lipid máu

Yếu tố đông máu và kháng đông		Rối loạn lipid máu		
		Có	Không	p
Fibrinogen (g/l)	n	118	59	0,76
	$\bar{X} \pm SD$	4,57 ± 1,54	4,50 ± 1,31	
FVII (%)	n	97	43	0,26
	$\bar{X} \pm SD$	114,69 ± 21,65	109,80 ± 27,21	
FVIII (%)	n	105	49	0,24
	$\bar{X} \pm SD$	231,54 ± 96,71	212,93 ± 78,14	
vWF (%)	n	105	55	0,18
	$\bar{X} \pm SD$	250,73 ± 92,01	228,52 ± 108,83	
AT III (%)	n	104	50	0,77
	$\bar{X} \pm SD$	93,87 ± 19,92	92,86 ± 19,09	
PrC (%)	n	104	51	0,08
	$\bar{X} \pm SD$	112,7 ± 32,05	103,25 ± 29,71	
PrS (%)	n	103	49	0,29
	$\bar{X} \pm SD$	81,65 ± 19,26	78,01 ± 20,96	

*Nhận xét:* nồng độ/ hoạt tính trung bình của các yếu tố đông máu đều không có sự khác biệt giữa nhóm có và không có rối loạn lipid máu.

*Bảng 3.20. Liên quan giữa các yếu tố đông máu và kháng đông với tăng huyết áp*

Yếu tố đông máu và kháng đông		Tăng huyết áp		
		Có	Không	p
Fibrinogen (g/l)	n	118	59	0,81
	$\bar{X} \pm SD$	4,53 ± 1,52	4,59 ± 1,26	
FVII (%)	n	97	43	0,14
	$\bar{X} \pm SD$	114,99 ± 24,27	108,29 ± 20,57	
FVIII (%)	n	105	49	0,15
	$\bar{X} \pm SD$	219,8 ± 88,62	244,53 ± 98,91	
vWF (%)	n	105	55	0,33
	$\bar{X} \pm SD$	238,83 ± 94,43	256,45 ± 109,05	
AT III (%)	n	104	50	0,09
	$\bar{X} \pm SD$	95,09 ± 17,98	88,82 ± 23,51	
PrC (%)	n	104	51	0,29
	$\bar{X} \pm SD$	111,23 ± 32,01	104,97 ± 29,97	
PrS (%)	n	103	49	0,1
	$\bar{X} \pm SD$	78,98 ± 20,2	85,05 ± 18,13	

*Nhận xét:* nồng độ / hoạt tính trung bình của các yếu tố đông máu đều không có sự khác biệt giữa nhóm có và không có tăng huyết áp.

### 3.2.4. Kết quả của một số xét nghiệm đánh giá tiêu sợi huyết

#### 3.2.4.1. Nồng độ/ hoạt tính của một số yếu tố đánh giá tiêu sợi huyết

*Bảng 3.21. Nồng độ/ hoạt tính của một số yếu tố đánh giá tiêu sợi huyết*

Thông số	Nhóm ĐTD	Nhóm chứng	p
<b>D-dimer (µg/l FEU)</b>	n=165	n=42	
> 0,5	81,71%	73,17%	0,31
$\bar{X} \pm SD$	1,64 ± 1,98	1,49 ± 2,04	0,66
<b>PAI-1 (IU/ml)</b>	n=146	n=36	
> 4	15,75%	0%	<b>0,023</b>
$\bar{X} \pm SD$	2,01 ± 2,21	0,93 ± 1,05	<b>0,006</b>
<b>Plasminogen (%)</b>	n=51	n=31	
< 74	9,8%	16,13%	0,62
$\bar{X} \pm SD$	96,29 ± 17,88	92,73 ± 20,07	0,4

*Nhận xét:* nồng độ PAI-1 trung bình và tỷ lệ tăng PAI-1 > 4 IU/ml ở nhóm ĐTD đều cao hơn so với nhóm chứng, lần lượt với  $p=0,023$  và  $p=0,006$ .

*Bảng 3.22. Nồng độ PAI-1 và D-dimer ở nhóm ĐTD có và không có BCMM so với chứng*

Yếu tố đông máu	D-dimer ( $\mu\text{g/l FEU}$ )		PAI-1 (IU/ml)	
	<i>n</i>	$\bar{X} \pm SD$	<i>n</i>	$\bar{X} \pm SD$
ĐTD không BCMM	53	1,64 $\pm$ 2,46	50	2,19 $\pm$ 2,71
ĐTD có BCMM	112	1,64 $\pm$ 1,72	96	1,91 $\pm$ 1,91
Chứng	42	1,49 $\pm$ 2,04	42	0,93 $\pm$ 1,1
<i>p</i>	0,75*	0,64**	0,013*	0,012**

\* So sánh giữa ĐTD không BCMM và nhóm chứng      \*\* So sánh giữa ĐTD có BCMM và nhóm chứng

*Nhận xét:* nồng độ trung bình của PAI-1 ở nhóm ĐTD có và không có BCMM đều cao hơn so với nhóm chứng, lần lượt với  $p = 0,012$  và  $p = 0,013$ .

### 3.2.4.2. Liên quan giữa nồng độ PAI-1 và D-dimer với một số yếu tố ở người ĐTD

*Bảng 3.23. Liên quan giữa nồng độ PAI-1 và D-dimer với một số yếu tố*

Yếu tố liên quan	Nồng độ PAI-1 (IU/ml)			Nồng độ D-dimer ( $\mu\text{g/l FEU}$ )			
	<i>n</i>	$\bar{X} \pm SD$	<i>p</i>	<i>n</i>	$\bar{X} \pm SD$	<i>p</i>	
Tuổi	60 – 70	56	2,15 $\pm$ 2,24	0,72	55	1,23 $\pm$ 1,24	0,15
	71 – 80	60	1,99 $\pm$ 1,97		72	1,92 $\pm$ 2,56	
	> 80	30	1,75 $\pm$ 2,61		38	1,71 $\pm$ 1,44	
Giới tính	Nam	44	1,48 $\pm$ 1,75	0,06	52	1,34 $\pm$ 1,19	0,18
	Nữ	102	2,23 $\pm$ 2,36		113	1,78 $\pm$ 2,24	
Tuổi phát hiện bệnh	$\leq 60$	36	1,83 $\pm$ 2,06	0,71	37	1,28 $\pm$ 1,34	0,21
	> 60	110	2,07 $\pm$ 2,27		128	1,75 $\pm$ 2,12	
Thời gian mắc bệnh (năm)	< 10	111	2,05 $\pm$ 2,3	0,8	124	1,66 $\pm$ 2,1	0,83
	$\geq 10$	35	1,86 $\pm$ 1,94		41	1,59 $\pm$ 1,59	
Kiểm soát tốt đường huyết	Có	61	1,82 $\pm$ 2,31	0,39	67	1,43 $\pm$ 1,36	0,25
	Không	85	2,14 $\pm$ 2,14		98	1,79 $\pm$ 2,31	
Tăng huyết áp	Có	115	2,15 $\pm$ 2,3	0,15	124	1,66 $\pm$ 2,01	0,89
	Không	31	1,49 $\pm$ 1,81		41	1,61 $\pm$ 1,56	
Rối loạn lipid máu	Có	96	2,22 $\pm$ 2,27	0,16	113	1,79 $\pm$ 2,23	0,41
	Không	50	1,60 $\pm$ 2,06		52	1,32 $\pm$ 1,21	

*Nhận xét:* nồng độ của PAI-1 và D-dimer đều không có mối liên quan với các yếu tố tuổi, giới, thời gian mắc bệnh, tuổi phát hiện bệnh, mức độ kiểm soát đường huyết, tình trạng rối loạn lipid máu và tăng huyết áp.

*Bảng 3.24. Tương quan giữa nồng độ PAI-1 và D-dimer với lipid máu*

Yếu tố đông máu và kháng đông	Cholesterol (mmol/l)		Triglycerid (mmol/l)		LDL-c (mmol/l)		HDL-c (mmol/l)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
PAI-1 (IU/ml)	0,12	0,14	<b>0,24</b>	<b>0,004</b>	0,04	0,67	-0,09	0,26
D-dimer ( $\mu\text{g/l}$ FEU)	-0,16	0,84	-0,13	0,1	0,139	0,07	-0,47	0,54

*Nhận xét:* nồng độ PAI-1 trong huyết tương tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với nồng độ triglycerid ( $r=0,24$ ;  $p=0,004$ ).

*Bảng 3.25. Tương quan giữa nồng độ PAI-1 và D-dimer với các yếu tố đông máu và kháng đông tự nhiên*

Yếu tố đông máu và kháng đông	Nồng độ PAI-1 (IU/ml)		Nồng độ D-dimer ( $\mu\text{g/l}$ FEU)	
	r	p	r	p
Fibrinogen (g/l)	0,02	0,78	<b>0,28</b>	<b>0,0003</b>
FVII (%)	<b>0,267</b>	<b>0,0044</b>	-0,135	0,11
FVIII (%)	-0,1	0,29	<b>0,269</b>	<b>0,0007</b>
vWF (%)	0,03	0,77	<b>0,217</b>	<b>0,008</b>
AT III (%)	0,08	0,33	<b>-0,193</b>	<b>0,016</b>
PrC (%)	0,15	0,08	<b>-0,24</b>	<b>0,0026</b>
PrS (%)	<b>0,3</b>	<b>0,0005</b>	0,013	0,87

*Nhận xét:* nồng độ D-dimer trong huyết tương tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với nồng độ của fibrinogen ( $p=0,003$ ); yếu tố VIII ( $p=0,0007$ ); vWF ( $p=0,008$ ) và tương quan nghịch với hoạt tính AT III ( $p=0,016$ ) và PrC ( $p=0,0026$ ). Nồng độ PAI-1 tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với hoạt tính của yếu tố VII ( $p=0,0044$ ) và PrS ( $p=0,0005$ ).



### 3.3. Liên quan giữa các chỉ số đông cầm máu với một số biến chứng mạch máu của đái tháo đường

#### 3.3.1. Liên quan giữa độ ngưng tập tiểu cầu với các biến chứng mạch máu của đái tháo đường

Bảng 3.26. Liên quan giữa độ ngưng tập tiểu cầu với các BCMM của ĐTĐ

Biến chứng	NTTC với ADP			NTTC với Ristocetin		
	<i>n</i>	$\bar{X} \pm SD$	<i>p</i>	<i>n</i>	$\bar{X} \pm SD$	<i>p</i>
<b>Biến chứng mạch máu lớn</b>						
Có	53	48,06 ± 24,51	0,96	47	63,26 ± 23,67	0,92
Không	82	48,29 ± 23,91		77	63,26 ± 20,81	
<b>Bệnh mạch não</b>						
Có	42	46,48 ± 24,8	0,58	39	66,67 ± 21,04	0,28
Không	93	48,98 ± 23,91		86	62,06 ± 22,17	
<b>Bệnh mạch cảnh</b>						
Có	9	46,89 ± 24,32	0,87	9	45,89 ± 31,28	0,051
Không	126	48,29 ± 24,13		115	64,89 ± 20,49	
<b>Biến chứng vi mạch</b>						
Có	54	43,72 ± 23,46	0,08	52	62 ± 22,41	0,52
Không	81	51,19 ± 24,13		72	64,6 ± 21,52	
<b>Bệnh lý thận</b>						
Có	43	51,87 ± 23,95	0,009	42	59,24 ± 23,69	0,12
Không	92	40,34 ± 22,62		82	66,7 ± 20,65	
<b>Bệnh võng mạc</b>						
Có	16	55,44 ± 25,28	0,36	15	75,27 ± 9,79	0,035
Không	119	47,5 ± 23,91		109	61,89 ± 22,56	

*Nhận xét:* Độ ngưng tập tiểu cầu với ADP tăng có ý nghĩa thống kê ở nhóm có tổn thương thận ( $p=0,009$ ). Độ ngưng tập tiểu cầu với ristocetin tăng có ý nghĩa thống kê ở nhóm có bệnh lý võng mạc ( $p=0,035$ ).

### 3.3.2. Liên quan giữa PT, APTT và TTr với các biến chứng mạch máu của đái tháo đường

Bảng 3.27. Đường cong ROC dự báo các BCMM của PT, APTTr và TTr

Thông số	BCMM		BCMM lớn		BC vi mạch	
	AUC	KTC 95%	AUC	KTC 95%	AUC	KTC 95%
PT (%)	0,57	0,48 – 0,63	0,52	0,45 – 0,6	0,61	0,53 – 0,68
APTTr	0,58	0,5 – 0,65	0,53	0,45 – 0,6	0,62	0,54 – 0,69
TTr	0,56	0,48 – 0,63	0,59	0,5 – 0,66	0,5	0,42 – 0,58

Nhận xét: cả 3 thông số PT, APTTr và TTr đều không có giá trị dự báo các biến chứng mạch máu của ĐTD.

### 3.3.3. Liên quan giữa các yếu tố đông máu và kháng đông tự nhiên với các biến chứng mạch máu của ĐTD

#### 3.3.3.1. Fibrinogen

Bảng 3.28. Liên quan giữa nồng độ fibrinogen với các BCMM của đái tháo đường

Biến chứng	Fibrinogen (g/l)				Nồng độ fibrinogen ( $\bar{X} \pm SD$ )		
	> 4 (n = 104)	≤ 4 (n = 73)	OR	p	Có BCMM	Không BCMM	p
<b>BCMM lớn</b>	42,31%	46,58%	0,84	0,58	4,48 ± 1,23	4,6 ± 1,63	0,59
Nhồi máu não	34,62%	38,36%	0,85	0,61	4,44 ± 1,14	4,6 ± 1,62	0,5
Bệnh mạch cảnh	8,65%	10,96%	0,7	0,61	4,26 ± 0,93	4,57 ± 1,5	0,41
Bệnh động mạch chi dưới	4,81%	1,37%	3,64	0,24	6,05 ± 1,55	4,49 ± 1,44	<b>0,01</b>
<b>Biến chứng vi mạch</b>	45, 19%	26,03%	<b>2,34</b>	<b>0,01</b>	5,03 ± 1,83	4,26 ± 1,11	<b>0,002</b>
Bệnh lý thận	39,42%	17,81%	<b>3</b>	<b>0,003</b>	5,1 ± 1,89	4,3 ± 1,16	<b>0,002</b>
Bệnh lý võng mạc	9,62%	10,96%	0,86	0,77	4,81 ± 1,64	4,51 ± 1,44	0,63

Nhận xét: nồng độ fibrinogen tăng > 4g/l liên quan với nguy cơ xuất hiện

của ít nhất 1 biến chứng vi mạch (OR = 2,34; p = 0,01) và bệnh thận ĐTD (OR = 3; p = 0,003). Nồng độ trung bình của fibrinogen ở nhóm bệnh nhân có bệnh lý động mạch chi dưới (p = 0,01); ít nhất 1 biến chứng vi mạch (p=0,002) và bệnh lý thận của ĐTD (p=0,002) đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có các biến chứng này.

*Bảng 3.29. Phân tích hồi qui logistic đa biến đánh giá liên quan giữa nồng độ fibrinogen với các biến chứng mạch máu của ĐTD*

Yếu tố nguy cơ	BC vi mạch			BC mạch lớn			BC thận		
	Hệ số B	OR	p	Hệ số B	OR	p	Hệ số B	OR	p
Kiểm soát đường huyết kém	0,84	2,33	<b>0,02</b>	1,07	2,91	<b>0,003</b>	0,74	2,01	0,05
Mắc ĐTD ≥ 10 năm	0,7	2,02	0,07	0,42	1,52	0,28	0,40	1,49	0,34
Tuổi ≥ 80	0,009	1	0,98	1,18	3,26	<b>0,005</b>	0,19	1,21	0,67
Rối loạn lipid máu	0,84	2,32	<b>0,03</b>	0,47	1,60	0,19	1,09	2,98	<b>0,009</b>
Tăng huyết áp	0,4	1,49	0,32	1,08	2,94	<b>0,009</b>	0,43	1,53	0,32
Nam giới	0,08	1,08	0,83	0,74	2,10	<b>0,04</b>	-0,27	0,77	0,5
Albumin niệu				-0,44	0,65	0,25			
Fibrinogen > 4g/l	0,1,03	2,79	<b>0,004</b>	-0,12	0,88	0,72	1,27	3,55	<b>0,001</b>

*Nhận xét:* phân tích hồi qui đa biến logistic cho thấy, sau khi kiểm soát một số yếu tố nguy cơ đối với các biến chứng mạch máu của ĐTD về tuổi, giới, mức độ kiểm soát đường huyết, thời gian mắc ĐTD, rối loạn lipid máu và tăng huyết áp, nồng độ fibrinogen huyết tương > 4g/l vẫn làm tăng có ý nghĩa thống kê nguy cơ xuất hiện các BC vi mạch (p=0,004) và biến chứng thận của ĐTD (p=0,001). Kiểm soát đường huyết kém cũng làm tăng nguy cơ

của cả biến chứng vi mạch và biến chứng mạch máu lớn sau khi đã kiểm soát các yếu tố nguy cơ khác lần lượt với  $p=0,02$  và  $p=0,003$ .

### 3.3.3.2. Yếu tố VII (FVII)

Bảng 3.30. Liên quan giữa hoạt tính FVII với các BCMM của đái tháo đường

Biến chứng	Hoạt tính FVII (%)				Hoạt tính FVII ( $\bar{X} \pm SD$ )		
	$> 120\%$ (n = 50)	$\leq 120\%$ (n = 90)	OR	p	Có	Không	p
<b>Biến chứng mạch lớn</b>	50%	35,56%	1,81	0,097	117,6 $\pm$ 19,76	110,2 $\pm$ 25,38	0,59
Nhồi máu não	40%	28,89%	1,64	0,18	117,3 $\pm$ 21,13	111,2 $\pm$ 24,39	0,15
Bệnh mạch cảnh	8%	8,89%	0,89	0,86	114,9 $\pm$ 17,61	113,1 $\pm$ 23,99	0,79
Bệnh động mạch chi dưới	0%	2,22%	0,35	0,5	104,6 $\pm$ 9,97	113,35 $\pm$ 23,6	0,6
<b>Biến chứng vi mạch</b>	46%	30%	1,99	0,06	120,06 $\pm$ 15,9	109,42 $\pm$ 26,1	<b>0,0007</b>
Bệnh lý thận	38%	24,4%	1,89	0,093	120,6 $\pm$ 16,07	110,2 $\pm$ 25,38	<b>0,016</b>
Bệnh lý võng mạc	16%	6,67%	2,67	0,09	121,65 $\pm$ 14,7	112,28 $\pm$ 24,1	0,16
<b>Biến chứng mạch máu</b>	74%	55,56%	<b>2,28</b>	<b>0,033</b>	118,18 $\pm$ 18,4	105,06 $\pm$ 28,3	<b>0,0003</b>

*Nhận xét:* Hoạt tính FVII huyết tương  $> 120\%$  liên quan với nguy cơ xuất hiện của ít nhất 1 biến chứng mạch máu do ĐTĐ (OR = 2,28;  $p = 0,033$ ). Hoạt tính FVII huyết tương trung bình tăng có ý nghĩa thống kê ở nhóm có biến chứng thận ( $p=0,016$ ) hoặc ít nhất 1 BC vi mạch ( $p=0,0007$ ) hoặc ít nhất 1 biến chứng mạch máu do ĐTĐ ( $p=0,0003$ ).

*Bảng 3.31. Phân tích hồi qui logistic đa biến đánh giá liên quan giữa hoạt tính FVII với các biến chứng mạch máu của ĐTD*

Yếu tố nguy cơ	BC vi mạch			BC mạch lớn			BC mạch máu		
	Hệ số B	OR	p	Hệ số B	OR	p	Hệ số B	OR	p
Kiểm soát đường huyết kém	0,63	1,87	0,12	1,06	2,89	<b>0,01</b>	1,12	3,06	<b>0,007</b>
Mắc ĐTD $\geq 10$ năm	0,52	1,68	0,24	0,59	1,80	0,21	1,18	3,25	<b>0,02</b>
Tuổi $\geq 80$	0,63	1,87	0,18	1,00	2,71	<b>0,04</b>	1,24	3,47	<b>0,03</b>
Rối loạn lipid máu	1,07	2,91	0,02	0,26	1,30	0,56	0,68	1,98	0,12
Tăng huyết áp	0,18	1,22	0,69	1,39	4	<b>0,005</b>	1,24	3,44	<b>0,008</b>
Nam giới	0,09	1,01	0,98	1,07	2,92	<b>0,02</b>	0,81	2,25	<b>0,09</b>
Albumin niệu				-0,43	0,65	0,33			
FVII $> 120\%$	0,62	1,86	0,13	0,90	2,45	<b>0,04</b>	1	2,71	<b>0,03</b>

*Nhận xét:* sau khi kiểm soát một số yếu tố nguy cơ đối với các BCMM của ĐTD về tuổi, giới, mức độ kiểm soát đường huyết, thời gian mắc ĐTD, albumin niệu, rối loạn lipid máu và tăng huyết áp, hoạt tính FVII huyết tương  $> 120\%$  làm tăng có ý nghĩa thống kê nguy cơ xuất hiện của các BC mạch máu lớn ( $p=0,04$ ) và BCMM nói chung của ĐTD ( $p=0,03$ ).

### 3.3.3.3. Yếu tố VIII (FVIII)

*Bảng 3.32. Liên quan giữa hoạt tính FVIII với các BCMM của đái tháo đường*

Biến chứng	Hoạt tính FVIII (%)				Hoạt tính FVIII ( $\bar{X} \pm SD$ )		
	$> 180\%$ (n = 102)	$\leq 180\%$ (n = 52)	OR	p	Có	Không	p
<b>BC mạch máu lớn</b>	42,16%	57,69%	0,53	0,07	207,09 $\pm$ 71,6	242,55 $\pm$ 103,9	0,051
Nhồi máu não	36,27%	48,08%	0,61	0,16	209,5 $\pm$ 74,48	236,7 $\pm$ 100,3	0,07
Bệnh mạch cảnh	10,78%	11,54 %	0,93	0,89	208,7 $\pm$ 73,95	227,85 $\pm$ 93,44	0,42
Bệnh đ.mạch chi dưới	0%	3,8%	0,11	0,14	101,14 $\pm$ 45,2	227,38 $\pm$ 90,8	0,06
<b>Biến chứng vi mạch</b>	45, 1%	25%	<b>2,46</b>	<b>0,017</b>	253,16 $\pm$ 98,5	208,7 $\pm$ 82,88	<b>0,003</b>
Bệnh lý thận	37,25%	19,23%	<b>2,49</b>	<b>0,002</b>	256,2 $\pm$ 100,1	211,94 $\pm$ 84,2	<b>0,005</b>
Bệnh lý võng mạc	10,78%	9,62%	1,14	0,82	240,9 $\pm$ 93,73	224 $\pm$ 91,44	0,49

*Nhận xét:* Hoạt tính FVIII huyết tương > 180% làm tăng có ý nghĩa thống kê nguy cơ xuất hiện của ít nhất 1 BC vi mạch và biến chứng thận của ĐTĐ, lần lượt với OR = 2,46; p=0,017 và OR = 2,49; p = 0,002. Hoạt tính trung bình của FVIII ở nhóm có ít nhất 1 biến chứng vi mạch và biến chứng thận do ĐTĐ đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các nhóm không có những biến chứng này, lần lượt với p = 0,003 và p = 0,005.

*Bảng 3.33. Phân tích hồi qui logistic đa biến đánh giá liên quan giữa hoạt tính FVIII với các biến chứng mạch máu của ĐTĐ*

Yếu tố nguy cơ	BC vi mạch			BC mạch lớn			BC thận		
	Hệ số B	OR	p	Hệ số B	OR	p	Hệ số B	OR	p
Kiểm soát đường huyết kém	0,87	2,38	<b>0,03</b>	0,76	2,13	0,06	0,82	2,28	<b>0,046</b>
Mắc ĐTĐ ≥ 10 năm	0,65	1,91	0,13	0,15	1,17	0,72	0,17	1,19	0,70
Tuổi ≥ 80	-0,03	0,97	0,94	1,04	2,83	0,02	0,24	1,26	0,60
Rối loạn lipid máu	0,93	2,53	0,02	0,27	1,31	0,49	0,11	3,04	<b>0,014</b>
Tăng huyết áp	0,3	1,35	0,48	1,36	3,90	<b>0,003</b>	0,35	1,42	0,43
Nam giới	0,1	1,1	0,81	0,88	2,41	<b>0,03</b>	-0,21	0,81	0,62
Albumin niệu				-0,15	0,86	0,71			
FVIII > 180%	1,09	2,98	<b>0,007</b>	-0,93	0,39	<b>0,02</b>	1,05	2,84	<b>0,015</b>

*Nhận xét:* phân tích hồi qui logistic đa biến cho thấy, sau khi kiểm soát một số yếu tố nguy cơ đối với các BCM của ĐTĐ về tuổi, giới, mức độ kiểm soát đường huyết, thời gian mắc ĐTĐ, rối loạn lipid máu và tăng huyết áp, hoạt tính FVIII huyết tương > 180% vẫn làm tăng có ý nghĩa thống kê nguy cơ xuất hiện ít nhất 1 BC vi mạch (p=0,007) và BC thận của ĐTĐ (p=0,015).

## 3.3.3.4. Yếu tố von Willebrand (vWF)

Bảng 3.34. Liên quan giữa nồng độ vWF với các BCMM của ĐTD

Biến chứng	Nồng độ vWF (%)							
	> 140% (n = 136)	≤ 140% (n = 24)	OR	p	> 210% (n = 88)	≤ 210% (n = 76)	OR	p
<b>BC mạch máu lớn</b>	44,85%	29,17%	1,98	0,16	47,7%	35,5%	1,65	0,11
Nhồi máu não	36,03%	25%	1,69	0,3	40,91%	25%	<b>2,08</b>	<b>0,03</b>
Bệnh mạch cảnh	11,76%	0 %	6,7	0,19	10,22%	10,52%	0,97	0,95
Bệnh động mạch chi dưới	3,68%	4,17%	0,92	0,94	3,41%	3,95%	0,86	0,85
<b>Biến chứng vi mạch</b>	40,44%	12,5%	<b>4,75</b>	<b>0,015</b>	43,18%	30,26%	1,75	0,09
Bệnh lý thận	37,25%	19,23%	3,46	0,054	36,36%	25%	1,71	0,11
Bệnh lý võng mạc	9,56%	8,33%	1,16	0,85	9,09%	9,21%	0,99	0,98
<b>Biến chứng mạch máu</b>	68,38%	41,67%	<b>3,03</b>	<b>0,014</b>	70,45%	59,21%	1,64	0,13

*Nhận xét:* Nồng độ vWF huyết tương > 140% liên quan với tăng nguy cơ mắc ít nhất 1 BC vi mạch (OR = 4,75; p = 0,015) hoặc 1 biến chứng mạch máu nói chung của ĐTD (OR = 3,03; p = 0,014). Nồng độ vWF > 210% liên quan với tăng tỷ lệ nhồi máu não ở người bệnh ĐTD với OR = 2,08; p = 0,03. Tuy nhiên, sau khi kiểm soát một số yếu tố nguy cơ đối với các BCMM của ĐTD về tuổi, giới, mức độ kiểm soát đường huyết, thời gian mắc ĐTD, rối loạn lipid máu và tăng huyết áp, mối liên quan này là không có ý nghĩa thống kê với p=0,095.

Bảng 3.35. Phân tích hồi qui logistic đa biến đánh giá liên quan giữa nồng độ vWF với các biến chứng mạch máu của ĐTD

Yếu tố nguy cơ	BC vi mạch			BC mạch máu lớn			BC mạch máu		
	Hệ số B	OR	p	Hệ số B	OR	p	Hệ số B	OR	p
Kiểm soát đường huyết kém	0,82	2,27	<b>0,03</b>	0,92	2,52	<b>0,02</b>	1,33	3,77	<b>0,001</b>
Mắc ĐTD ≥ 10 năm	0,74	2,10	0,07	0,29	1,34	0,47	1,06	2,88	<b>0,03</b>
Tuổi ≥ 80	0,03	1,03	0,94	1,31	3,69	<b>0,003</b>	1,62	5,04	<b>0,004</b>
Rối loạn lipid máu	0,61	1,85	0,12	0,28	1,32	0,46	0,52	1,69	0,21
Tăng huyết áp	0,31	1,36	0,46	1,03	2,81	<b>0,02</b>	1,39	4,0	<b>0,002</b>
Nam giới	-0,0007	0,99	0,99	0,56	1,76	0,14	0,61	1,84	0,15
Albumin niệu				-0,33	0,72	0,39			
vWF > 140%	1,41	4,09	<b>0,04</b>	0,55	1,74	0,29	1,02	2,78	<b>0,048</b>

*Nhận xét:* Sau khi kiểm soát các yếu tố nguy cơ về tuổi, giới, thời gian mắc bệnh, mức độ kiểm soát đường huyết, albumin niệu, rối loạn lipid máu và tăng huyết áp, nồng độ vWF > 140% vẫn làm tăng có ý nghĩa thống kê nguy cơ xuất hiện các BC vi mạch (p=0,04) và BCMM nói chung của ĐTD (p=0,048).

### 3.3.3.5. Antithrombin III (AT III)

Bảng 3.36. Liên quan giữa antithrombin III với các BCMM của ĐTD

Biến chứng	Hoạt tính AT III (%)		OR	KTC 95%	p
	< 75 (n =25)	≥ 75 (n =129)			
<b>BC mạch lớn</b>	44%	49,61%	0,8	0,34 – 1,89	0,61
Nhồi máu não	36%	41,09%	0,81	0,33 – 1,96	0,64
Bệnh mạch cảnh	12%	10,08	1,22	0,32– 4,63	0,78
Bệnh động mạch chi dưới	4%	2,3%	1,75	0,17 – 17,54	0,63
<b>Biến chứng vi mạch</b>	32%	38,76%	0,74	0,3 – 1,85	0,52
Bệnh lý thận	28%	30,23%	0,9	0,35 – 2,32	0,82
Bệnh lý võng mạc	12%	10,08%	1,22	0,32 – 4,63	0,77
<b>BCMM</b>	60%	70,54%	0,63	0,26 – 1,52	0,3



*Nhận xét:* giảm hoạt tính AT III < 75% không liên quan với nguy cơ xuất hiện các biến chứng mạch máu của ĐTD.

### 3.3.3.6. Protein C (PrC)

*Bảng 3.37. Liên quan giữa protein C với các BCMM của đái tháo đường*

Biến chứng	Protein C (%)		OR	KTC 95%	p
	< 70 (n=15)	≥ 70 (n=140)			
<b>BC mạch máu lớn</b>	46,67%	48,57%	0,93	0,32 – 2,69	0,89
Nhồi máu não	33,33%	40,71%	0,73	0,24 – 2,24	0,58
Bệnh mạch cảnh	20%	9,29%	2,44	0,61 – 9,79	0,21
Bệnh mạch chi dưới	6,67%	2,14%	3,26	0,32 – 33,49	0,32
<b>Biến chứng vi mạch</b>	46,67%	36,43%	1,53	0,52 – 4,46	0,44
Bệnh lý thận	26,67%	30%	0,85	0,26 – 2,82	0,79
Bệnh lý võng mạc	26,67%	8,57%	<b>3,88</b>	<b>1,07 – 14,04</b>	<b>0,04</b>
<b>BC mạch máu</b>	66,67%	68,57%	0,92	0,3 – 2,84	0,88

*Nhận xét:* giảm hoạt tính PrC huyết tương < 70% liên quan với tăng nguy cơ xuất hiện bệnh lý võng mạc của ĐTD (OR = 3,88; p = 0,04). Tuy nhiên, sau khi kiểm soát các yếu tố nguy cơ về tuổi, giới, thời gian mắc, mức độ kiểm soát đường huyết, rối loạn lipid máu và tăng huyết áp bằng phân tích hồi qui logistic, mối liên quan này là không có ý nghĩa thống kê (p = 0,14).

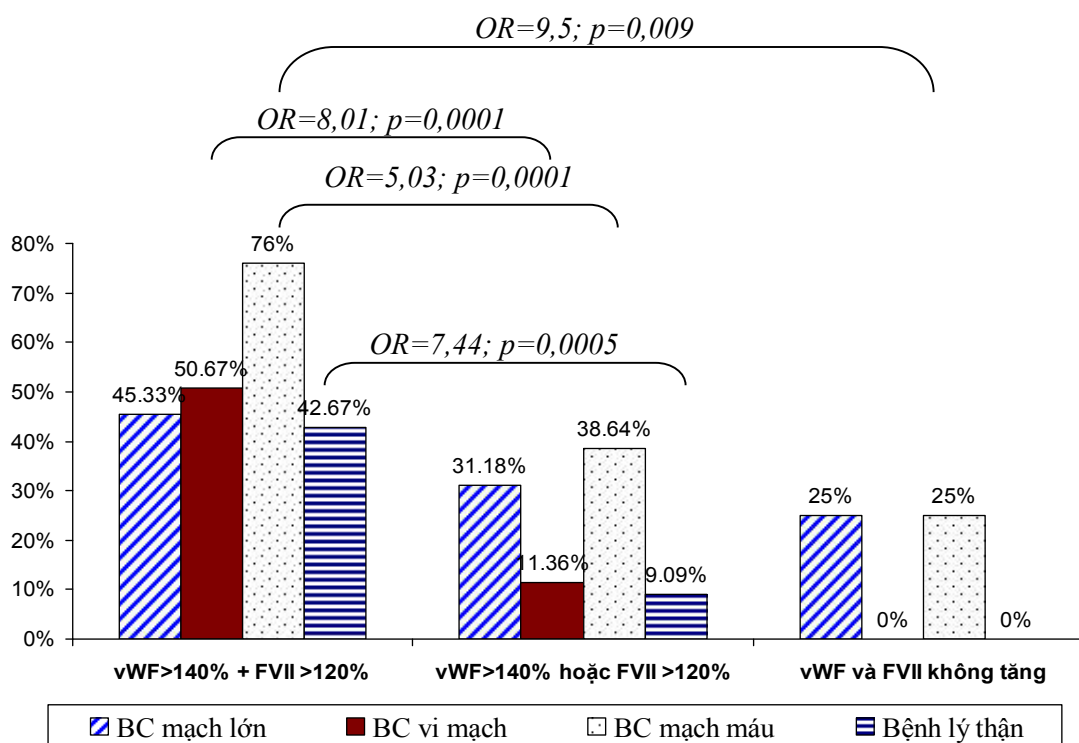
### 3.3.3.7. Protein S (PrS)

*Bảng 3.38. Liên quan giữa protein S với các BCMM của đái tháo đường*

Biến chứng	Protein S (%)		OR	KTC 95%	p
	< 70 (n=44)	≥ 70 (n = 108)			
<b>BC mạch máu lớn</b>	43,18%	50,93%	0,73	0,36 – 1,48	0,39
Nhồi máu não	34,09%	42,59%	0,7	0,34 – 1,45	0,33
Bệnh mạch cảnh	13,64	9,26	1,55	0,53 – 4,56	0,43
Bệnh mạch chi dưới	0%	3,7%	0,26	0,01 – 4,94	0,37
<b>Biến chứng vi mạch</b>	38,64%	37,96%	1,03	0,51 – 2,11	0,94
Bệnh lý thận	34,09%	28,7%	1,28	0,61 – 2,72	0,51
Bệnh lý võng mạc	4,54%	12,96%	0,32	0,07 – 1,47	0,14
<b>BC mạch máu</b>	70,45%	68,52%	1,1	0,51 – 2,35	0,8

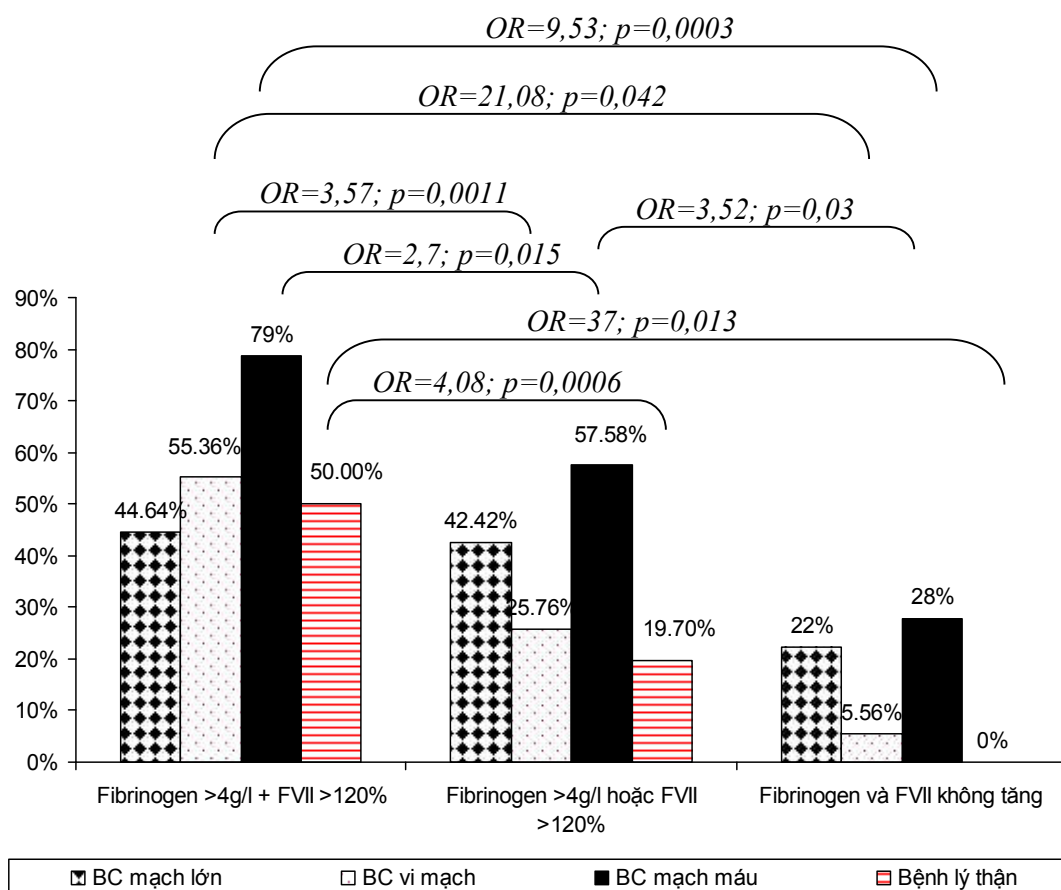
*Nhận xét:* giảm hoạt tính PrS huyết tương < 70% không làm tăng nguy cơ xuất hiện các biến chứng mạch máu của ĐTD.

### 3.3.3.8. Liên quan giữa sự gia tăng đồng thời một số yếu tố đông máu với các biến chứng mạch máu của ĐTD



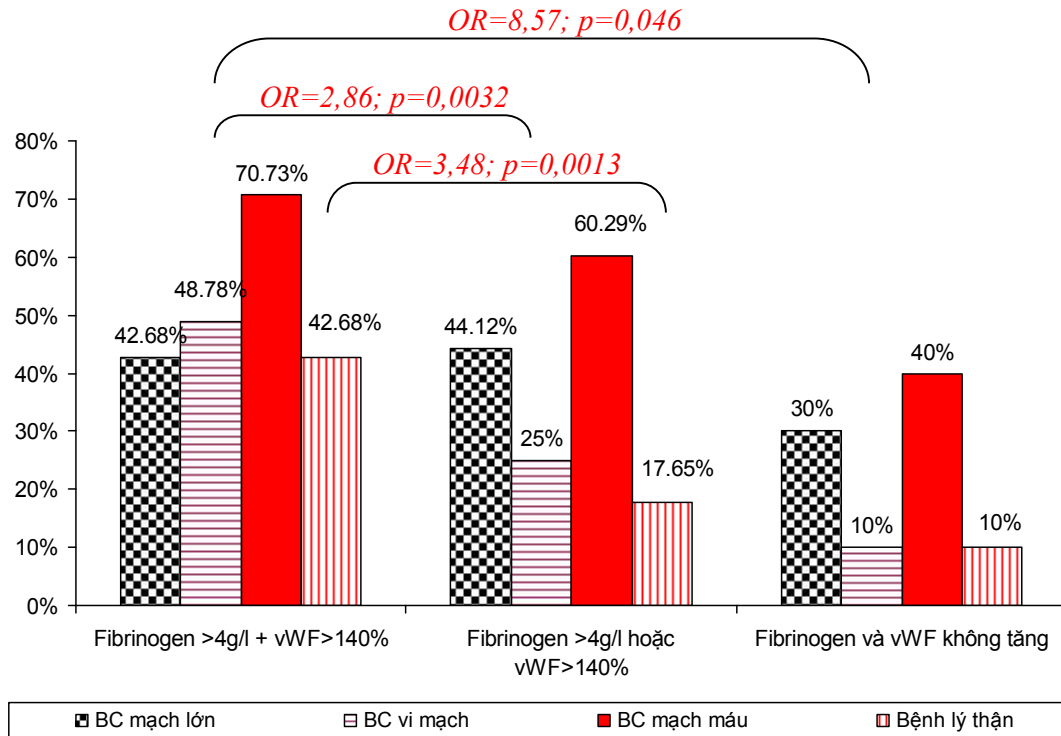
**Biểu đồ 3.1. Liên quan giữa tăng vWF và FVII với các BCMM**

*Nhận xét:* tần xuất của các BCMM có xu hướng tăng dần theo mức độ tăng của các yếu tố VII và vWF, rõ rệt nhất là với các BC vi mạch, bệnh lý thận và BCMM nói chung. Nhóm có nồng độ FVII và vWF ở mức bình thường không ghi nhận các trường hợp bệnh lý thận và biến chứng vi mạch nói chung. Tần xuất của BCMM nói chung ở nhóm có tăng cả vWF và FVII cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chỉ tăng 1 trong 2 yếu tố (OR=5,03; p=0,0001) và không tăng cả 2 yếu tố (OR=9,5; p=0,009). Tần xuất của bệnh lý thận (OR=7,44; p=0,0005), BC vi mạch nói chung (OR=8,01; p=0,0001) ở nhóm có tăng cả vWF và FVII cũng đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chỉ có tăng 1 trong 2 yếu tố.



**Biểu đồ 3.2. Liên quan giữa tăng fibrinogen và FVII với các BCM**

Nhận xét: tần xuất của các biến chứng mạch máu đều có xu hướng tăng dần theo mức độ tăng của các yếu tố VII và fibrinogen, rõ rệt nhất là với các bệnh lý thận, biến chứng vi mạch và các biến chứng mạch máu nói chung. Tần xuất của BCM nói chung ở nhóm có tăng cả fibrinogen và FVII cao hơn có ý nghĩa thống kê so với 2 nhóm còn lại, lần lượt với OR=2,7; p=0,015 và OR=9,53; p=0,0003. Tương tự, tần xuất của biến chứng thận và các biến chứng vi mạch nói chung ở nhóm có tăng cả fibrinogen và FVII cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với 2 nhóm còn lại. Tần xuất của các biến chứng mạch máu nói chung ở nhóm có tăng fibrinogen hoặc FVII cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có nồng độ/ hoạt tính của 2 yếu tố ở mức bình thường với OR=3,52; p=0,03.



**Biểu đồ 3.3. Liên quan giữa tăng fibrinogen và vWF với các BCMM**

*Nhận xét:* tần xuất của biến chứng thận, biến chứng vi mạch và các biến chứng mạch máu nói chung đều có xu hướng tăng dần theo mức độ tăng của các yếu tố vWF và fibrinogen. Tần xuất của vi mạch ở nhóm có tăng nồng độ cả fibrinogen và vWF cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chỉ có tăng nồng độ một trong hai yếu tố (OR = 2,86; p = 0,0032) và nhóm có nồng độ hai yếu tố đều bình thường (OR = 8,57; p = 0,046). Tương tự, tần xuất của biến chứng thận ở nhóm có tăng nồng độ cả fibrinogen và vWF cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê so nhóm chỉ có tăng nồng độ một trong hai yếu tố (OR=3,48; p = 0,0013).

### 3.3.4. Liên quan giữa các yếu tố tiêu sợi huyết với các BCMM của ĐTD

#### 3.3.4.1. D-dimer

Bảng 3.39. Liên quan giữa nồng độ D-dimer với các BCMM của đái tháo đường

Biến chứng	D-dimer ( $\mu\text{g/l FEU}$ )		OR	KTC 95%	p
	> 2 (n = 37)	$\leq$ 2 (n = 128)			
<b>BC mạch máu lớn</b>	43,24%	47,66%	0,84	0,4 – 1,74	0,64
Nhồi máu não	37,84%	39,06%	0,95	0,48 – 2,02	0,89
Bệnh mạch cảnh	2,7%	12,5%	0,19	0,025 – 1,52	0,11
Bệnh động mạch chi dưới	5,4%	2,34%	2,38	0,38 – 14,81	0,35
<b>Biến chứng vi mạch</b>	56,76%	32,03%	2,78	1,32 – 5,89	<b>0,007</b>
Bệnh lý thận	51,35%	24,22%	3,3	1,54 – 7,07	<b>0,002</b>
Bệnh lý võng mạc	8,11%	10,94%	0,72	0,19 – 2,65	0,62
<b>BC mạch máu</b>	78,38%	64,84%	1,96	0,83 – 4,66	0,12

Nhận xét: nồng độ D-dimer huyết tương tăng > 2  $\mu\text{g/l FEU}$  liên quan có ý nghĩa thống kê với nguy cơ xuất hiện của bệnh lý thận (OR = 3,3; p = 0,002) và ít nhất 1 BC vi mạch do ĐTD (OR = 2,78; p = 0,007).

Bảng 3.40. Phân tích hồi qui logistic đa biến đánh giá liên quan giữa nồng độ D-dimer với các BCMM của ĐTD

Yếu tố nguy cơ	BC vi mạch			BC mạch lớn			BC thận		
	Hệ số B	OR	p	Hệ số B	OR	p	Hệ số B	OR	p
Kiểm soát đường huyết kém	0,73	2,07	<b>0,048</b>	0,93	2,54	<b>0,01</b>	0,64	1,90	0,11
Mắc ĐTD $\geq$ 10 năm	0,50	1,65	0,21	0,45	1,56	0,27	0,15	1,16	0,73
Tuổi $\geq$ 80	0,14	1,15	0,74	1,02	2,77	<b>0,02</b>	0,41	1,51	0,35
Rối loạn lipid máu	0,81	2,24	<b>0,04</b>	0,41	1,51	0,27	1,12	3,08	<b>0,01</b>
Tăng huyết áp	0,29	1,33	0,48	1,16	3,18	<b>0,01</b>	0,28	1,33	0,52
Nam giới	0,22	1,24	0,57	0,84	2,33	<b>0,03</b>	-0,11	0,90	0,79
Albumin niệu				-0,31	0,74	0,44			
D-dimer >2 $\mu\text{g/l FEU}$	0,92	2,52	<b>0,02</b>	-0,26	0,77	0,53	1,06	2,89	<b>0,01</b>

Nhận xét: phân tích hồi qui đa biến logistic cho thấy, sau khi kiểm soát một số yếu tố nguy cơ đối với các BCMM của ĐTD về tuổi, giới, mức độ

kiểm soát đường huyết, thời gian mắc ĐTĐ, rối loạn lipid máu và tăng huyết áp, nồng độ D-dimer  $>2\mu\text{g/l}$  FEU vẫn làm tăng có ý nghĩa thống kê nguy cơ xuất hiện các BC vi mạch ( $p=0,02$ ) và BC thận của ĐTĐ ( $p=0,01$ ).

### 3.3.4.2. PAI-1

Bảng 3.41. Liên quan giữa nồng độ PAI-1 với các BCMM của đái tháo đường

Biến chứng	PAI-1 (IU/ml)		OR	KTC 95%	p
	$> 4$ (n = 23)	$\leq 4$ (n = 123)			
<b>BC mạch máu lớn</b>	47,83%	46,34%	1,06	0,44 – 2,59	0,89
Nhồi máu não	39,13%	38,21%	1,04	0,42 – 2,59	0,94
Bệnh mạch cảnh	8,69%	9,76%	0,88	0,19 – 4,37	0,87
Bệnh mạch chi dưới	4,34%	2,44%	1,80	0,18 – 18,29	0,61
<b>BC vi mạch</b>	56,52%	32,52%	<b>2,69</b>	<b>1,09 – 6,68</b>	<b>0,032</b>
Bệnh lý thận	39,13%	26,83%	1,75	0,69 – 4,43	0,23
Bệnh lý võng mạc	26,09%	8,13%	<b>3,99</b>	<b>1,28 – 12,38</b>	<b>0,017</b>
<b>BC mạch máu</b>	69,57%	65,04%	1,22	0,47 – 3,2	0,67

Nhận xét: Nồng độ PAI-1 huyết tương  $> 4$  IU/ml liên quan có ý nghĩa thống kê với sự xuất hiện của bệnh lý võng mạc (OR = 3,99 ;  $p = 0,017$ ) và ít nhất 1 BC vi mạch của ĐTĐ (OR = 2,69 ;  $p = 0,032$ ).

Bảng 3.42. Phân tích hồi qui logistic đa biến đánh giá liên quan giữa PAI-1 với các BCMM của ĐTĐ

Yếu tố nguy cơ	BC vi mạch			BC mạch lớn			Bệnh võng mạc		
	Hệ số B	OR	p	Hệ số B	OR	p	Hệ số B	OR	p
Kiểm soát đường huyết kém	1,24	3,47	<b>0,004</b>	1,45	4,27	<b>0,001</b>	0,88	2,40	0,23
Mắc ĐTĐ $\geq 10$ năm	1,16	3,18	<b>0,01</b>	0,42	1,53	0,34	1,46	4,30	<b>0,02</b>
Tuổi $\geq 80$	0,49	1,63	0,32	1,42	4,13	<b>0,01</b>	-1,17	0,31	0,30
Rối loạn lipid máu	0,27	1,32	0,53	0,27	1,31	0,52	-0,31	0,73	0,64
Tăng huyết áp	0,46	1,58	0,33	1,17	3,23	<b>0,01</b>	0,18	1,20	0,80
Nam giới	0,44	1,55	0,31	0,57	1,78	0,17	1,11	3,04	0,08
Albumin niệu				-0,35	0,71	0,41			
PAI-1 $> 4$ IU/ml	1,15	3,15	<b>0,03</b>	0,02	1,02	0,97	1,86	6,41	<b>0,006</b>

*Nhận xét:* sau khi kiểm soát một số yếu tố nguy cơ đối với các BCMM của ĐTD về tuổi, giới, mức độ kiểm soát đường huyết, thời gian mắc ĐTD, rối loạn lipid máu và tăng huyết áp, nồng độ PAI-1 huyết tương > 4 IU/ml vẫn làm tăng có ý nghĩa thống kê nguy cơ xuất hiện các BC vi mạch ( $p=0,03$ ) và bệnh lý võng mạc của ĐTD ( $p=0,006$ ).

### 3.3.4.3. Plasminogen

Bảng 3.43. Liên quan giữa hoạt tính plasminogen với các BCMM của ĐTD

Biểu hiện	Plasminogen (%)		OR	KTC 95%	p
	< 100(n =27)	≥ 100(n = 24)			
<b>BC mạch máu lớn</b>	33,33%	50%	0,5	0,16 – 1,55	0,23
Nhồi máu não	29,63%	41,67%	0,59	0,19 – 1,88	0,37
Bệnh mạch cảnh	11,11%	16,67%	0,63	0,12 – 3,13	0,57
<b>BC vi mạch</b>	25,93%	25%	1,05	0,3 – 3,7	0,94
Bệnh lý thận	18,52%	20,83%	0,86	0,22 – 3,44	0,84
Bệnh lý võng mạc	7,41%	4,17%	1,84	0,16 – 21,68	0,63
<b>BC mạch máu</b>	51,85%	70,83%	0,44	0,14 – 1,41	0,17

*Nhận xét:* hoạt tính plasminogen huyết tương không có mối liên quan với sự xuất hiện các biến chứng mạch máu của ĐTD.

## Chương 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. Đặc điểm chung của các bệnh nhân đái tháo đường type 2 cao tuổi

##### 4.1.1. Đặc điểm về tuổi

Kết quả trong bảng 3.1 cho thấy, tuổi trung bình của các bệnh nhân ĐTĐ trong nghiên cứu này là  $73,57 \pm 8,48$ , khá tương đồng với những kết quả nghiên cứu trên nhiều nhóm chủng tộc khác nhau đã được công bố trước đây, trong đó, tuổi trung bình của các bệnh nhân ĐTĐ type 2 cao tuổi thường dao động trong khoảng 70-75, như các nghiên cứu của Nguyễn Trung Anh và cộng sự tại bệnh viện Lão khoa Quốc gia ( $70,1 \pm 6,7$ ) [108], nghiên cứu của Wang Y. ( $72 \pm 8,7$ ) [109] và Yu X. ( $70,6 \pm 8,8$ ) [110] tại Trung Quốc, nghiên cứu của Edo AE. ( $73,40 \pm 0,72$ ) [111] và Djrolo F. ( $71,83 \pm 6,32$ ) [112] ở người da đen và của Bethel MA. ở các nhóm chủng tộc khác nhau tại Mỹ ( $74,4$ ) [113].

Độ lưu hành của ĐTĐ type 2 được cho là tăng dần theo tuổi và có sự khác biệt rõ rệt giữa các chủng tộc, đạt đỉnh ở nhóm tuổi 60 – 69 đối với người Châu Á, 70 – 79 đối với người Trung Quốc và > 80 đối với người Châu Mỹ. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy các bệnh nhân được phân bố ở cả 3 nhóm tuổi từ 60 – 70, 71 – 80 và > 80 tuổi, trong đó, tỷ lệ thấp nhất là ở nhóm tuổi > 80. Do số lượng bệnh nhân nghiên cứu còn tương đối nhỏ nên chúng tôi không tìm thấy được sự khác biệt về tỷ lệ phân bố giữa các nhóm tuổi. Nghiên cứu Rosso D (1998) trên 114 người bệnh ĐTĐ cao tuổi ở Italia cũng tìm thấy sự phân bố người bệnh khá đồng đều ở các nhóm tuổi 65–69; 70–74; 75–79 và 80–84, trong đó, tỷ lệ gặp thấp nhất là ở nhóm tuổi 80 - 84 [114]. Nghiên cứu của Huang (2014) trên 72.310 bệnh nhân ĐTĐ type 2 cao tuổi tại Mỹ cũng cho thấy, số bệnh nhân > 80 tuổi cũng chỉ chiếm 14,55% [102].



#### **4.1.2. Đặc điểm phân bố giới tính**

Trái với ĐTĐ type 1 có cơ chế tự miễn dịch nên gặp phổ biến hơn ở nữ giới, ĐTĐ type 2 không có xu hướng rõ rệt về phân bố giới tính, đặc biệt ở nhóm người bệnh cao tuổi. Tỷ lệ phân bố giới tính ở các bệnh nhân ĐTĐ type 2 cao tuổi vì thế cũng có sự dao động giữa các nghiên cứu. Một số tác giả tìm thấy tỷ lệ mắc cao hơn ở nam giới so với nữ giới như Wang Y (n=155; nam/nữ = 1,46) [109] và Lin W (n=817; nam/nữ = 1,04) [115]... Trong khi đó, một số tác giả khác lại phát hiện tỷ lệ bệnh nhân nữ cao hơn, như trong các nghiên cứu của Nguyễn Trung Anh (n= 262 ; nữ/nam = 1,59) [108], Bethel MA. (n= 33772 ; nữ/nam = 1,41) [113], Djrolo F. (n=478; nữ/nam = 1,11) [112], Yu X. (n= 595 ; nữ/nam = 1,26) [110] và Edo AE. (n= 63 ; nữ/nam = 1,1) [111]... Kết quả thu được của chúng tôi là khá phù hợp với xu hướng này với tỷ lệ nữ/ nam = 2,11 (bảng 3.2).

#### **4.1.3. Tuổi phát hiện bệnh**

Đái tháo đường type 2 có thể tiến triển âm ỉ, không có triệu chứng lâm sàng trong nhiều năm, đặc biệt ở người cao tuổi. Do đó, nhiều người bệnh không có điều kiện kiểm tra sức khỏe định kỳ có thể bỏ sót chẩn đoán trong giai đoạn đầu của bệnh. Điều này khiến cho việc xác định chính xác thời điểm khởi phát bệnh trên thực tế gặp rất nhiều khó khăn và chỉ có thể dựa vào thời điểm phát hiện bệnh.

Tuổi phát hiện ĐTĐ type 2 có sự khác biệt giữa các kết quả nghiên cứu trên những nhóm đối tượng khác nhau. Edo AE và cộng sự (2015) trong một nghiên cứu trên 732 bệnh nhân ĐTĐ type 2 (tuổi trung bình là  $58 \pm 11$ ) tại Nigeria đã xác định được tuổi phát hiện bệnh trung bình là  $53 \pm 11$  (30 – 92), chỉ có 15% người bệnh phát hiện ĐTĐ ở tuổi > 60 và 61% ở tuổi trung niên [116]. Trong khi đó, các nghiên cứu trên những bệnh nhân ĐTĐ type cao tuổi lại thường cho thấy tuổi phát hiện hoặc khởi phát bệnh cao hơn rõ rệt. Nghiên

cứ của Wang Y (2010) trên 155 bệnh nhân ĐTĐ type 2 cao tuổi tại Trung Quốc cho thấy có tới gần 50% số bệnh nhân khởi phát bệnh sau 65 tuổi [109]. Tỷ lệ này còn lên tới 68,9% trong một nghiên cứu của Lee BK (2016) được thực hiện trên 289 người bệnh ĐTĐ type 2 cao tuổi tại Hàn Quốc [117]. Tuổi khởi phát bệnh trung bình của của ĐTĐ type ở người cao tuổi cũng khá cao ( $72 \pm 9,5$ ) trong nghiên cứu của Rosso D [114]. Những kết quả thu được của chúng tôi trong nghiên cứu này là khá tương đồng với những kết quả trên, trong đó, 75,71% số bệnh nhân được phát hiện ĐTĐ ở tuổi  $> 60$  và tuổi phát hiện bệnh trung bình là  $66,94 \pm 9,98$  (bảng 3.4).

#### 4.1.4. Các biến chứng mạch máu của đái tháo đường

Bảng 4.1. Tỷ lệ BCMM ở người bệnh ĐTĐ type 2 cao tuổi trong một số nghiên cứu

Nghiên cứu		Biến chứng mạch máu lớn (%)				Biến chứng vi mạch (%)	
Tác giả (năm)	Cỡ mẫu	Bệnh mạch vành	Bệnh mạch não	Hẹp mạch cảnh	Bệnh mạch chi	Bệnh lý thận	Bệnh lý võng mạc
Gupta R (2017) [118]	64	17,19%	17,19%	-	12,5%	25%	31,25%
Lee B (2016) [117]	289	22,49%	16,96%	-		36,9%	56,4%
Bethel MA (2007) [113]	33772	13,2%	31,3%	-	19,2%	28,4%	7,4%
Mbamukonka (2017) [119]	36	2,8%	5,6%	-	-	19,4%	75%
Wang Y (2010) [109]	155	41,94%	9,68%	-	-	26,45%	
Lê Đình Thanh (2014) [120]	104	16,34%			6,73%	15,38%	10,58%
Djrolo F (2015) [112]	135	48,1%	6%		48,9%	37,8%	71,4%
Lin W (2016) [115]	817	9%		4%		12,1%	6,7%
Nguyễn Thị Thu Hương (2015) [121]	259	10,81%	15,06%	41,69%	-	-	-
Nghiên cứu này	177	2,26%	36,16%	9,6%	3,39%	30,51%	9,6%

Tỷ lệ của hầu hết các biến chứng mạch máu được ghi nhận ở người bệnh ĐTD 2 type cao tuổi đều có khoảng dao động khá lớn giữa các kết quả nghiên cứu đã được công bố trước đây. Tổng hợp các kết quả trong bảng 4.1 cho thấy, tỷ lệ gặp của bệnh mạch vành dao động từ 2,8% - 48,1%, nhồi máu não là 5,6% - 31,3%, bệnh lý động mạch chi dưới là 6,73% - 48,9%, tổn thương thận là 12,1% - 36,9% và bệnh lý võng mạc là 6,7% - 71,4%. Biên độ dao động khá lớn giữa các kết quả nghiên cứu này có thể được giải thích là do sự khác biệt về chủng tộc, tuổi, giới, tuổi khởi phát bệnh và thời gian mắc bệnh của các đối tượng nghiên cứu, phương pháp phát hiện và tiêu chuẩn chẩn đoán các biến chứng mạch máu được sử dụng. Kết quả thu được của chúng tôi về tỷ lệ của các biến chứng mạch máu (bảng 3.5) hầu hết đều nằm trong hoặc gần những dải biến thiên của các kết quả nghiên cứu trên.

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện chủ yếu ở các bệnh nhân đang điều trị nội trú tại các khoa lâm sàng nên đã ghi nhận tỷ lệ khá cao người bệnh có biến chứng mạch máu nguy hiểm, đặc biệt là nhồi máu não (36,16%), so với kết quả của các nghiên cứu được thực hiện ở những bệnh nhân điều trị ngoại trú như nghiên cứu của Nguyễn Thị Kim Thủy (2011) ghi nhận tỷ lệ nhồi máu não là 5,5% [4], Phạm Thị Hồng Hoa (2010) là 3,8% [122]. Tỷ lệ biến chứng thận trong kết quả thu được của chúng tôi là ít có sự khác biệt so với các nghiên cứu ở những bệnh nhân điều trị ngoại trú như nghiên cứu của Phạm Thị Hồng Hoa (27,6%) [122], Lê Đình Tuân (33,1%) [123]...

Đái tháo đường là bệnh mạn tính có tính chất tích lũy các biến chứng nên tỷ lệ các biến chứng mạch máu của bệnh cũng có xu hướng tăng dần theo thời gian mắc bệnh. Xu hướng này được thể hiện khá rõ trong nghiên cứu của Huang ES và cộng sự (2014), trong đó, tỷ lệ mắc của tất cả các biến chứng mạch máu ở nhóm có thời gian mắc bệnh  $\geq 10$  năm đều cao hơn rõ rệt so với nhóm mắc bệnh  $< 10$  năm ở cả 3 nhóm tuổi 60 – 69; 70 – 79 và  $\geq 80$  [102].

Đáng lưu ý, một số nghiên cứu được thực hiện ở những nhóm bệnh nhân ĐTD mới phát hiện bệnh cũng đã phát hiện tỷ lệ mắc khá cao của các biến chứng vi mạch. Trong nghiên cứu của Mai Văn Điền và cộng sự (2012) được thực hiện trên 91 bệnh nhân ĐTD type 2 được phát hiện lần đầu tại bệnh viện Nhân dân 115 (tuổi trung bình  $57 \pm 13$ ), tỷ lệ người bệnh có các BC vi mạch lên tới 69,2%, cao hơn rõ rệt so với tỷ lệ mắc của các BC mạch máu lớn là 26,4% [124]. Tương tự, nghiên cứu của tác giả Phạm Thị Hồng Hoa (2010) với 245 người bệnh ĐTD type 2 (tuổi trung bình  $59,8 \pm 10,3$ ) được theo dõi trong thời gian 3 năm cũng cho thấy, ở thời điểm thăm khám đầu tiên, tỷ lệ gặp của các BC vi mạch cao gấp 1,5 lần so với các BC mạch máu lớn [122]. Lê Xuân Trường và cộng sự (2015) cũng phát hiện tỷ lệ khá cao của tổn thương thận (39,7%) ở các bệnh nhân ĐTD type 2 mới được phát hiện bệnh [125]. Những kết quả trên đã phần nào cho thấy xu hướng xuất hiện tương đối sớm của các biến chứng vi mạch trong quá trình tiến triển của ĐTD type 2.

## **4.2. Đặc điểm đông cầm máu ở người bệnh đái tháo đường type 2 cao tuổi**

### **4.2.1. Sự thay đổi PT và APTT ở người bệnh ĐTD type 2 cao tuổi**

Các thăm dò chuyên sâu về đông cầm máu đang được phát triển và sử dụng hết sức rộng rãi, tuy nhiên, những xét nghiệm đông máu cơ bản như thời gian prothrombin (PT) và thời gian thromboplastin một phần hoạt hóa (APTT) hiện vẫn có một vai trò rất quan trọng trong thực hành lâm sàng. Xét nghiệm APTT truyền thống thường được dùng để đánh giá sự bất thường của các yếu tố tham gia vào con đường đông máu nội sinh, bao gồm những yếu tố tham gia vào giai đoạn tiếp xúc (yếu tố XII, prekallikrein, kininogen trọng lượng phân tử cao), giai đoạn đông máu nội sinh (các yếu tố XI, VIII, IX) và con đường chung (các yếu tố X, V, II và fibrinogen) [126].

Bảng 4.2. Thay đổi PT và APTT ở người bệnh ĐTD type 2

Tác giả (năm)	Cỡ mẫu		Sự thay đổi PT và APTT so với nhóm chứng
	Nhóm ĐTD	Nhóm chứng	
Trịnh Thanh Hùng (2003) [12]	110	31	↓ PT ( $p < 0,01$ ) ↓ APTT ( $p < 0,001$ )
Đào Thị Dừa (2004) [13]	106	45	↓ PT: 49,06% ↓ APTT: 45,28% ↓ PT + ↓ APTT: 39,62%
Erem C (2005) [60]	92	40	↑ PT ( $p < 0,05$ )
Zhao Y (2011) [126]	776	151	↓ PT ( $p = 0,016$ ) ↓ APTT ( $p < 0,001$ )
Ankalayya B (2016) [127]	30	30	↓ PT ( $p < 0,001$ ) ↓ APTT ( $p < 0,001$ )
Karim F (2015) [128]	100	100	↓ PT ( $p < 0,001$ ) ↓ APTT ( $p < 0,001$ )
ELTahir MM (2015) [129]	40	10	↓ PT ( $p < 0,01$ )
Ephraim RKD (2017) [130]	60	40	↓ PT ( $p = 0,0001$ ) ↓ APTT ( $p = 0,0001$ )
Bolaman Z (2007) [131]	132	30	↓ PT ( $p < 0,001$ ) ↓ APTT ( $p < 0,05$ )
Nghiên cứu này	177	42	↓ APTT ( $p = 0,04$ )

Kéo dài APTT là một dấu hiệu chỉ điểm cho sự thiếu hụt các yếu tố đông máu hoặc sự xuất hiện của các chất kháng đông. Trong khi đó, rút ngắn APTT thường được cho là gây ra bởi các vấn đề trong quá trình lấy bệnh phẩm. Tuy nhiên, cũng có nhiều bằng chứng cho thấy sự rút ngắn APTT có thể gây ra do sự dư thừa các yếu tố đông máu hoạt hóa trong hệ tuần hoàn và phản ánh sự mất cân bằng đông máu theo hướng tăng đông, từ đó làm tăng nguy cơ huyết

khối [127],[128]. Vì lý do này, APTT vẫn được sử dụng trên lâm sàng để đánh giá tình trạng đông máu và nguy cơ huyết khối trong nhiều tình trạng bệnh lý khác nhau, trong đó có đái tháo đường. Hầu hết các kết quả nghiên cứu về sự thay đổi APTT trong ĐTĐ type 2 đã được công bố cho đến nay đều cho thấy sự rút ngắn của thời gian này ở người bệnh so với nhóm chứng khỏe mạnh (bảng 4.2). Đáng lưu ý, nghiên cứu của Zhao Y (2011) còn cho thấy mối tương quan nghịch giữa tỷ lệ HbA1c với APTT ở cả người bệnh ĐTĐ và người khỏe mạnh [126]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng nhận thấy thời gian APTT bị rút ngắn ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ type 2 cao tuổi so với nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,04$  (bảng 3.9).

Thời gian prothrombin (PT) là xét nghiệm được dùng để đánh giá con đường đông máu khởi động bởi yếu tố tổ chức và có liên quan chặt chẽ với nồng độ của yếu tố VII trong huyết tương. Rút ngắn PT cũng được coi là một yếu tố phản ánh tình trạng tăng đông. Tương tự với APTT, biểu hiện rút ngắn PT ở người bệnh ĐTĐ type 2 so với nhóm chứng khỏe mạnh đã được phát hiện trong khá nhiều nghiên cứu trước đây (bảng 4.2). Trong nghiên cứu của chúng tôi, PT ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ thấp hơn so với nhóm chứng khỏe mạnh, tuy nhiên sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê. Đáng lưu ý, chúng tôi cũng tìm thấy mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa PT và hoạt tính yếu tố VII (bảng 3.10).

#### ***4.2.2. Sự thay đổi các yếu tố tham gia vào quá trình đông máu và tiêu sợi huyết ở người bệnh ĐTĐ type 2 cao tuổi***

Tăng đường huyết trong ĐTĐ type 2 được cho là nguyên nhân chính gây ra các rối loạn về đông cầm máu theo hướng tăng đông, trong đó, rõ rệt nhất là sự thay đổi về nồng độ và hoạt tính trong huyết tương của các yếu tố tham gia vào quá trình đông máu và tiêu sợi huyết.

Bảng 4.3. Một số nghiên cứu về sự thay đổi các yếu tố đông máu trong ĐTD type 2

Tác giả (năm)	Cỡ mẫu		Sự thay đổi các yếu tố đông máu ở nhóm bệnh so với nhóm chứng
	ĐTD	chứng	
Trịnh Thanh Hùng (2003) [12]	110	31	↑ FII (p < 0,001) ↑ FV (p < 0,001) ↑ FVII (p < 0,01) ↑ FX (p < 0,01) ↑ fibrinogen (p < 0,001) ↑ FVIII (p < 0,001) ↑ FIX (p < 0,001) ↑ FXI (p < 0,001) ↓ AT III (p < 0,001)
Đào Thị Dừa (2004) [13]	106	45	↑ FVII (p < 0,0001) ↑ FVIII (p < 0,0001) ↑ fibrinogen (p < 0,0001) ↓ PrC (p < 0,001) ↓ PrS (p < 0,001)
El-Hagracy RS (2010) [26]	80	30	↑ TF (p < 0,0001) ↑ TFPI (p < 0,0001) ↑ FVIIa (p < 0,0001)
Karatela RA (2009) [27]	65	65	↑ FVII (p = 0,04)
Erem C (2005) [60]	92	40	↑ AT III (p < 0,0001) ↑ vWF (p < 0,05) ↑ fibrinogen (p < 0,05)
Verkleij C.J (2010) [84]	207	100	↑ vWF (p = 0,001)
ELTahir MM (2015) [129]	40	10	↑ FVII (p = 0,03)
Bolaman Z (2007) [131]	132	30	↑ fibrinogen (p < 0,001) ↑ vWF (p < 0,001) ↓ AT III (p < 0,001) ↓ PrC (p < 0,001) ↓ PrS (p < 0,001)
El-Ghoroury EA (2008) [132]	50	20	↑ TF (p < 0,0001) ↑ TFPI (p < 0,0001) ↑ FVIIa (p < 0,0001)
Bembde AS (2012) [133]	100	100	↑ fibrinogen (p < 0,001)
Boden G (2007) [134]	18	22	↑ TF (p < 0,001) ↑ FVIII (p = 0,036) ↑ FVIIa (p < 0,001)
Babić N (2011) [135]	30	30	↑ fibrinogen (p < 0,05) ↑ FVIII (p < 0,01)
Mard-Soltani M (2011) [136]	40	21	↑ FII (p = 0,01) ↓ FVIII (p = 0,034) ↑ FIX (p = 0,004) ↑ FXI (p = 0,012)

Tác giả (năm)	Cỡ mẫu		Sự thay đổi các yếu tố đông máu ở nhóm bệnh so với nhóm chứng
	ĐTĐ	chứng	
Madan R (2010) [137]	60	30	↑ fibrinogen (p = 0,002) ↑ vWF (p < 0,001)
Kim HK (2014) [138]	89	49	↑ FV (p < 0,001)    ↑ FVII (p < 0,001) ↑ FVIII (p < 0,001)    ↑ FX (p = 0,001) ↓ PrC (p = 0,044)
Zareba W(2001) [139]	199	846	↑ fibrinogen (p < 0,001) ↑ vWF (p < 0,001)
Nghiên cứu này	177	42	↑ fibrinogen (p = 0,019) ↑ FVII (p = 0,016)    ↑ FVIII (p = 0,017) ↑ vWF (p = 0,044)

#### 4.2.2.1. Fibrinogen

Fibrinogen là một phức hợp glycoprotein dimer (nhị trùng) được tổng hợp ở gan. Nó được phân tách bởi thrombin để tạo thành các fibrin monomer, sau đó được polymer hóa để tạo thành lưới fibrin. Tổng hợp fibrinogen trong cơ thể tăng lên đáng kể khi có tình trạng viêm và stress do một đáp ứng pha cấp gây ra bởi interleukin 6 ở cấp độ sao chép [7]. Nồng độ fibrinogen huyết tương cũng được phát hiện tăng lên ở các bệnh nhân ĐTĐ type 2 trong khá nhiều nghiên cứu [12],[13],[32],[33],[67],[68],[69],[131],[133]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng tìm thấy nồng độ trung bình của fibrinogen (p=0,019) và tỷ lệ tăng nồng độ fibrinogen > 4g/l (p=0,049) ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (bảng 3.11).

Mặc dù có nhiều giả thuyết đã được đề ra nhưng cơ chế chính xác dẫn đến sự gia tăng nồng độ fibrinogen ở người bệnh ĐTĐ type 2 hiện vẫn còn nhiều tranh cãi. Nghiên cứu của Barazzoni R và cộng sự (2000) được thực hiện nhằm đánh giá sự cân bằng giữa các quá trình tổng hợp và bài tiết fibrinogen ở người bệnh ĐTĐ type 2 [140]. Kết quả, các tác giả nhận thấy có



sự gia tăng rõ rệt quá trình tổng hợp fibrinogen ở các bệnh nhân ĐTĐ type 2 không có biến chứng mạch máu so với nhóm chứng và kết luận đây là lý do chính dẫn đến sự gia tăng nồng độ fibrinogen trong ĐTĐ type 2. Sự gia tăng phân số tổng hợp/ đào thải của fibrinogen sau truyền insulin cũng đã được phát hiện ở các bệnh nhân ĐTĐ type 2 [141]. Đáng lưu ý, một số nghiên cứu gần đây còn cho thấy sự gia tăng nồng độ fibrinogen huyết tương không liên quan với việc tăng sản xuất fibrinogen ở những người cao tuổi không mắc ĐTĐ [49]. Những kết quả này chỉ ra sự khác biệt của cơ chế gây tăng fibrinogen ở người bệnh ĐTĐ type 2 và người cao tuổi, điều đó nhấn mạnh hơn nữa vai trò sinh bệnh học của sự tăng sản xuất fibrinogen trong ĐTĐ type 2 so với các tình trạng có tăng nồng độ fibrinogen khác. Cùng với sự tăng mức độ tổng hợp, một số tác giả còn nhận thấy đời sống của phân tử fibrinogen có thể bị rút ngắn ở người bệnh ĐTĐ type 2, tuy nhiên, nhận định này còn cần được kiểm chứng qua những nghiên cứu đủ độ tin cậy.

Mối liên quan giữa các thay đổi về nội tiết và chuyển hóa, đặc biệt là sự thay đổi nồng độ glucagon với sự gia tăng sản xuất fibrinogen trong ĐTĐ type 2 cũng là một giả thuyết được đặt ra. Trong nghiên cứu của Barazzoni R và cộng sự, các tác giả đã tìm thấy mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ glucagon với cả nồng độ và phân số tổng hợp/ đào thải fibrinogen ( $p < 0,0005$ ) ở người bệnh ĐTĐ type 2 [140]. Kết quả này phù hợp với những kết quả nghiên cứu in vitro chỉ ra tác dụng của glucagon trong việc kích thích quá trình đào thải fibrinogen và các protein pha cấp trong các tế bào gan nuôi cấy [142].

Tăng đường huyết cũng được cho là một yếu tố góp phần làm tăng sản xuất và tăng nồng độ fibrinogen huyết tương ở người bệnh ĐTĐ. Có nhiều bằng chứng cho thấy tăng đường huyết gây kích hoạt dòng thác đông máu, làm tăng tạo thành thrombin và các sản phẩm giáng hóa của fibrinogen, từ đó,

kích thích ngược quá trình tổng hợp fibrinogen ở gan [30],[35]. Nghiên cứu của Barazzoni R (2000) [140] và Đào Thị Dừa (2004) [13] đều đã tìm thấy mối tương quan thuận giữa nồng độ đường huyết và fibrinogen trong huyết tương. Bên cạnh mối liên quan trực tiếp với nồng độ đường huyết, Bembde AS và cộng sự còn tìm thấy mối tương quan thuận giữa nồng độ fibrinogen với tỷ lệ HbA1c ở người bệnh ĐTĐ type 2 [133]. Tương tự, nghiên cứu của D'Elia JA (2001) cũng cho thấy, sự cải thiện kiểm soát đường huyết giúp giảm nồng độ fibrinogen huyết tương ở các bệnh nhân ĐTĐ type 1 [143]. Trái với các kết quả trên, chúng tôi đã không tìm thấy mối tương quan giữa nồng độ đường huyết cũng như HbA1c với nồng độ fibrinogen huyết tương. Tương đồng với các kết quả của chúng tôi, nghiên cứu của tác giả Trịnh Thanh Hùng (2003) cũng không tìm thấy mối liên quan giữa nồng độ fibrinogen với nồng độ đường huyết và HbA1c trong huyết tương [12]. Sự không thống nhất giữa các kết quả nghiên cứu trên có thể do sự khác nhau trong cách lựa chọn đối tượng nghiên cứu.

Bên cạnh vai trò của tăng đường huyết, insulin cũng được chứng minh là yếu tố có tác dụng kích thích sự sản xuất fibrinogen từ các tế bào gan ở người bệnh ĐTĐ type 2 và người khỏe mạnh [141]. Sự thay đổi nồng độ insulin máu liên quan đến đề kháng insulin cũng như bản thân tình trạng đề kháng insulin thường gặp ở người bệnh ĐTĐ type 2 cũng có thể là những yếu tố tham gia vào cơ chế gây tăng sản xuất fibrinogen ở những đối tượng này [30]. Nghiên cứu của Trịnh Thanh Hùng (2003) đã tìm thấy mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ fibrinogen và insulin máu ( $r=0,37$ ;  $p<0,01$ ). [12].

#### 4.2.2.2. Yếu tố VII

Yếu tố VII (FVII) đóng một vai trò quan trọng trong việc khởi động con đường đông máu qua yếu tố tổ chức. Tương tự với fibrinogen, khá nhiều nghiên cứu đã cho thấy sự gia tăng nồng độ hoặc hoạt tính của yếu tố này ở

các bệnh nhân ĐTĐ, đặc biệt ĐTĐ type 2 [12],[13],[26],[27],[133],[132],[134],[138] (bảng 4.3). Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng ghi nhận hoạt tính trung bình của FVII và tỷ lệ cá thể có hoạt tính FVII >120% ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ type 2 cao tuổi đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng, lần lượt với  $p=0,016$  và  $p = 0,03$  (bảng 3.11). Đã có nhiều giả thuyết được đưa ra để giải thích cho sự gia tăng nồng độ của FVII trong huyết tương ở các bệnh nhân ĐTĐ, như mối liên quan giữa yếu tố này với các thành phần lipid máu, vai trò của tăng đường huyết và sự đề kháng insulin...

*Mối liên quan giữa FVII với triglycerid:* Khá nhiều nghiên cứu đã tìm thấy mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ hoặc hoạt tính FVII với nồng độ triglycerid và cholesterol trong huyết tương ở các bệnh nhân ĐTĐ [12],[13]. Đáng lưu ý, Karatela RA và cộng sự (2009) chỉ tìm thấy mối tương quan giữa hoạt tính FVII với nồng độ triglyceride ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ type 2 mới được chẩn đoán, chưa được điều trị và không có biến chứng ( $r = 0,34$ ,  $p = 0,02$ ) mà không tìm thấy mối tương quan này ở nhóm chứng khỏe mạnh [27]. Tương đồng với các kết quả trên, chúng tôi cũng tìm thấy hoạt tính yếu tố VII trong huyết tương có mối tương quan yếu nhưng có ý nghĩa thống kê với nồng độ triglycerid ( $p = 0,0075$ ) và cholesterol ( $p = 0,005$ ) (bảng 3.18). Một FVII phân lưu hành trong huyết tương được gắn với các hạt lipoprotein tỷ trọng rất thấp ở trong triglyceride, nhờ đó kéo dài thời gian tồn tại trong huyết tương của yếu tố VII. Đây có thể là một lý do giải thích cho sự gia tăng nồng độ / hoạt tính FVII trong huyết tương ở người bệnh ĐTĐ cũng như mối tương quan thuận giữa nồng độ / hoạt tính của yếu tố này với nồng độ triglyceride.

*Vai trò của tăng đường huyết:* tăng đường huyết cũng được cho là một tác nhân quan trọng dẫn đến sự gia tăng nồng độ FVII trong huyết tương. Liên quan giữa nồng độ đường huyết lúc đói với nồng độ FVII trong huyết tương đã

được phát hiện ở cả người bệnh ĐTĐ và người khỏe mạnh [26],[27],[30],[144]. Nghiên cứu của Meigs JB (2000) được thực hiện trên 2962 người không mắc ĐTĐ hoặc các bệnh lý tim mạch nhằm tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ FVII và đường huyết lúc đói. Kết quả cho thấy, ở những người có dung nạp đường huyết bình thường, nồng độ FVII tăng dần theo ngũ phân vị của nồng độ đường huyết lúc đói, sự khác biệt giữa các mức có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$  [30]. Nghiên cứu trên 106 người bệnh ĐTĐ type 2, tác giả Đào Thị Dừa (2004) đã tìm thấy mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa hoạt tính FVII với nồng độ đường huyết lúc đói ( $p < 0,05$ ) và HbA1c ( $p < 0,01$ ) [13]. Tương tự các kết quả này, nghiên cứu của Ceriello A (1988) cũng cho thấy mối tương quan tuyến tính chặt chẽ giữa nồng độ FVII và đường huyết lúc đói ở cả các bệnh nhân ĐTĐ type 1 và nhóm chứng khỏe mạnh. Ngoài ra, khi nồng độ đường huyết được điều chỉnh về mức bình thường ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ thì nồng độ FVII cũng trở về mức bình thường [144]. Nghiên cứu của D'Elia JA (2001) còn cho thấy, việc kiểm soát tốt đường huyết ở các bệnh nhân ĐTĐ type 1 có thể giúp giảm có ý nghĩa thống kê nồng độ của FVII ( $p = 0,002$ ) [143]. Những kết quả nghiên cứu trên gợi ý nồng độ đường huyết có thể có vai trò điều hòa nồng độ FVII ở người. Tăng đường huyết kéo dài ở người bệnh ĐTĐ có thể làm tổn thương tế bào nội mạc mạch máu. Thromboplastin tổ chức được giải phóng từ các mạch máu bị tổn thương có thể hoạt hóa yếu tố VII. Điều này có thể dẫn đến tăng tổng hợp và tăng nồng độ FVII do hiện tượng điều hòa ngược sau sự tiêu thụ yếu tố này.

*Vai trò của đề kháng insulin:* nghiên cứu của Mansfield MW và cộng sự (1996) được thực hiện trên những người thân thuộc thể hệ thứ nhất của các bệnh nhân ĐTĐ type 2 có đề kháng insulin đã cho thấy, nồng độ FVII có liên quan chặt chẽ với hầu hết các yếu tố chuyển hóa của hội chứng đề kháng

insulin như nồng độ insulin, triglyceride, hoạt tính PAI-1 và BMI [145]. Tương tự, mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ insulin máu và hoạt tính FVII cũng đã được tìm thấy trong nghiên cứu của Trịnh Thanh Hùng (2003) [12]. Những kết quả này cho thấy, đề kháng insulin, một đặc trưng của ĐTD type 2, có thể có liên quan trực tiếp với sự biến đổi nồng độ hoặc hoạt tính của yếu tố VII và nhiều yếu tố đông cầm máu khác.

#### 4.2.2.3. Yếu tố VIII (FVIII)

*Về mối tương quan tuyến tính giữa hoạt tính của FVIII với các yếu tố đông máu khác trong huyết tương:* chúng tôi tìm thấy mối tương quan ở mức độ trung bình nhưng rất có ý nghĩa thống kê giữa hoạt tính yếu tố VIII với nồng độ kháng nguyên của yếu tố von Willebrand (vWF) ( $r=0,47$ ;  $p< 0,0001$ ) (bảng 3.12). Tương đồng với kết quả của chúng tôi, khá nhiều tác giả cũng đã phát hiện mối tương quan chặt chẽ giữa nồng độ/ hoạt tính trong huyết tương của 2 yếu tố này ở cả người bình thường và người bệnh ĐTD [7],[146]. Mối tương quan này có thể được giải thích bằng sự liên quan về mặt sinh lý học giữa hai yếu tố trên, theo đó, FVIII là một glycoprotein mà ngay sau khi được giải phóng vào hệ tuần hoàn sẽ liên kết không cộng hóa trị để tạo thành phức hợp với yếu tố von Willebrand (vWF). Sau khi bị ly giải protein bởi thrombin, FVIII hoạt động như một đồng yếu tố cho sự hoạt hóa yếu tố X bởi yếu tố IX hoạt hóa trong phức hợp tenase. Việc gắn với vWF không chỉ ngăn chặn sự hình thành sớm của phức hợp tenase mà còn bảo vệ FVIII khỏi bị bất hoạt bởi protein C hoạt hóa [7].

*Về sự thay đổi nồng độ / hoạt tính của FVIII ở bệnh nhân ĐTD:* khá nhiều nghiên cứu đã tìm thấy sự gia tăng của yếu tố này ở các bệnh nhân ĐTD, đặc biệt là type 2, so với nhóm chứng khỏe mạnh [12],[13],[134],[135],[133]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng phát hiện thấy cả hoạt tính FVIII trung bình ( $p=0,017$ ) và tỷ lệ tăng hoạt tính FVIII >

270% ( $p=0,0006$ ) ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (bảng 3.11). Do có mối tương quan chặt chẽ với nồng độ của vWF nên sự gia tăng nồng độ/ hoạt tính của FVIII trong ĐTĐ thường được cho là thứ phát sau sự gia tăng nồng độ của vWF gây ra bởi tình trạng tổn thương thành mạch. Tuy nhiên, có những bằng chứng cho thấy mối liên quan trực tiếp giữa tình trạng tăng đường huyết và tăng insulin máu với sự biến đổi nồng độ / hoạt tính của FVIII trong huyết tương. Trong một nghiên cứu của Vaidyula VR và cộng sự tiến hành trên 29 người khỏe mạnh được gây tăng đường huyết hoặc tăng insulin máu hoặc cả hai trong thời gian 24 giờ và đánh giá sự thay đổi hoạt tính của một số yếu tố đông máu. Kết quả cho thấy, ở nhóm có tăng cả nồng độ đường huyết và insulin máu, hoạt tính của yếu tố VIII đã tăng dần ở các thời điểm 6h ( $p < 0,05$ ), 18h ( $p= 0,002$ ) và 24 h ( $p < 0,001$ ) so với thời điểm 0h. Những kết quả này đưa ra bằng chứng cho thấy sự tăng hoạt tính FVIII trong tuần hoàn có liên quan với sự tăng tổng hợp thrombin khi có tăng đường huyết/insulin máu [147]. Mặc dù nghiên cứu này được thực hiện ở người khỏe mạnh nhưng kết quả của nó có thể được áp dụng ở người bệnh ĐTĐ type 2 do tăng đường huyết và tăng insulin máu đều là những đặc điểm thường gặp trong tình trạng bệnh lý này. Nghiên cứu của Trịnh Thanh Hùng (2003) trên các bệnh nhân ĐTĐ type 2 đã tìm thấy mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa hoạt tính FVIII trong huyết tương với cả nồng độ insulin và mức độ đề kháng insulin [12]. Trong khi đó, nghiên cứu của Dayer MR (2014) ở các bệnh nhân ĐTĐ type 2 cũng tìm thấy mối tương quan thuận giữa nồng độ glucose và FVIII trong huyết tương [146]. Đáng lưu ý, một số tác giả lại phát hiện nồng độ / hoạt tính của yếu tố VIII ở các bệnh nhân ĐTĐ type 2 là không khác biệt [60] hoặc thậm chí thấp hơn [136] so với nhóm chứng khỏe mạnh. Sự khác biệt này được giải thích là do

nồng độ yếu tố VIII đã được điều chỉnh giảm xuống như một cơ chế bảo vệ của cơ thể trước tình trạng tăng đông.

*Về mối liên quan giữa hoạt tính yếu tố VIII với tuổi của người bệnh:* chúng tôi tìm thấy mối tương quan yếu nhưng có ý nghĩa thống kê giữa hoạt tính của yếu tố VIII với tuổi của các bệnh nhân ĐTĐ type 2 cao tuổi ( $p=0,03$ ). Kết quả này phù hợp với nhận định của nhiều tác giả nước ngoài về xu hướng tăng dần theo tuổi của nồng độ một số yếu tố đông máu, trong đó có FVIII [11],[42].

#### 4.2.2.4. Yếu tố von Willebrand (vWF)

*Về sự thay đổi nồng độ/ hoạt tính vWF trong ĐTĐ:* vWF là một glycoprotein được tổng hợp bởi tế bào nội mạc và mẫu tiểu cầu [7]. Yếu tố này có vai trò quan trọng đối với quá trình cầm máu vì nó có chức năng gây kết dính và ngưng tập tiểu cầu tại vị trí tổn thương và đóng vai trò như một chất mang đối với FVIII trong hệ tuần hoàn. Do có nguồn gốc từ tế bào nội mạc nên nồng độ vWF được tìm thấy tăng lên trong các trường hợp có tổn thương nội mạc mạch máu. Mặc dù không có tiêu chuẩn vàng cho rối loạn chức năng nội mạc được xác định nhưng sự gia tăng nồng độ/ hoạt tính của vWF trong huyết tương thường được sử dụng như một yếu tố chỉ điểm cho rối loạn chức năng nội mạc trong nhiều bệnh lý khác nhau [76]. Đáng lưu ý, nồng độ vWF không phải là một yếu tố chỉ điểm đặc hiệu cho rối loạn chức năng nội mạc mạch máu. Các nghiên cứu theo dõi dọc ở người bệnh ĐTĐ type 2 cho thấy, nồng độ yếu tố này thường tăng dần theo thời gian cùng với sự gia tăng của CRP, fibrinogen, t-PA và phân tử kết dính thành mạch hòa tan-1. Người bệnh đái tháo đường thường có tình trạng tổn thương hoặc rối loạn chức năng nội mạc lan tỏa dẫn đến sự tăng giải phóng vWF vào hệ tuần hoàn [7]. Đây có thể là lý do giải thích cho sự gia tăng nồng độ / hoạt tính của vWF trong huyết tương ở người bệnh ĐTĐ so với nhóm chứng khỏe mạnh trong

kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả nước ngoài [60],[84],[120],[139]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tìm thấy nồng độ trung bình của vWF và tỷ lệ tăng nồng độ vWF > 140% ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng khỏe mạnh (bảng 3.11). Tình trạng tăng đường huyết kéo dài và đề kháng insulin được cho là có liên quan với tổn thương nội mạc mạch máu trong ĐTĐ, từ đó, gián tiếp tác động lên nồng độ vWF huyết tương. Tăng đường huyết kéo dài trực tiếp tấn công và làm tổn thương các tế bào nội mạc bằng cách gắn không hồi phục với collagen và các protein cấu trúc dưới nội mạc mạch máu, tạo thành các sản phẩm độc hại. Các sản phẩm này tích tụ ở lớp dưới nội mạc, làm thay đổi cấu trúc và đặc tính sinh lý học của nội mạc mạch máu [14]. Tăng đường huyết không tác động trực tiếp lên nồng độ vWF, tuy nhiên, một số nghiên cứu vẫn cho thấy có mối tương quan thuận giữa nồng độ đường huyết lúc đói và tỷ lệ HbA1c với nồng độ vWF huyết tương [148]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng ghi nhận mối tương quan yếu nhưng có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ HbA1c với nồng độ vWF ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ (bảng 3.17). Bên cạnh yếu tố tăng đường huyết, một số kết quả nghiên cứu cũng đưa ra những bằng chứng cho thấy mối liên quan giữa đề kháng insulin với sự thay đổi nồng độ vWF cùng với những yếu tố đông cầm máu khác như fibrinogen, PAI-1... trong huyết tương. Trong một nghiên cứu của Leurs PB (2002) được thực hiện trên 144 người cao tuổi tại Hà Lan, các tác giả nhận thấy nồng độ kháng nguyên vWF huyết tương ở những đối tượng có biểu hiện đề kháng insulin như ĐTĐ type 2 hoặc rối loạn dung nạp đường huyết là cao hơn có ý nghĩa thống kê so với đối tượng có dung nạp đường huyết bình thường [148]. Tương tự, trong cả 2 nghiên cứu ECAT và Framingham Offspring, nồng độ vWF huyết tương đều có liên quan với nồng độ insulin máu lúc đói, một yếu tố chỉ điểm của hội chứng đề kháng insulin [149]. Cơ chế của mối liên quan giữa đề kháng insulin với sự thay đổi nồng



độ vWF được cho là do sự phối hợp của một số yếu tố. Nghiên cứu thực nghiệm trên các tế bào nội mạc nuôi cấy cho thấy, tăng nồng độ đường huyết và các acid béo tự do đều có thể gây đề kháng insulin và giảm hoạt tính enzyme NO synthase ở các tế bào nội mạc này, qua đó, gây rối loạn chức năng hoạt động của nội mạc. Bên cạnh đó, đề kháng insulin còn liên quan với sự tăng sản xuất các cytokine viêm, gợi ý việc đề kháng insulin có thể gây tăng nồng độ vWF huyết tương thông qua phản ứng viêm mạn tính cấp độ thấp. Đái tháo đường và đề kháng insulin cũng liên quan với tình trạng stress oxy hóa mạn tính, dẫn đến tăng sản xuất và giải phóng các gốc oxy hóa tự do vào hệ tuần hoàn, gây tổn thương tế bào nội mạc và tăng giải phóng vWF [76].

*Về mối liên quan giữa nồng độ vWF huyết tương với tuổi của người bệnh:* tương tự với nhiều yếu tố đông máu khác, nồng độ vWF cũng được chứng minh có xu hướng tăng dần theo tuổi. Nghiên cứu của Chen SF và cộng sự được thực hiện trên 75 người bệnh ĐTĐ type 2 và 59 người khỏe mạnh trong nhóm chứng, nhằm tìm hiểu mối tương quan giữa nồng độ và hoạt tính của vWF trong huyết tương với tuổi của người bệnh, đặc biệt ở nhóm các bệnh nhân ĐTĐ type 2 cao tuổi. Kết quả cho thấy, nhóm bệnh nhân > 60 tuổi có tăng cả nồng độ và hoạt tính của vWF so với nhóm bệnh nhân ≤ 60 tuổi và nhóm chứng. Nồng độ và hoạt tính vWF ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ cũng đều tương quan có ý nghĩa thống kê với tuổi của người bệnh, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân > 60 tuổi [150]. Tương đồng với các kết quả trên, chúng tôi cũng tìm thấy mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ vWF với tuổi của người bệnh ( $p = 0,0001$ ) (bảng 3.13). Bên cạnh sự thay đổi cấu trúc và chức năng nội mạc mạch máu liên quan đến tuổi, sự gia tăng tỷ lệ các biến chứng mạch máu của ĐTĐ theo tuổi cũng có thể là yếu tố góp phần làm tăng giải phóng vWF vào hệ tuần hoàn dẫn đến tăng nồng độ và hoạt tính vWF theo tuổi ở người bệnh ĐTĐ.

Về mối liên quan giữa nồng độ vWF trong huyết tương với các yếu tố đông máu khác: ngoài mối tương quan với yếu tố VIII đã được đề cập ở trên, trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng ghi nhận mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ vWF huyết tương với nồng độ fibrinogen ( $r=0,22$ ;  $p=0,005$ ) (bảng 3.12) và D-dimer ( $r=0,217$ ;  $p=0,008$ ) (bảng 3.23). Kết quả tương tự cũng đã được ghi nhận trong các nghiên cứu của Bolaman Z [131] và Zareba W [139]. Đáng lưu ý, Zareba W còn phát hiện mối tương quan giữa vWF và fibrinogen ở cả những người khỏe mạnh không mắc ĐTD. Mối liên quan giữa vWF và fibrinogen cho thấy, đáp ứng pha cấp và tổn thương nội mạc ở người bệnh ĐTD có thể bị kích thích hoặc chi phối bởi cùng yếu tố. Trong khi đó, mối liên quan giữa vWF và D-dimer lại cho thấy tổn thương nội mạc có thể thúc đẩy quá trình sinh huyết khối được đo lường không đặc hiệu bởi nồng độ D-dimer.

#### 4.2.2.5. Các chất kháng đông tự nhiên

Sự thay đổi nồng độ / hoạt tính của các chất kháng đông tự nhiên như antithrombin III (AT III), protein C (PrC) và protein S (PrS) ở người bệnh ĐTD type 2 là không hằng định giữa các nghiên cứu. Nghiên cứu của các tác giả Trịnh Thanh Hùng (2003) ghi nhận sự giảm sút hoạt tính AT III [12] và Đào Thị Dừa (2004) phát hiện sự giảm sút hoạt tính PrC và PrS ở người bệnh ĐTD type so với nhóm chứng [13]. Tương tự, Aslan B [16] và Bolaman Z [131] lại phát hiện sự giảm sút hoạt tính của cả 3 yếu tố này ở người bệnh ĐTD type 2. Trong khi đó, một số tác giả lại ghi nhận hoạt tính của AT III, PrC và PrS ở các bệnh nhân ĐTD type 2 là không khác biệt [137],[138] hoặc thậm chí cao hơn [60],[151] so với nhóm chứng khỏe mạnh. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng không tìm thấy sự khác biệt của hoạt tính của AT III, PrC và PrS giữa nhóm bệnh nhân ĐTD và nhóm chứng (bảng 3.11). Bên cạnh sự thay đổi không thực sự rõ rệt của các chất kháng đông tự nhiên ở người

bệnh ĐTD thì những tác động trái chiều của bệnh và tuổi già đối với nồng độ và hoạt tính của các chất này [11],[42],[138] cũng có thể là một lý do giải thích cho những kết quả thu được của chúng tôi trong bảng 3.11.

#### 4.2.2.6. Yếu tố ức chế hoạt hóa plasminogen (PAI-1)

*Bảng 4.4. Thay đổi của các yếu tố tham gia tiêu sợi huyết trong ĐTD type 2*

Tác giả (năm)	Cỡ mẫu		Sự thay đổi các yếu tố đánh giá tiêu sợi huyết so với nhóm chứng
	Nhóm ĐTD	Nhóm chứng	
Đào Thị Dừa (2004) [13]	106	45	↑ PAI-1 (p < 0,0001) ↑ t-PA (p < 0,0001)
Nwose EU (2007) [38]	250	146	↑ D-dimer (p = 0,0001)
Erem C (2005) [60]	92	40	↑ PAI-1 (p < 0,0001)
Soares AL (2010) [94]	64	12	↑ PAI-1 (p < 0,05) ↑ D-dimer (p < 0,05)
Madan R (2010) [137]	60	30	↑ PAI-1 (p < 0,001)
Zareba W (2015) [139]	199	846	↑ D-dimer (p < 0,017) ↑ PAI-1 (p < 0,001)
Leurs PB (2002) [148]	39	39	↑ PAI-1 (p < 0,001) ↑ t-PA (p < 0,001)
Aso Y (2000) [151]	55	48	↑ D-dimer (p < 0,001)
Pan L (2018) [152]	202	141	↑ D-dimer (p < 0,05)
Muhsin NA (2014) [153]	60	20	↑ D-dimer (p < 0,05)
Aso Y (2002) [154]	112	69	↑ D-dimer (p < 0,001) ↑ phức hợp plasmin-antiplasmin (p < 0,001) ↑ PAI-1 (p < 0,05)
Altunbaş H (1999) [155]	28	23	↑ plasminogen (p = 0,04)
Al-Hamodi Z (2011) [156]	303	131	↑ PAI-1 (p < 0,01) ↑ t-PA (p < 0,00001)
Nghiên cứu này	143	34	↑ PAI-1 (p = 0,006)

PAI-1 là một chất ức chế tiêu sợi huyết mạnh, được sản xuất bởi tế bào gan, tế bào nội mạc mạch máu và tế bào mô mỡ [7]. Đây là yếu tố có liên quan rất rõ rệt với các bệnh lý có tổn thương nội mạc mạch máu, đặc biệt là ĐTD. Kết quả của các nghiên cứu được tổng hợp trong bảng 4.4 cho thấy, nồng độ / hoạt tính của PAI-1 trong huyết tương tăng rõ rệt ở các bệnh nhân ĐTD type 2 so với nhóm chứng khỏe mạnh [13],[60],[94],[131],[139],[148],[152],[153],[154],[155]. Trong nghiên cứu Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (Nghiên cứu Xơ vữa Đa chủng tộc), nồng độ PAI-1 huyết tương được phát hiện cao hơn gấp 2 lần ở nhóm bệnh nhân ĐTD so với nhóm chứng [76]. Các phân tích về hóa mô miễn dịch của võng mạc cũng cho thấy các tế bào nội mạc ở bệnh nhân ĐTD type 2 chứa số lượng PAI-1 lớn hơn rõ rệt so với nhóm chứng [37]. Tương đồng với các kết quả này, chúng tôi tìm thấy nồng độ trung bình của PAI-1 ở nhóm bệnh nhân ĐTD type 2 cao tuổi là cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ( $p=0,0006$ ). Tương tự, tỷ lệ cá thể có tăng nồng độ PAI-1  $> 4$  IU/ml ở nhóm ĐTD cũng cao hơn so với nhóm chứng ( $p=0,023$ ) (bảng 3.21). Cơ chế giải thích cho sự gia tăng nồng độ PAI-1 trong ĐTD type 2 được cho là liên quan chủ yếu đến các rối loạn chuyển hóa (tăng đường huyết và triglycerid máu) và tình trạng đề kháng insulin. Quá trình sản xuất PAI-1 trong cơ thể được điều hòa bởi nồng độ glucose và các lipoprotein giàu triglyceride như VLDL (lipoproteins trọng lượng phân tử rất thấp) trong huyết tương. Tăng nồng độ đường huyết kích thích sự tổng hợp và giải phóng PAI-1 từ các tế bào nội mạc và cơ trơn thành mạch. Trong khi đó, triglyceride và các thành phần acid béo của nó cũng làm tăng tổng hợp PAI-1 trong dòng tế bào gan HepG2 [37]. Điều này giải thích cho mối tương quan khá chặt chẽ được tìm thấy trong nhiều nghiên cứu giữa nồng độ và hoạt tính của PAI-1 với nồng độ đường huyết và các thành phần lipid máu ở cả người bệnh ĐTD và người không mắc bệnh, cũng như sự cải thiện nồng độ PAI-1 sau điều trị hạ mỡ máu ở người bệnh ĐTD [139],[157]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng tìm thấy mối tương quan có ý nghĩa

thống kê giữa nồng độ PAI-1 và triglycerid trong huyết tương ( $p=0,004$ ) (bảng 3.24).

Mối liên quan giữa PAI-1 với tình trạng đề kháng insulin thường gặp trong ĐTĐ type 2 cũng là vấn đề đã được xác định. Một số nghiên cứu in vitro cho thấy mối liên quan giữa insulin và tiền thân của nó với PAI-1. Insulin có thể thúc đẩy trực tiếp sự giải phóng PAI-1 từ dòng tế bào gan HepG2 do làm giảm tốc độ giáng hóa của PAI-1 mRNA. Các yếu tố kích thích sự sao chép PAI-1 mRNA đều có thể khuếch đại sự tổng hợp PAI-1 đến một mức độ cao hơn trong sự có mặt của nồng độ cao insulin [37]. Bên cạnh tác động trên tế bào gan, nồng độ cao insulin còn có thể làm tăng giải phóng PAI-1 từ các đoạn động mạch có cấu trúc bình thường cũng như các tế bào cơ trơn mạch máu [76]. Sự có mặt đồng thời của tăng nồng độ insulin và triglycerid cũng được chứng minh là có tác dụng cộng hưởng đối với PAI-1 [37]. Nồng độ của các yếu tố tiền thân insulin, bao gồm cả proinsulin và các sản phẩm phân cắt của proinsulin, đều tăng lên ở các bệnh nhân ĐTĐ type 2 và cũng thúc đẩy sự tổng hợp PAI-1 [37]. Như vậy, đề kháng insulin và ĐTĐ type 2 làm tăng sự tổng hợp và giải phóng PAI-1 thông qua sự gia tăng số lượng insulin và các chất tiền thân của nó.

#### 4.2.2.7. D-dimer

Nồng độ D-dimer trong huyết tương phản ánh số lượng fibrin bị ly giải và là một dấu ấn chỉ điểm của tình trạng huyết khối. Nồng độ yếu tố này trong huyết tương thường tăng lên trong các trường hợp có sự hình thành huyết khối, một biểu hiện thường gặp ở người bệnh ĐTĐ. Bên cạnh đó, tuổi già cũng có thể là một yếu tố có tác động làm tăng nồng độ D-dimer huyết tương [41]. Tuy nhiên, người bệnh ĐTĐ type 2 lại cũng thường có tình trạng giảm tiêu sợi huyết do sự gia tăng nồng độ các yếu tố ức chế tiêu sợi huyết như PAI-1 và các sợi fibrin gắn đường đề kháng với tác dụng giáng hóa của plasmin, từ đó dẫn đến giảm số lượng D-dimer được tạo thành [7]. Những cơ chế tác động phức tạp và trái chiều đối với nồng độ D-dimer ở người bệnh

ĐTĐ type 2 cao tuổi đã khiến các kết quả nghiên cứu thu được về vấn đề này là không rõ ràng và không tương đồng với nhau. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng không tìm thấy sự khác biệt của nồng độ D-dimer giữa nhóm bệnh nhân ĐTĐ và nhóm chứng (bảng 3.21).

### **4.3. Liên quan giữa các chỉ số đông cầm máu với một số biến chứng mạch máu của đái tháo đường.**

Tình trạng tăng đông và giảm tiêu sợi huyết xảy ra phổ biến ở các bệnh nhân ĐTĐ type 2 cũng được chứng minh là một trong các yếu tố nguy cơ đối với sự xuất hiện và tiến triển của các biến chứng mạch máu của bệnh cùng với các yếu tố nguy cơ truyền thống như rối loạn mỡ máu, tăng huyết áp, kiểm soát đường huyết kém... Nồng độ và hoạt tính của một số yếu tố tham gia vào các quá trình đông cầm máu và tiêu sợi huyết được phát hiện có mối liên quan với nguy cơ xuất hiện các biến chứng mạch máu của ĐTĐ.

#### **4.3.1. Các yếu tố đông máu**

##### *4.3.1.1. Fibrinogen*

Fibrinogen được xác định là một yếu tố nguy cơ cao và độc lập đối với các bệnh lý tim mạch, nồng độ của nó thường dự báo các vấn đề về tim mạch ở cả người bệnh ĐTĐ và trong cộng đồng chung [7]. Trong nghiên cứu cắt ngang này, chúng tôi cũng nhận thấy nồng độ fibrinogen trung bình ở nhóm bệnh nhân có bệnh động mạch chi dưới ( $p=0,01$ ); bệnh lý thận ( $p=0,002$ ) và ít nhất 1 biến chứng vi mạch ( $p=0,002$ ) đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân không có các biến chứng này. Tương tự, tăng nồng độ fibrinogen  $> 4\text{g/l}$  ở bệnh nhân ĐTĐ cũng liên quan với tăng nguy cơ mắc các biến chứng vi mạch nói chung ( $\text{OR} = 2,34$ ;  $p = 0,01$ ) và biến chứng thận của ĐTĐ ( $\text{OR} = 3$ ;  $p = 0,003$ ) (bảng 3.28). Mối liên quan này vẫn tồn tại sau khi kiểm soát các yếu tố nguy cơ đối với BCM của ĐTĐ về tuổi, giới, mức độ kiểm soát đường huyết, thời gian mắc ĐTĐ, rối loạn lipid máu và tăng huyết áp bằng phép phân tích hồi qui logistic đa biến (bảng 3.29).

Bảng 4.5. Một số nghiên cứu về liên quan giữa fibrinogen với các BCMM của ĐTD

Tác giả	Năm	n	Liên quan giữa tăng nồng độ fibrinogen với các BCMM của ĐTD
Trịnh Thanh Hùng [12]	2003	110	↑ BC vi mạch (p < 0,05) ↑ BC tim (p < 0,05) ↑ BC thận (p < 0,01)
Đào Thị Dừa [13]	2004	106	↑ BC mạch máu lớn (p < 0,05)
Dhawale S [32]	2016	60	↑ Biến chứng vi mạch (p < 0,05) ↑ Protein niệu (p = 0,04)
Guardado-Mendoza R [66]	2009	134	↑ Bệnh lý mạch vành (p = 0,001)
Mohan G [67]	2017	60	↑ Biến chứng vi mạch (p < 0,001)
Le DS [68]	2008	104	↑ Mức độ bệnh lý thận (p < 0,01)
Aslam M [69]	2016	60	↑ Biến chứng vi mạch (p < 0,0001)
Soares AL [82]	2011	64	↑ BC mạch máu lớn (p < 0,05)
Verkleij CJ [84]	2010	207	↑ Nhồi máu não (p = 0,002)
Pan L [152]	2018	202	↑ Bệnh lý thận (p < 0,01)
Azad N [158]	2014	858	↑ Tiến triển bệnh võng mạc (p = 0,034)
Gupta RK [159]	2015	60	↑ Biến chứng vi mạch (p = 0,002) ↑ Bệnh lý thận (p = 0,04)
Zheng N [160]	2015	182	↑ Biến chứng vi mạch (p < 0,001)
Xiong WX [161]	2015	344	↑ Bệnh mạch vành (p = 0,01)
Kumbhalkar SD [162]	2018	60	↑ Bệnh lý thận (p = 0,038)
Rema M [163]	1995	62	↑ Bệnh lý võng mạc (p < 0,001) ↑ Mức độ của bệnh võng mạc (p < 0,05)
Rufaida A [164]	2013	110	↑ Bệnh lý thận (p = 0,001)
Võ Xuân Sang [165]	2010	125	↑ tỷ lệ (p = 0,019) và mức độ (p=0,007) bệnh động mạch vành
Nghiên cứu này	2018	177	↑ BC vi mạch (p = 0,004) ↑ BC thận (p = 0,001)

Tương đồng với những kết quả thu được của chúng tôi, nghiên cứu của nhiều tác giả nước ngoài được tổng hợp trong bảng 4.5 cũng cho thấy, sự gia tăng nồng độ fibrinogen ở người bệnh ĐTĐ type 2 có liên quan với tăng nguy cơ của hầu hết các biến chứng mạch máu của bệnh, đặc biệt là các biến chứng vi mạch. Nồng độ fibrinogen tăng cao còn được phát hiện có ảnh hưởng đến sự tiến triển và mức độ của bệnh lý võng mạc ĐTĐ [158]. Bên cạnh đó, nồng độ fibrinogen huyết tương cũng có mối liên quan thuận với mức độ thải albumin niệu [32] và mức độ của tổn thương thận [68] ở người bệnh ĐTĐ type 2. Ở cả người bệnh ĐTĐ type 2 [82] và không mắc ĐTĐ [63], nồng độ fibrinogen đều được phát hiện tăng ở các mức độ khác nhau trong các giai đoạn khác nhau của bệnh lý mạch máu. Tăng sản xuất và tăng nồng độ fibrinogen cũng được tìm thấy ở cả những người bệnh ĐTĐ type 2 không có biến chứng mạch máu [60],[84],[140]. Mặc dù những thay đổi nhỏ tiền lâm sàng ở mạch máu không hoàn toàn được loại trừ trong các nghiên cứu này nhưng cũng không có bằng chứng cho thấy chúng có thể ảnh hưởng đến nồng độ fibrinogen trong huyết tương. Điều này cho thấy tăng sản xuất và tăng nồng độ fibrinogen máu có thể xuất hiện trước các biến chứng mạch máu của ĐTĐ trên lâm sàng. Nghiên cứu tiền cứu ở những người không mắc ĐTĐ cũng cho thấy, nồng độ fibrinogen có giá trị dự báo mạnh đối với các bệnh lý tim mạch, ngay cả ở giai đoạn bệnh tiến triển [63]. Những kết quả nghiên cứu trên ủng hộ giả thuyết rằng tăng sản xuất và tăng nồng độ fibrinogen ở người bệnh ĐTĐ type 2 có thể tham gia vào sự phát triển các biến chứng mạch máu của bệnh. Mặc dù có những bằng chứng cho thấy, tăng nồng độ fibrinogen là yếu tố nguy cơ đối với các bệnh lý tim mạch trong cộng đồng chung, độc lập với các yếu tố nguy cơ truyền thống [68], việc đánh giá vai trò của tăng fibrinogen máu như một yếu tố nguy cơ độc lập đối với sự phát triển các biến chứng mạch máu của ĐTĐ trên thực tế vẫn gặp khó khăn do các biến chứng



này có thể tồn tại trên lâm sàng từ trước. Hầu hết các bằng chứng về mối liên quan giữa sự gia tăng nồng độ fibrinogen trong ĐTD type 2 với các biến chứng mạch máu của bệnh có được cho đến nay đều từ các nghiên cứu cắt ngang, điều này có thể phần nào làm giảm sức thuyết phục của các mối liên quan này.

Cơ chế chính xác để giải thích cho sự tham gia của tăng nồng độ fibrinogen máu vào sự hình thành và phát triển các biến chứng mạch máu của ĐTD còn chưa hoàn toàn được hiểu rõ. Fibrinogen có thể có vai trò quan trọng trong việc thúc đẩy sự hình thành mảng xơ vữa và huyết khối thông qua một số cơ chế. Trước tiên, fibrinogen gắn đặc hiệu với tiểu cầu hoạt hóa thông qua phân tử glycoprotein IIb/IIIa, từ đó gây ngưng tập tiểu cầu. Tăng nồng độ fibrinogen cũng làm tăng độ nhớt huyết tương và gây ngưng tập hồng cầu có đảo ngược [133]. Tăng fibrinogen máu cũng thúc đẩy sự tạo thành fibrin. Fibrin khi đó có thể kích thích sự tăng sinh tế bào, tham gia vào quá trình di trú tế bào, tham gia vào sự gắn chéo LDL và tích tụ lipid dẫn đến sự tạo thành lõi lipid của tổn thương xơ vữa [166]. Bên việc tham gia tạo thành mảng xơ vữa thông qua vai trò của fibrin, fibrinogen và các chất chuyển hóa của nó như các mảnh fibrinogen- $\gamma$  C-terminal có thể gây ra các rối loạn chức năng nội mạc và tăng tính thấm vi mạch thông qua nhiều cơ chế khác nhau [167].

#### 4.3.1.2. Yếu tố VII (FVII)

Nồng độ FVII được phát hiện tăng cao trong nhiều tình trạng bệnh lý khác nhau, đặc biệt là các bệnh lý có nguy cơ tăng đông như đái tháo đường, đề kháng insulin... Tăng nồng độ / hoạt tính FVII trong huyết tương được chứng minh là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với các bệnh lý tim mạch. Nghiên cứu Northwick Park Heart Study được thực hiện nhằm tìm hiểu mối liên quan giữa tăng nồng độ FVII trong huyết tương với nguy cơ bệnh mạch vành. Kết quả cho thấy, mỗi 25% tăng lên của nồng độ FVII trong huyết

tương có liên quan với 62% tăng lên của nguy cơ bệnh mạch vành trong vòng 5 năm [169]. Ở người bệnh ĐTĐ type 2, tăng nồng độ FVII cũng được tìm thấy có mối liên quan với sự gia tăng nguy cơ các biến chứng mạch máu của bệnh trong nhiều nghiên cứu, bao gồm cả các biến chứng vi mạch [60],[129],[157],[160] và biến chứng mạch máu lớn [168].

*Bảng 4.6. Một số nghiên cứu về liên quan giữa FVII với các BCMM của ĐTĐ*

<b>Tác giả</b>	<i>Năm</i>	<i>n</i>	<b>Liên quan giữa tăng nồng độ/ hoạt tính FVII với các BCMM của ĐTĐ</b>
Trịnh Thanh Hùng [12]	2003	110	↑ BC vi mạch (p < 0,01) ↑ BC tim (p < 0,05) ↑ BC thận (p < 0,05)
Đào Thị Dừa [13]	2004	106	↑ BC mạch máu lớn (p < 0,05)
Erem C [60]	2005	92	↑ Bệnh lý thận (p < 0,01)
ELTahir MM [129]	2015	40	↑ Bệnh lý võng mạc (p = 0,019)
El-Ghoroury EA [132]	2008	50	↑ Biến chứng mạch máu (p < 0,0001)
Hirano T [157]	1997	39	↑ Bệnh lý thận (p < 0,01)
Zheng N [160]	2015	182	↑ Biến chứng vi mạch (p < 0,01)
Altinbaş A [168]	1999	31	↑ Biến chứng mạch vành (p = 0,001)
Nghiên cứu này	2018	140	↑ Biến chứng mạch máu (p = 0,03) ↑ Biến chứng mạch lớn (p = 0,04)

Tương đồng với các kết quả trên, chúng tôi cũng tìm thấy mối liên quan giữa hoạt tính FVII ở người bệnh ĐTĐ type 2 với nguy cơ các biến chứng mạch máu của bệnh, theo đó, hoạt tính FVII > 120% liên quan có ý nghĩa thống kê với nguy cơ xuất hiện của ít nhất 1 biến chứng mạch máu (OR=2,71; p = 0,03) hoặc 1 BC mạch máu lớn (OR=2,45; p = 0,04) sau khi đã kiểm soát một số yếu tố nguy cơ đối với các BCMM của ĐTĐ về tuổi, giới, mức độ

kiểm soát đường huyết, thời gian mắc ĐTĐ, albumin niệu, rối loạn lipid máu và tăng huyết áp (bảng 3.31). Hoạt tính trung bình của FVII ở nhóm bệnh nhân có biến chứng vi mạch ( $p=0,0007$ ), biến chứng thận ( $p = 0,016$ ) hoặc biến chứng mạch máu nói chung ( $p = 0,0003$ ) đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có các biến chứng này (bảng 3.30). Bên cạnh đó, chúng tôi cũng nhận thấy khi hoạt tính FVII tăng đồng thời với nồng độ của fibrinogen hoặc vWF sẽ làm tăng rất rõ rệt nguy cơ các biến chứng vi mạch của ĐTĐ, đặc biệt là bệnh lý thận, so với nhóm chỉ có tăng nồng độ / hoạt tính của 1 yếu tố đơn độc hoặc các yếu tố đều ở mức bình thường (biểu đồ 3.2 và biểu đồ 3.3). Điều đó cho thấy mỗi tương tác cùng chiều của các yếu tố này trong việc tham gia phát triển các biến chứng mạch máu của ĐTĐ.

#### 4.3.1.3. Yếu tố VIII

Tăng nồng độ FVIII huyết tương trong cộng đồng chung được chứng minh có liên quan với nguy cơ huyết khối động mạch, đặc biệt là nhồi máu cơ tim và nhồi máu não [65]. Một số nghiên cứu cũng cho thấy mối liên quan giữa nồng độ / hoạt tính của yếu tố này với các biến chứng mạch máu ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 [12],[13],[82],[135]. Theo nghiên cứu của Soares A.L (2011), hoạt tính FVIII ở nhóm phụ nữ ĐTĐ type 2 có tổn thương mạch cảnh được phát hiện bằng siêu âm doppler là cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có thay đổi ở mạch cảnh ( $p=0,005$ ). Nhóm bệnh nhân có hoạt tính FVIII  $> 150\%$  có nguy cơ phát triển xơ vữa mạch cảnh cao hơn 4,5 lần so với nhóm có hoạt tính FVIII  $\leq 150\%$  (OR = 4,50; CI 1,33–15,28). Tăng hoạt tính FVIII cũng liên quan với tăng nguy cơ các biến chứng mạch máu lớn nói chung ở các bệnh nhân ĐTĐ type 2 (OR = 3,00) [82]. Tương đồng với các kết quả này, nghiên cứu của tác giả Đào Thị Dừa (2004) cũng tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa sự gia tăng hoạt tính FVIII với nguy cơ xuất hiện của hầu hết các BC mạch máu lớn ở người bệnh ĐTĐ type 2 [13]. Mỗi

liên quan giữa yếu tố VIII và nguy cơ các bệnh tim mạch còn được thể hiện qua những bằng chứng cho thấy, sự thiếu hụt bẩm sinh của yếu tố VIII ở các bệnh nhân haemophilia A có vai trò bảo vệ đối với các bệnh lý tim mạch, giúp giảm tỷ lệ mắc và tử vong do các bệnh lý này so với cộng đồng chung [82]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi không tìm thấy mối liên quan giữa hoạt tính FVIII và các biến chứng mạch máu lớn, nhưng phát hiện được mối liên quan thuận giữa hoạt tính yếu tố này với tỷ lệ mắc các biến chứng vi mạch ( $p = 0,017$ ) và bệnh lý thận của ĐTD ( $p = 0,002$ ) (bảng 3.32). Mối liên quan này vẫn tồn tại sau khi đã kiểm soát một số yếu tố nguy cơ đối với các BCMM của ĐTD về tuổi, giới, mức độ kiểm soát đường huyết, thời gian mắc ĐTD, rối loạn lipid máu và tăng huyết áp (bảng 3.33). Hầu hết các nghiên cứu về mối liên quan giữa FVIII với các biến chứng mạch máu của ĐTD type 2 được công bố cho đến nay đều tập trung vào các biến chứng mạch máu lớn, do đó, kết quả này của chúng tôi đã đóng góp những thông tin tương đối mới về mối liên quan của FVIII với các biến chứng vi mạch của bệnh.

Một số giả thuyết đã được đặt ra để giải thích cho mối liên quan giữa FVIII với nguy cơ huyết khối và tắc mạch. Chức năng chính của FVIII là hoạt hóa yếu tố X có chức năng như một đồng yếu tố cho yếu tố IX hoạt hóa trong sự có mặt của phospholipid và calcium. Tăng yếu tố VIII sẽ gây tăng tạo thành thrombin và điều này có thể góp phần vào sự phát triển của huyết khối. Theo Kamphuisen PW (2001), tăng hoạt tính FVIII > 100 - 150% dẫn đến tăng gấp 3 lần nguy cơ huyết khối so với nhóm có hoạt tính FVIII < 100%. Khi hoạt tính FVIII > 150%, nguy cơ này tăng lên gấp 6 lần. Mỗi 10% tăng lên của hoạt tính FVIII liên quan với 10% tăng lên của nguy cơ huyết khối [158]. Theo chiều ngược lại, tình trạng xơ vữa mạch máu cũng có thể có những ảnh hưởng đối với nồng độ FVIII trong huyết tương. Yếu tố VIII là một chất phản ứng pha cấp với nồng độ được phát hiện tăng lên trong các

phản ứng viêm do được kích thích sản xuất bởi các cytokine tiền viêm. Như vậy, phản ứng viêm mạn tính diễn ra trong tổn thương xơ vữa thành mạch cũng có thể là một yếu tố làm gia tăng nồng độ của FVIII.

#### 4.3.1.4. Yếu tố von Willebrand (vWF)

*Bảng 4.7. Một số nghiên cứu về liên quan giữa vWF với các BCMM của ĐTD*

Tác giả	Năm	n	Liên quan giữa tăng nồng độ / hoạt tính vWF với các BCMM của ĐTD
Verkleij CJ [84]	2010	207	↑ Bệnh lý mạch vành (p = 0,039)
Bolaman Z [131]	2007	132	↑ Bệnh lý võng mạc/ thần kinh (p < 0,001)
Rema M [163]	1995	62	↑ Mức độ của bệnh võng mạc (p < 0,001)
Altinbaş A [168]	1999	31	↑ Biến chứng mạch vành (p = 0,001)
El-Sersy TH [171]	2014	80	↑ Bệnh lý võng mạc (p < 0,01) ↑ Mức độ bệnh lý võng mạc (p < 0,001)
Chen J-W [172]	1995	542	↑ Bệnh lý thận (p < 0,001)
Saleem TH [173]	2009	96	↑ Bệnh lý thận (p = 0,003) ↑ Mức độ tổn thương thận (p = 0,0001)
Jager A [174]	2001	173	↑ Bệnh lý võng mạc (p < 0,01)
Ibrahim HA [175]	2004	30	↑ Bệnh lý thận (p < 0,05) ↑ Biến chứng mạch vành (p < 0,05)
Frankel DS [176]	2008	58	↑ Biến chứng mạch lớn (p = 0,02)
Nghiên cứu này	2018	160	↑ Biến chứng vi mạch (p = 0,001) ↑ BC mạch máu nói chung (p = 0,048)

Trong điều kiện sinh lý, vWF được sản xuất bởi các tế bào nội mạc mạch máu và đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế cầm máu. Trong tình trạng bệnh lý, vWF đóng vai trò như một dấu ấn sinh học quan trọng cho sự tổn thương và rối loạn chức năng nội mạc. Rối loạn chức năng nội mạc là một rối

loạn hệ thống thường gặp trong ĐTĐ type 2 và có thể dẫn đến nguy cơ xơ vữa cũng như các bệnh lý mạch máu. Với vai trò là một trong những yếu tố chỉ điểm cho tình trạng rối loạn chức năng mạch máu, vWF cũng được chứng minh có mối liên quan rõ rệt với các biến chứng mạch máu của ĐTĐ, bao gồm cả các biến chứng mạch máu lớn và các biến chứng vi mạch (bảng 4.7). Tăng nồng độ / hoạt tính vWF trong huyết tương làm tăng cả nguy cơ xuất hiện và mức độ nặng của các biến chứng mạch máu trong ĐTĐ [171],[173]. Những biện pháp can thiệp nhằm giảm các yếu tố nguy cơ tim mạch trong ĐTĐ như kiểm soát đường huyết, điều trị tăng huyết áp, cai thuốc lá, điều trị rối loạn mỡ máu... đều dẫn đến sự cải thiện nồng độ vWF trong huyết tương [60]. Một số nghiên cứu theo dõi dọc còn cho thấy, sự gia tăng nồng độ vWF có giá trị dự báo tốt đối với các tổn thương thận và thần kinh của ĐTĐ [135]. Điều này cho thấy các rối loạn chức năng hoặc tổn thương nội mạc trong ĐTĐ có thể xuất hiện trước các biến chứng vi mạch của bệnh và phần nào gợi ý mối quan hệ nhân quả giữa các yếu tố này. Đề kháng insulin, một đặc trưng của ĐTĐ type 2, được chứng minh là yếu tố có ảnh hưởng quan trọng đối với chức năng của nội mạc. Điều trị ĐTĐ với các tác nhân tăng nhạy cảm insulin (thiazolidinediones) cũng giúp cải thiện chức năng nội mạc [84]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng tìm thấy mối liên quan giữa tăng nồng độ vWF với tăng nguy cơ các biến chứng mạch máu của ĐTĐ, theo đó, nồng độ vWF > 140% làm tăng nguy cơ xuất hiện các biến chứng vi mạch (OR = 4,09; p = 0,04) và biến chứng mạch nói chung (OR = 2,78; p = 0,048) sau khi đã kiểm soát các yếu tố nguy cơ đối với BCM của ĐTĐ về tuổi, giới, mức độ kiểm soát đường huyết, thời gian mắc ĐTĐ, rối loạn lipid máu và tăng huyết áp (bảng 3.35).

Mối liên quan tương đối rõ rệt giữa nồng độ vWF với các biến chứng mạch máu của ĐTĐ được phát hiện trong các nghiên cứu trên đã phần nào

cho thấy vai trò quan trọng của các rối loạn chức năng và tổn thương ở nội mạc mạch máu đối với các biến chứng mạch máu của bệnh. Vị trí nội mạc bị tổn thương thường là điểm khởi phát cho quá trình ngưng tập tiểu cầu và hình thành huyết khối, dẫn đến viêm tắc mạch.

#### 4.3.2. Các yếu tố tham gia quá trình tiêu sợi huyết

##### 4.3.2.1. Yếu tố ức chế hoạt hóa plasminogen (PAI-1)

Bảng 4.8. Một số nghiên cứu về liên quan giữa PAI-1 với các BCMM của ĐTD

Tác giả	Năm	n	Liên quan giữa tăng nồng độ / hoạt tính PAI-1 với các BCMM của ĐTD
Đào Thị Dừa [13]	2004	106	↑ BC mạch máu lớn (p < 0,05)
Erem C [60]	2005	92	↑ BCMM (p < 0,05) ↑ Bệnh lý thận (p < 0,05) ↑ Bệnh lý võng mạc (p < 0,05) ↑ Biến chứng thần kinh (p < 0,001)
Brazionis L [90]	2008	147	↓ Bệnh lý võng mạc (p = 0,006) ↑ Bệnh mạch vành (p = 0,001)
Brazionis L [91]	2010	224	↑ Bệnh lý võng mạc (p = 0,001)
Madan R [137]	2010	60	↑ Biến chứng vi mạch (p = 0,04) ↑ Bệnh lý thận (p = 0,02)
Hirano T [157]	1997	39	↑ Bệnh lý thận (p < 0,01)
Azad N [158]	2014	858	↑ Bệnh võng mạc (p = 0,002)
Zheng N [160]	2015	182	↑ Biến chứng vi mạch (p = 0,03)
Nghiên cứu này	2018	143	↑ Biến chứng vi mạch (p = 0,03) ↑ Bệnh lý võng mạc (p = 0,006)

Sự xuất hiện của PAI-1 được phát hiện tăng lên cả ở trong huyết tương và các tổ chức của người bệnh ĐTD type 2 so với những người không mắc

bệnh [76]. Đây là một tác nhân ức chế tiêu sợi huyết mạnh và được cho là có vai trò thúc đẩy các bệnh lý mạch máu, đặc biệt ở người bệnh ĐTĐ. Khá nhiều nghiên cứu đã cho thấy nồng độ / hoạt tính PAI-1 trong huyết tương có mối liên quan rõ rệt với tần xuất các biến chứng mạch máu của ĐTĐ, đặc biệt là các biến chứng vi mạch (bảng 4.8). Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng nhận thấy, nồng độ PAI-1 huyết tương  $> 4$  IU/ml làm tăng nguy cơ mắc ít nhất 1 biến chứng vi mạch (OR = 3,15;  $p = 0,03$ ) hoặc bệnh lý võng mạc của ĐTĐ (OR = 6,41;  $p = 0,006$ ) sau khi đã kiểm soát một số yếu tố nguy cơ đối với các BCMM của ĐTĐ về tuổi, giới, mức độ kiểm soát đường huyết, thời gian mắc ĐTĐ, rối loạn lipid máu và tăng huyết áp (bảng 3.42).

Đái tháo đường là bệnh lý đặc trưng bởi sự thiếu ổn định của cân bằng động giữa các quá trình đông máu và tiêu sợi huyết, đây có thể là yếu tố khởi đầu cho sự hình thành các biến chứng vi mạch và biến chứng mạch máu lớn [7]. Một số kết quả thực nghiệm trên các mẫu động vật với biểu hiện huyết khối đã cho thấy, tình trạng giảm tiêu sợi huyết do tăng hoạt tính PAI-1 trong ĐTĐ là một trong những yếu tố chịu trách nhiệm cho sự phát triển các biến chứng mạch máu của bệnh [24]. Tương đồng với nhận định này, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng nhận thấy có sự gia tăng nồng độ PAI-1 ở cả nhóm bệnh nhân ĐTĐ có và không có biến chứng mạch máu so với nhóm chứng (bảng 3.22), điều đó cho thấy sự xuất hiện của PAI-1 có thể đã tăng lên trước khi các biến chứng mạch máu được hình thành. Một số kết quả nghiên cứu về di truyền học đã phân nào làm sáng tỏ mối liên quan giữa PAI-1 với các biến chứng mạch máu của ĐTĐ. Lopes và cộng sự đã tiến hành phân tích mối liên quan giữa tính đa hình gen và kiểu hình của PAI-1 với ĐTĐ và các biến chứng của nó ở  $>1000$  cá thể trong một quần thể người da trắng tại Pháp. Kết quả, các tác giả đã tìm thấy 5 biến thể SNP mà 2 trong số đó thúc đẩy các đa hình gen liên quan với nồng độ đường huyết lúc đói cao hơn ( $p = 0,006$  và  $p = 0,0004$ , tương ứng cho -765 4G/5G và -844 A>G) và nồng độ insulin lúc



đổi cao hơn ( $p = 0,05$  và  $p = 0,008$ , tương ứng cho -765 4G/5G và -844 A>G) [177]. Các kết quả này gợi ý rằng tính đa hình gen PAI-1 có thể tạo ra những kiểu hình đề kháng insulin mạnh hơn, qua đó, làm tăng nguy cơ các biến chứng mạch máu của bệnh.

Trong số các biến chứng mạch máu của ĐTD, PAI-1 được cho là có vai trò sinh bệnh học đặc biệt đối với tổn thương thận. Bệnh lý thận của ĐTD đặc trưng bởi sự tích tụ quá mức của các chất nền ngoại bào. Các nghiên cứu trên chuột thí nghiệm cho thấy, nồng độ đường huyết cao trong ĐTD và sự điều hòa ngược của TGF- $\beta$ 1 (transforming growth factor  $\beta$ 1 – yếu tố phát triển chuyển dạng  $\beta$ 1) làm tăng sự trình diện PAI-1 ở tổ chức thận, dẫn đến tăng tạo và tích tụ chất nền ngoại bào tại tổ chức thận do PAI-1 có vai trò quan trọng trong quá trình tăng sinh này. Nghiên cứu trên chuột PAI-1 $^{-/-}$  còn cho thấy, PAI-1 gây giảm giáng hóa chất nền ngoại bào tại thận bằng cách ức chế hoạt tính của plasmin và matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) [178]. Như vậy, tăng tổng hợp và giảm giáng hóa chất nền ngoại bào do tăng trình diện PAI-1 tại thận là yếu tố dẫn đến sự tích tụ các chất này và gây tổn thương thận. Trong nghiên cứu này, chúng tôi không tìm thấy mối liên quan giữa nồng độ PAI-1 trong huyết tương với tần xuất của tổn thương thận ĐTD, nguyên nhân có thể do sự hạn chế của cỡ mẫu.

#### 4.3.2.2. D-dimer

Tình trạng tăng đông và giảm tiêu sợi huyết trong ĐTD đã được khẳng định, tuy nhiên, sự thay đổi cũng như tầm quan trọng về lâm sàng của một số yếu tố tham gia vào các quá trình này, trong đó có D-dimer, vẫn chưa hoàn toàn được xác định. Một số nghiên cứu cắt ngang tìm thấy sự gia tăng nồng độ trung bình của D-dimer ở các bệnh nhân ĐTD có biến chứng mạch máu lớn như xơ vữa mạch cảnh [94], bệnh mạch vành [153],[161],[179]. Nghiên cứu của Nwose EU (2007) còn tìm thấy sự tăng dần có ý nghĩa thống kê của

nồng độ D-dimer theo mức độ của ĐTD, từ giai đoạn tiền ĐTD đến ĐTD và ĐTD có biến chứng mạch máu lớn [38].

*Bảng 4.9. Một số nghiên cứu về liên quan giữa D-dimer với các BCMM của ĐTD*

Tác giả	Năm	n	Liên quan giữa tăng nồng độ D-dimer với các BCMM của ĐTD
Nwose EU [38]	2007	250	↑ Biến chứng mạch lớn (p=0,0001)
Wakabayashi I [93]	2009	55	↑ Bệnh lý thận (p < 0,01)
Soares AL [94]	2010	64	↑ Xơ vữa mạch cảnh (p < 0,05)
Pan L [152]	2018	202	↑ Bệnh lý thận (p < 0,01)
Muhsin NA [153]	2014	60	↑ Bệnh mạch vành (p < 0,05)
Zheng N [160]	2015	182	↑ Biến chứng vi mạch (p = 0,02)
Xiong WX [161]	2015	344	↑ Bệnh mạch vành (p = 0,001)
Kanani D [179]	2017	60	↑ Bệnh lý thận (p < 0,0001) ↑ Bệnh mạch vành (p < 0,0001)
Nghiên cứu này	2018	165	↑ Biến chứng vi mạch (p = 0,02) ↑ Bệnh bệnh lý thận (p = 0,01)

Không chỉ liên quan với các biến chứng mạch lớn, một số tác giả còn phát hiện mối liên quan của D-dimer với các biến chứng vi mạch [160] và đặc biệt là biến chứng thận của ĐTD [93],[152],[179]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng nhận thấy nhóm bệnh nhân với nồng độ D-dimer > 2 µg/l FEU có nguy cơ mắc các BC vi mạch và BC thận cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có nồng độ D-dimer ≤ 2 µg/l FEU sau khi đã kiểm soát các yếu tố nguy cơ đối với các BCMM của ĐTD về tuổi, giới, tỷ lệ HbA1c, đường huyết lúc đói, thời gian mắc ĐTD, rối loạn lipid máu và tăng huyết áp, lần lượt với OR = 2,52 (p= 0,02) và OR = 2,89 (p = 0,01) (bảng 3.40). Những kết quả này gợi ý tình trạng tăng đông và huyết khối cũng có thể đóng góp một vai trò quan trọng trong cơ chế sinh bệnh học của các biến chứng vi mạch trong ĐTD type 2.

## **KẾT LUẬN**

Qua nghiên cứu 177 bệnh nhân đái tháo đường type 2 cao tuổi và nhóm chứng gồm 42 người không mắc đái tháo đường có tuổi và giới tính tương đồng, chúng tôi xin đưa ra một số kết luận sau:

### **1. Đặc điểm của tình trạng đông cầm máu ở người bệnh đái tháo đường type 2 cao tuổi.**

– Người bệnh đái tháo đường type 2 cao tuổi có các biểu hiện rối loạn đông cầm máu theo hướng tăng đông và giảm tiêu sợi huyết:

+ Rút ngắn thời gian hoạt hóa thromboplastin một phần (APTT) (bệnh/chứng) so với nhóm chứng không mắc bệnh.

+ Tăng nồng độ hoặc hoạt tính trong huyết tương của nhiều yếu tố đông máu so với nhóm chứng, bao gồm fibrinogen, yếu tố von Willebrand, yếu tố VII, yếu tố VIII và Yếu tố ức chế hoạt hóa plasminogen (PAI).

– Nồng độ / hoạt tính của một số yếu tố đông cầm máu trong huyết tương có tương quan thuận với tuổi của người bệnh, tỷ lệ HbA1c (yếu tố von Willebrand), nồng độ cholesterol và triglycerid máu (yếu tố VII và PAI-1); tương quan nghịch với nồng độ HDL-cholesterol (yếu tố von Willebrand)

### **2. Liên quan giữa các chỉ số đông cầm máu với một số biến chứng mạch máu của đái tháo đường**

Sự thay đổi của một số chỉ số đông cầm máu ở người bệnh đái tháo đường type 2 cao tuổi liên quan có ý nghĩa thống kê với sự xuất hiện các biến chứng mạch máu của đái tháo đường:

– Độ ngưng tập tiểu cầu với ADP tăng có ý nghĩa thống kê ở nhóm có tổn thương thận và bệnh lý động mạch chi dưới. Độ ngưng tập tiểu cầu với ristocetin tăng có ý nghĩa thống kê ở nhóm có bệnh lý võng mạc của đái tháo đường.

– Tăng nồng độ của Fibrinogen, yếu tố von Willebrand, D-dimer, PAI-1 và hoạt tính của các yếu tố VII, VIII trong huyết tương đều liên quan với tăng

nguy cơ các biến chứng mạch máu của đái tháo đường, đặc biệt là các biến chứng vi mạch.

– Tăng đồng thời nồng độ hoặc hoạt tính của các yếu tố VII, fibrinogen và von Willebrand có tác động cộng hưởng đối với nguy cơ xuất hiện các biến chứng vi mạch của đái tháo đường.

## KIẾN NGHỊ

Người bệnh đái tháo đường type 2 cao tuổi thường có biểu hiện tình trạng tăng đông và giảm tiêu sợi huyết, với sự thay đổi nồng độ hoặc hoạt tính của nhiều yếu tố đông máu như fibrinogen, von Willebrand, yếu tố VII, yếu tố VIII và PAI-1. Sự thay đổi này có liên quan rõ rệt với nguy cơ xuất hiện các biến chứng mạch máu của bệnh, đặc biệt là các biến chứng vi mạch. Do đó, cần xét nghiệm định kỳ nồng độ hoặc hoạt tính của các yếu tố đông máu ở người bệnh đái tháo đường type 2 cao tuổi để có thể phát hiện sớm tình trạng tăng đông và giảm tiêu sợi huyết, từ đó, cân nhắc các biện pháp điều trị dự phòng, đặc biệt khi có sự gia tăng đồng thời nồng độ của nhiều yếu tố đông máu.

**CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ**  
**LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU**

1. Trương Thị Như Ý (2016). Yếu tố von Willebrand ở bệnh nhân đái tháo đường type II cao tuổi và mối liên quan với một số biến chứng mạch máu. *Tạp chí Y học Việt Nam*, tháng 3 - số 2, tập 440, tr. 154 - 158.
2. Trương Thị Như Ý, Vũ Minh Phương, Phạm Thắng (2016). Nghiên cứu yếu tố ức chế hoạt hóa plasminogen (PAI-1) ở bệnh nhân đái tháo đường type II cao tuổi và mối liên quan với một số biến chứng mạch máu. *Tạp chí Y học Việt Nam*, tháng 9 - số đặc biệt, tập 446, tr. 432 - 437.
3. Trương Thị Như Ý, Vũ Minh Phương, Phạm Thắng (2018). Đặc điểm của fibrinogen ở người bệnh đái tháo đường type 2 cao tuổi và mối liên quan với một số biến chứng mạch máu. *Tạp chí Y dược Lâm sàng 108*, tập 13, số đặc biệt tháng 11, tr. 185-190.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **American Diabetes Association (2014).** Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 37 (Suppl.1), S81-S90.
2. **International Diabetes Federation (2017).** IDF Diabetes Atlas 8th edition, 68-81.
3. **Bộ Y tế (2017).** Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị đái tháo đường týp 2. *Ban hành kèm theo Quyết định số 3319/QĐ-BYT ngày 19 tháng 7 năm 2017 của Bộ trưởng Bộ Y tế.*
4. **Nguyễn Thị Kim Thủy (2011).** Biến chứng mạch máu lớn ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2. *Tạp chí Y học thực hành* 777 (8), 39-42.
5. **Phạm Thắng, Đoàn Quốc Hưng (2007).** Biến chứng mạch máu ở bệnh nhân đái tháo đường. *Bệnh mạch máu ngoại vi*, nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 159-163.
6. **Cung Thị Tý, Lê Huy Liệu, Vũ Bích Nga (2000).** Bước đầu thăm dò tình trạng đông máu ở bệnh nhân đái tháo đường. *Kỷ yếu toàn văn công trình NCKH: Nội tiết và chuyển hóa*, 392-396.
7. **Alzahrani S.H, Ajjan R.A (2010).** Coagulation and fibrinolysis in diabetes. *Diabetes & Vascular Disease Research* 7(4), 260–273.
8. **Aird W. C. (2015).** Endothelium and haemostasis. *Hämostaseologie* 35, 11–16.
9. **Hamilton SJ, Watts GF (2013).** Endothelial Dysfunction in Diabetes: Pathogenesis, Significance, and Treatment. *Rev Diabet Stud* 10(2-3), 133–156.
10. **Nguyễn Thị Nữ (2005).** Nghiên cứu ngưng tập tiểu cầu và một số yếu tố đông máu ở bệnh nhân tăng huyết áp có rối loạn Lipid máu. *Luận án tiến sỹ y học*, Trường Đại học Y Hà Nội.

11. **Favaloro EJ, Franchini M, Lippi G (2014).** Aging hemostasis: changes to laboratory markers of hemostasis as we age - a narrative review. *Semin Thromb Hemost.* 40(6), 621-33.
12. **Trịnh Thanh Hùng (2003).** Nghiên cứu một số chỉ số cầm máu và tế bào máu ngoại vi ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2, 2003. *Luận án tiến sỹ y học*, Học viện Quân Y.
13. **Đào Thị Dừa (2004).** Nghiên cứu rối loạn chức năng đông máu ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2, 2004. *Luận án tiến sỹ y học*, Đại học Huế.
14. **Stirban A, Gawlowski T, Roden M (2014).** Vascular effects of advanced glycation endproducts: Clinical effects and molecular mechanisms. *Molecular Metabolism* 3(2), 94–108.
15. **Weiler H, Isermann BH (2003).** Thrombomodulin. *J Thromb Haemost* 1(7), 1515-24.
16. **Aslan B, Eren N, Cigerli B, et al (2005).** Evaluation of Plasma Protein C Antigen, Protein C Activity and Thrombomodulin Levels in Type 2 Diabetic Patients. *Turk J Med Sci* 35, 305-310.
17. **Nguyễn Anh Trí (2008).** Đông máu - ứng dụng trong lâm sàng. Tái bản lần 2, nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 7-82.
18. **Rautou P.E, Vion A.C, Amabile N et al (2011).** Microparticles, Vascular Function, and Atherothrombosis. *Circulation Research* 109, 593-606.
19. **Meigs JB, O'donnell CJ, Tofler GH, et al (2006).** Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2, 55(2), 530-7.
20. **Soares AL, Sousa MO, Fernandes AM, Carvalho MG (2010).** Hemostatic changes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Rev Bras Hematol Hemoter* 32(6), 482-488.



21. **Kubisz P, Stančiaková L, Staško J (2015).** Endothelial and platelet markers in diabetes mellitus type 2. *World J Diabetes* 15, 6(3), 423-31.
22. **Keating FK, Sobel BE, Schneider DJ (2003).** Effects of increased concentrations of glucose on platelet reactivity in healthy subjects and in patients with and without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 92(11), 1362-5.
23. **P. Ferroni, S. Basili, A. Falco, G. Davì (2004).** Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemostasis* 2 (8), 1282–1291.
24. **Grant PJ (2007).** Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med* 262(2), 157-72.
25. **Soma P, Swanepoel AC, Bester J, Pretorius E (2017).** Tissue factor levels in type 2 diabetes mellitus. *Inflamm. Res.* 66, 365-368.
26. **El-Hagracy RS, Kamal GM, Sabry IM, et al (2010).** Tissue Factor, Tissue Factor Pathway Inhibitor and Factor VII Activity in Cardiovascular Complicated Type 2 Diabetes Mellitus. *Oman Med J.* 25(3), 173–178.
27. **Karatela RA, Sainani GS (2009).** Interrelationship between coagulation factor VII and obesity in diabetes mellitus (type 2). *Diabetes Res Clin Pract.* 84(3), e41-4.
28. **Undas A, Brummel-Ziedins KE, Mann KG (2005).** Statins and blood coagulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25(2), 287-94.
29. **Lillicrap D (2008).** Extending half-life in coagulation factors: where do we stand? *Thromb Res* 122 Suppl 4, S2-8.
30. **Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM, Tofler GH, et al (2000).** Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study. *JAMA* 283, 221–228.
31. **Corrado E, Rizzo M, Coppola G, Fattouch K, et al (2010).** An update on the role of markers of inflammation in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 17, 1–11.

32. **Dhawale S, Jayant S, Gupta AK (2016).** Serum fibrinogen level in type 2 diabetes mellitus patients. *Int J Adv Med.* 3(1), 83-87.
33. **Gupta P, Bhambani P, Narang S (2016).** Study of plasma fibrinogen level and its relation to glycemic control in type-2 diabetes mellitus patients attending diabetes clinic at a tertiary care teaching hospital in Madhya Pradesh, India. *Int J Res Med Sci.* 4(9), 3748-3754.
34. **Pieters M, Covic N, van der Westhuizen FH, et al (2008).** Glycaemic control improves fibrin network characteristics in type 2 diabetes – A purified fibrinogen model. *Thromb Haemost* 99, 691–700.
35. **Undas A, I Wiek, Stêpień E, et al (2008).** Hyperglycemia Is Associated With Enhanced Thrombin Formation, Platelet Activation, and Fibrin Clot Resistance to Lysis in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Diabetes Care* 31(8), 1590–1595.
36. **Cung Thị Tý (2006).** Cơ chế đông-cầm máu và các xét nghiệm thăm dò. Bài giảng Huyết học - Truyền máu sau đại học, Trường Đại Học Y Hà Nội, NXB Y học, Hà Nội 2006, 247 - 254.
37. **Schneider DJ, Sobel BE (2012).** PAI-1 and Diabetes: A Journey From the Bench to the Bedside. *Diabetes Care* 35(10), 1961-1967.
38. **Nwose EU, Richards RS, Jelinek HF, Kerr PG (2007).** D-dimer identifies stages in the progression of diabetes mellitus from family history of diabetes to cardiovascular complications. *Pathology* 39(2), 252-7.
39. **K. Hess (2015).** Coagulation and clot structure in diabetes mellitus. *Hamostaseologie* 35(1), 25-33.
40. **Dunn EJ, Ariens RA and Grant PJ (2005).** The influence of type 2 diabetes on fibrin structure and function. *Diabetologia* 48, 1198–1206.
41. **Vermylen J, Hoylaerts M.F (2008).** Blood coagulation and aging. *Blood Disorders in the Elderly*, Cambridge University Press, New York, 406-419.

42. **Mari D, Coppola R, Provenzano R (2008).** Hemostasis factors and aging. *Experimental Gerontology* 43, 66–7.
43. **Coppola R, Mari D, Lattuada A, Franceschi C (2003).** von Willebrand factor in Italian centenarians. *Haematologica* 88, 39–43.
44. **Tracy RP (2002).** Hemostatic and inflammatory markers as risk factors for coronary disease in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 11, 93–100.
45. **Lowe GD, Rumley A, Woodward M, et al (1997).** Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: the Third Glasgow MONICA Survey. I. Illustrative reference ranges by age, sex and hormone use. *Br J Haematol* 97, 775–84.
46. **Ofori FA, Craven S, Dewar L, et al (1996).** Age-related changes in factor VII proteolysis in vivo. *Br J Haematol* 94, 407–12.
47. **Sagripanti A, Carpi A (1998).** Natural anticoagulants, aging, and thromboembolism. *Experim Gerontol* 33, 891–6.
48. **Bauer KA, Weiss LM, Sparrow D, Vokonas PS, Rosenberg RD (1987).** Aging-associated changes in indices of thrombin generation and protein C activations in humans. Normative Aging Study. *J Clin Invest* 80, 1527–34
49. **Mari D, Mannucci PM, Coppola R, et al (1995).** Hypercoagulability in centenarians: the paradox of successful aging. *Blood* 85, 3144–9.
50. **Yamamoto K, Takeshita K, Kojima T (2005).** Aging and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) regulation: implication in the pathogenesis of thrombotic disorders in the elderly. *Cardiovascular Research* 66, 276– 285.
51. **Knight C.J, Panesar M, Wright C et al (1997).** Altered Platelet Function Detected by Flow Cytometry Effects of Coronary Artery Disease and Age. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 17, 2044-2053.
52. **Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L, et al (2001).** Agerelated reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension* 38, 274–9.

53. **Engbers MJ, Vlieg A.H, Rosendaal HR (2010).** Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8, 2105–2112.
54. **Silverstein RL, Bauer KA, CushmanM, et al (2007).** Venous thrombosis in the elderly: more questions than answers. *Blood* 110 (9), 3097-3101.
55. **Goldhaber SZ (2010).** Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Journal of the American College of Cardiology* 56, 1, 1-7.
56. **Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I (2011).** Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus* 9,120-38.
57. **King R, Ajjan R (2016).** Hypoglycaemia, thrombosis and vascular events in diabetes. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 14(10), 1099-101.
58. **Gogitidze Joy N, Hedrington MS, Briscoe VJ, Tate DB, Ertl AC, Davis SN (2010).** Effects of acute hypoglycemia on inflammatory and pro-atherothrombotic biomarkers in individuals with type 1 diabetes and healthy individuals. *Diabetes Care* 33(7), 1529-35.
59. **Gajos G, Konieczynska M, Zalewski J, Undas A (2015).** Low fasting glucose is associated with enhanced thrombin generation and unfavorable fibrin clot properties in type 2 diabetic patients with high cardiovascular risk. *Cardiovasc Diabetol.* 1, 14, 44.
60. **Erem C, Hacıhasanoğlu A, Çelik S et al (2005).** Coagulation and Fibrinolysis Parameters in Type 2 Diabetic Patients with and without Diabetic Vascular Complications. *Med Princ Pract* 14, 22–30.
61. **Aras R, Sowers JR, Arora R (2005).** The proinflammatory and hypercoagulable state of diabetes mellitus. *Rev Cardiovasc Med* 6(2), 84-97.
62. **Yamada T, Sato A, Nishimori T, Mitsuhashi T, Terao A, Sagai H, et al (2000).** Importance of hypercoagulability over hyperglycemia for vascular complication in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 49(1), 23-31.

63. **Kannell WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB (1987).** Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 258, 1183–6.
64. **Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I (2011).** Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus* 9(2), 120-38.
65. **Tracy RP, Arnold AM, Ettinger W, Fried L, Meilahn E, Savage P (1999).** The relationship of fibrinogen and factors VII and VIII to incident cardiovascular disease and death in the elderly: results from the cardiovascular health study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 19(7), 1776-83.
66. **Guardado-Mendoza R, Jimenez-Ceja L, Pacheco-Carrasco MF, et al (2009).** Fibrinogen is associated with silent myocardial ischaemia in type 2 diabetes mellitus. *Acta Cardiol* 64, 523–530.
67. **Mohan G, Kaur R, Aggarwal A, Singh P (2017).** To study levels of serum fibrinogen in type 2 diabetes mellitus and its association with diabetic microvascular complications. *Int J Adv Med.* 4(1), 10-14.
68. **Le DS, Miles R, Savage PJ, Cornell E, et al (2008).** The association of plasma fibrinogen concentration with diabetic microvascular complications in young adults with early-onset of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 82, 317–323.
69. **Aslam M, Chandrasekhara P. (2016).** Correlation of Fibrinogen and HsCRP with Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Health Sciences & Research* 6, 5, 25-32.
70. **Gros A, Ollivier V, Ho-Tin-Noé B (2015).** Platelets in inflammation: regulation of leukocyte activities and vascular repair. *Front Immunol.* 6, 5, 678.
71. **Gremmel T, Kopp CW, Seidinger D, Koppensteiner R, Steiner S, Panzer S (2013).** Impact of diabetes on platelet activation in different manifestations of atherosclerosis. *Swiss Med Wkly.* 143, w13800.
72. **McDonagh PF, Hokama IY, Gale SC, et al (2003).** Chronic expression of platelet adhesion proteins is associated with severe ischemic heart disease in

type 2 diabetic patients: Chronic platelet activation in diabetic heart patients. *J Diabetes Complications* 17(5), 269-278.

73. **Dubey I, Gaur BS, Singh R (2017).** A study to find correlation of platelet indices with HbA1c in diabetic patients with absence/presence of vascular complications. *Int J Res Med Sci.* 5(3), 1042-1047.
74. **Buch A, Kaur S, Nair R, Jain A (2017).** Platelet volume indices as predictive biomarkers for diabetic complications in Type 2 diabetic patients. *Journal of Laboratory Physicians* 9(2), 84-88.
75. **Jindal S, Gupta S, Gupta R, Kakkar A, Singh HV, Gupta K, Singh S (2011).** Platelet indices in diabetes mellitus: indicators of diabetic microvascular complications. *Hematology* 16(2), 86-9.
76. **Domingueti CP, Dusse LM, Carvalho Md (2016).** Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *J Diabetes Complications* 30(4), 738-45.
77. **Fang YH, Zhang JP, Zhou SX, et al (2005).** Relationship between serum vWF and PAF in type 2 diabetic patients and diabetic nephropathy. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 25(6), 729-31.
78. **Stehouwer .D., Gall M.A., Twisk J.W., KnudsenE., et al (2002).** Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low- grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, andindepent - dently associated with risk of death. *Diabetes* 51, 1157–1165.
79. **Standl E., Balletshofer B., Dahl B., Weichenhain B., et al (1996).** Predictors of 10-year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM: the Munich General Practitioner Project. *Diabetologia* 39, 1540–1545.
80. **Taniguchi S., Hashiguchi T., Ono T., Takenouchi K., et al (2010).** Association between reduced ADAMTS13 and diabetic nephropathy. *Thrombosis Research* 125, 310–316.

81. **Rurali E., Noris M., Chianca A., Donadelli R., et al (2013).** BENEDICT Study Group. ADAMTS13 predicts renal and cardiovascular events in type2 diabetic patients and response to therapy. *Diabetes* 62, 3599–3609.
82. **Soares A.L., Kazmi R.S., Borges M.A., Rosário P.W., et al (2011).** Elevated plasma factor VIII and von Willebrand factor in women with type 2 diabetes: inflammatory reaction, endothelial perturbation or else? *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 22, 600–605.
83. **Skeppholm M., Kallner A., Kalani M., Jörneskog G., et al (2009).** ADAMTS13 and von Willebrand factor concentrations in patients with diabetes mellitus. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 20, 619–626.
84. **Verkleij C.J., Bruijn R.D., Meesters E.W., Gerdes V.E., et al (2010).** The hemostatic system in patients with type2 diabetes with and without cardiovascular disease. *Clinical and Applied Thrombosis / Hemostasis* 17, E57–E63.
85. **Zareba W., Pancio G., Moss A.J., Kalaria V.G., Marder V.J., et al (2001).** Increased level of von Willebrand factor is significantly and independently associated with diabetes in post-infarction patients. THROMBO Investigators. *Thrombosis and Haemostasis* 86, 791–799.
86. **Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW (2000).** Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 49(12), 2201-7.
87. **Laakso M (2010).** Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes From Population to Man to Mechanisms. *Diabetes Care* 33(2), 442–449.
88. **Astrup A.S., Tarnow L., Pietraszek L., Schalkwijk C.G., et al (2008).** Markers of endothelial dysfunction and inflammation in type 1 diabetic patients with or without diabetic nephropathy followed for 10 years: associations with mortality and decline of glomerular filtration rate. *Diabetes Care* 31, 1170–1176.

89. **Kamgar M, Nobakhthaghighi N, Shamshirsaz AA, et al (2006).** Impaired fibrinolytic activity in type II diabetes: correlation with urinary albumin excretion and progression of renal disease. *Kidney Int.* 69(10), 1899-1903.
90. **Brazionis L, Rowley K, Jenkins A, Itsiopoulos C, O'Dea K. (2008).** Plasminogen activator inhibitor-1 activity in type 2 diabetes: a different relationship with coronary heart disease and diabetic retinopathy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 28(4), 786-91.
91. **Brazionis L, Yau J, Rowley K et al (2010).** Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) activity and retinal vascular calibre in type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 87, 192 – 199.
92. **Domingueti CP, Fóscolo RB, Dusse LMS, et al (2018).** Association of different biomarkers of renal function with D-dimer levels in patients with type 1 diabetes mellitus (renal biomarkers and D-dimer in diabetes). *Arch Endocrinol Metab.* 62(1), 27-33
93. **Wakabayashi I, Masuda H (2009).** Association of D-dimer with microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Thrombolysis.* 27(1), 29-35.
94. **Soares AL, Rosário PW, Borges MA, Sousa MO, et al (2010).** PAI-1 and D-dimer in type 2 diabetic women with asymptomatic macrovascular disease assessed by carotid Doppler. *Clin Appl Thromb Hemost.* 16(2), 204-8.
95. **Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction (2012).** Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal* 33, 2551–2567.
96. **Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, et al (2013).** 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 34, 2949–3003.



97. **Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, et al (2013).** An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 44(7), 2064 - 89.
98. **Tendera M, Aboyans V, Bartelink M, et al (2011).** ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 32, 2851–2906.
99. **American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel.** Preferred Practice Pattern® Guidelines. Diabetic Retinopathy. San Francisco. CA: American Academy of Ophthalmology: 2014.
100. **World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group (2003).** 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (IHS) statement on the management of hypertension. *J Hypertens* 21, 1983-1992.
101. **European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees (2011).** ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 32(14), 1769-818.
102. **Huang ES, Laiteerapong N, Liu JY, et al (2014).** Rates of complications and mortality in older patients with diabetes mellitus: the diabetes and aging study. *JAMA Intern Med*. 174(2), 251-8.
103. **Tracey ML, McHugh SM, Fitzgerald AP, et al (2016).** Risk Factors for Macro- and Microvascular Complications among Older Adults with

Diagnosed Type 2 Diabetes: Findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing. *J Diabetes Res*, 5975903

104. **Nanayakkara N, Ranasinha S, Gadowski A (2018).** Age, age at diagnosis and diabetes duration are all associated with vascular complications in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 32(3), 279-290.
105. **Cheema S, Maisonneuve P, Zirie M, Jayyousi A, et al (2018).** Risk Factors for Microvascular Complications of Diabetes in a High-Risk Middle East Population. *J Diabetes Res*. 2018, 8964027.
106. **Wolde HF, Atsedeweyen A, Jember A, Awoke T, et al (2018).** Predictors of vascular complications among type 2 diabetes mellitus patients at University of Gondar Referral Hospital: a retrospective follow-up study. *BMC Endocr Disord*. 18(1), 52.
107. **Kosiborod M, Gomes MB, Nicolucci A, Pocock S, et al (2018).** Vascular complications in patients with type 2 diabetes: prevalence and associated factors in 38 countries (the DISCOVER study program). *Cardiovasc Diabetol*. 17(1), 150.
108. **Nguyễn Trung Anh, Vũ Thị Thanh Huyền, Vũ Xuân Nghĩa (2015).** Đặc điểm điều trị insulin ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 cao tuổi điều trị ngoại trú. *Tạp chí Y - Dược học Quân sự* 4, 113-119.
109. **Wang Y, Qin M-Z, Liu Q, et al (2010).** Clinical Analysis of Elderly Patients with Elderly-onset Type 2 Diabetes Mellitus in China: Assessment of Appropriate Therapy. *The Journal of International Medical Research* 38, 1134 – 1141.
110. **Yu X, Song S, Yang F, et al (2015).** Clinical features of diabetes retinopathy in elderly patients with type 2 diabetes in Northern Chinese. *Nigerian Journal of Clinical Practice* 18, 2, 183-188.
111. **Edo AE, Umuerrri EM, Akemokwe FM, Ordiah W (2014).** Clinical and biochemical characteristics of type 2 diabetes mellitus in the elderly persons

seen at a tertiary hospital in Benin City. *Nigerian Journal of Cardiology* 11, 2, 104 – 107.

112. **Djrolo F, Gninkoun J, Alassani A (2015).** Diabetes in the Elderly Adults: Characteristics in Black African Diabetic Patients in Cotonou – Benin. *Madridge J Dia.* 1(1), 1-4.
113. **Bethel MA, Sloan FA, Belsky D, et al (2007).** Longitudinal Incidence and Prevalence of Adverse Outcomes of Diabetes Mellitus in Elderly Patients. *Arch Intern Med* 167, 921-927.
114. **Rosso D, Campagna S, Di Stefano F, et al (1998).** Prevalence of diabetes mellitus in a sample of the elderly population of the city of Catania. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 27, 223–235.
115. **Lin W, Chen C, Guan H, et al (2016).** Hospitalization of elderly diabetic patients: characteristics, reasons for admission, and gender differences. *BMC Geriatrics* 16,160.
116. **Edo AE, Edo GO, Ohenhen OA, Ekhaton NP, Ordiah WC (2015).** Age at diagnosis and duration of type 2 diabetes seen in Benin City, Nigeria. *African Journal of Diabetes Medicine* 23, 1, 18-19.
117. **Lee B, Kim S, Choi D, Cho E (2016).** Comparison of Age of Onset and Frequency of Diabetic Complications in the Very Elderly Patients with Type 2. *Diabetes. Endocrinol Metab* 31, 416-423.
118. **Gupta R, Bhawani R, Thakur S, Mokta JK, Mahajan A (2017).** Vascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus among Elderly: Study at a Tertiary Health Care Centre in the Sub-Himalayan Region. *Journal of The Indian Academy of Geriatrics* 13 (2), 83-89.
119. **Mbamukonka PK, Agasa SB, Tonen-Wolyec S, Mukonkole JPM, et al (2017).** Type 2 diabetes mellitus among the elderly in Goma, Democratic Republic of the Congo: prevalence, clinical features and complications. *Afr. J. Health Issues.* 1(1), 5.

120. **Lê Đình Thanh, Nguyễn Hòa Hiệp, Hoàng Trung Vinh (2014).** Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số biến chứng ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 trên 60 tuổi chẩn đoán lần đầu. *Y Học TP. Hồ Chí Minh* Tập 18, Số 3, 108-113.
121. **Nguyễn Thị Thu Hương, Vũ Thị Thanh Huyền (2015).** Một số yếu tố liên quan đến rối loạn chuyển hóa lipid ở bệnh nhân cao tuổi đái tháo đường týp 2. *Tạp chí Nghiên cứu Y học* 94 (2), 72-79.
122. **Phạm Thị Hồng Hoa (2010).** Nghiên cứu kết quả kiểm soát một số chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng, biến chứng ở bệnh nhân đái tháo đường Typ 2 được quản lý điều trị ngoại trú, 2010. *Luận án tiến sỹ y học*, Học viện Quân Y.
123. **Lê Đình Tuân, Nguyễn Thị Hồ Lan (2017).** Khảo sát đặc điểm biến chứng thận ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 điều trị ngoại trú tại bệnh viện nội tiết trung ương. *Tạp chí Y - Dược học Quân sự* 6, 55-62.
124. **Mai Văn Điển, Chu Thị Thanh Phương (2012).** Tỷ lệ biến chứng mạch máu ở bệnh nhân đái tháo đường týp II mới phát hiện tại Bệnh viện Nhân dân 115. *Tạp chí Y - Dược học Quân sự* 7, 76-82.
125. **Lê Xuân Trường, Lâm Thùy Như, Chung Bá Huy (2015).** Khảo sát biến chứng thận sớm bằng microalbumin niệu trên bệnh nhân đái tháo đường týp 2 điều trị ngoại trú tại bệnh viện đa khoa Thanh Vũ Medic Bạc Liêu. *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh* 19 (phụ bản 1), 127-133.
126. **Zhao Y, Zhang J, Zhang J, Wu J (2011).** Diabetes Mellitus Is Associated with Shortened Activated Partial Thromboplastin Time and Increased Fibrinogen Values. *PLoS ONE* 6(1), e16470.
127. **Ankalayya B, Sodhi HS, Modala S, Baghel M (2016).** A Comparative Study of Coagulation Time in Type 2 Diabetes Mellitus and Healthy

Individuals. *International Journal of Contemporary Medical Research* 3 (11), 77.83

128. **Karim F, Akter QS, Jahan S, et al (2015).** Coagulation Impairment in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Bangladesh Soc Physiol.* 10(1), 26-29.
129. **ELTahir MM, Abdelgadir EA, Abdalla SE, Salman AA, et al (2015).** Coagulation State in Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetic Sudanese Patients. *Pyrex Journal of Clinical Pathology and Forensic Medicine* 1 (2), 017-024.
130. **Ephraim RKD, Awuku YA, Adu P, et al (2017).** High risk of coagulopathy among Type-2 Diabetes Mellitus clients at a municipal hospital in Ghana. *Ghana Med J* 2017; 51(3): 101-107.
131. **Bolaman Z, Kok F, Kadikoylu G, et al (2007).** The Changes of Coagulation Parameters and Microvascular Complications in Diabetes Mellitus. *The Endocrinologist* 17, 196–199.
132. **El-Ghoroury EA, El-Din HG, Abdel-Kader M, Ragab S (2008).** Study of factor VII, tissue factor pathway inhibitor and monocyte tissue factor in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 19, 7–13.
133. **Bembde AS (2012).** A study of plasma fibrinogen level in type-2 diabetes mellitus and its relation to glycemic control. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 28(2), 105-8.
134. **Boden G, Vaidyula VR, Homko C, Cheung P, Rao AK (2007).** Circulating tissue factor procoagulant activity and thrombin generation in patients with type 2 diabetes: effects of insulin and glucose. *J Clin Endocrinol Metab.* 92(11), 4352-8.
135. **Babić N, Dervišević A, Huskić J, Musić M (2011).** Coagulation factor VIII activity in diabetic patients. *Med Glas Ljek komore Zenicko-dobojskog kantona* 8(1), 134-139.

136. **Mard-Soltani M, Dayer MR, Ataie G, et al (2011).** Coagulation Factors Evaluation in NIDDM Patients. *American Journal of Biochemistry and Molecular Biology* 1, 244-254.
137. **Madan R, B Gupta, Saluja S, et al (2010).** Coagulation Profile in Diabetes and its Association with Diabetic Microvascular Complications. *JAPI* 58, 481-484.
138. **Kim HK, Kim JE, Park SH, et al (2014).** High coagulation factor levels and low protein C levels contribute to enhanced thrombin generation in patients with diabetes who do not have macrovascular complications. *Journal of Diabetes and Its Complications* 28, 365–369.
139. **Zareba W, Pancio G, Moss AJ, et al (2001).** Increased Level of von Willebrand Factor Is Significantly and Independently Associated with Diabetes in Postinfarction Patients. *Thromb Haemost* 86, 791–9.
140. **Barazzoni R, Zanetti M, Davanzo G, et al (2000).** Increased fibrinogen production in type 2 diabetic patients without detectable vascular complications: correlation with plasma glucagon concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 85(9), 3121-5.
141. **Tessari P, Kiwanuka E, Million R, et al (2006).** Albumin and fibrinogen synthesis and insulin effect in type 2 diabetic patients with normoalbuminuria. *Diabetes Care* 29(2), 323-8.
142. **Tessari P, Iori E, Vettore M, et al (1997).** Evidence for acute stimulation of fibrinogen production by glucagon in humans. *Diabetes* 48, 1368 –1371.
143. **D'Elia JA, Weinrauch LA, Gleason RE, et al (2001).** Fibrinogen and factor VII levels improve with glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus who have microvascular complications. *Arch Intern Med* 161(1), 98-101.

144. **Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, et al (1988).** Blood glucose may condition factor VII levels in diabetic and normal subjects. *Diabetologia*. 31(12), 889-91.
145. **Mansfield MW, Heywood DM, Grant PJ (1996).** Circulating Levels of Factor VII, Fibrinogen, and von Willebrand Factor and Features of Insulin Resistance in First-Degree Relatives of Patients With NIDDM. *Circulation* 94, 2171-2176
146. **Dayer MR, Mard-Soltani M, Dayer MS, Alavi SM (2014).** Causality relationships between coagulation factors in type 2 diabetes mellitus: path analysis approach. *Med J Islam Repub Iran*. 13, 28, 59.
147. **Vaidyula VR, Rao AK, Mozzoli M, et al (2006).** Effects of hyperglycemia and hyperinsulinemia on circulating tissue factor procoagulant activity and platelet CD40 ligand. *Diabetes* 55(1), 202-8.
148. **Leurs PB, Stolk RP, Hamulyak K, et al (2002).** Tissue factor pathway inhibitor and other endothelium-dependent hemostatic factors in elderly individuals with normal or impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25(8), 1340-5.
149. **Kohler HP (2002).** Insulin resistance syndrome: interaction with coagulation and fibrinolysis. *Swiss Med Wkly*. 132(19-20), 241-52.
150. **Chen SF, Xia ZL, Han JJ, et al (2013).** Increased active von Willebrand factor during disease development in the aging diabetic patient population. *Age* 35, 171–177.
151. **Aso Y, Fujiwara Y, Tayama K, et al (2000).** Relationship between soluble thrombomodulin in plasma and coagulation or fibrinolysis in type 2 diabetes. *Clin Chim Acta* 301(1-2), 135-45.
152. **Pan L, Ye Y, Wo M, Bao D, Zhu F, et al (2018).** Clinical Significance of Hemostatic Parameters in the Prediction for Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy. *Dis Markers*. 5214376.

153. **Muhsin NA, Al-Mudallal SS (2014).** Evaluation of plasma fibrinogen, D-dimer and C-reactive protein as predictive parameters for coronary heart diseases in type 2 diabetic patients. *Mustansiriya Medical Journal* 13, 2, 12-17.
154. **Aso Y, Matsumoto S, Fujiwara Y, et al (2002).** Impaired Fibrinolytic Compensation for Hypercoagulability in Obese Patients With Type 2 Diabetes: Association With Increased Plasminogen Activator Inhibitor-1. *Metabolism* 51, 4, 471-476.
155. **Altunbaş H, Karayalçın U, Balcı MK, Ündar L (1999).** The Effect of Glycaemic Control on Fibrinolytic Parameters in Diabetic Patients with or without Background Retinopathy. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 1, 1-4
156. **Al-Hamodi Z, Ismail IS, Saif-Ali R, et al (2011).** Association of plasminogen activator inhibitor-1 and tissue plasminogen activator with type 2 diabetes and metabolic syndrome in Malaysian subjects. *Cardiovascular Diabetology* 10, 23
157. **Hirano T, Kashiwazaki K, Moritomo Y, et al (1997).** Albuminuria is directly associated with increased plasma PAI-1 and factor VII levels in NIDDM patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 36(1), 11-8.
158. **Azad N, Agrawal L, Emanuele NV, et al (2014).** Association of PAI-1 and Fibrinogen With Diabetic Retinopathy in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetes Care* 37, 501–506.
159. **Gupta RK, Dhawale S (2015).** Association between Serum Fibrinogen Level in Type-2 Diabetes Mellitus Patient with or without. Microvascular Complication. *International Journal of Applied Research* 1(9), 555-561.
160. **Zheng N, Shi X, Chen X, Lv W (2015).** Associations Between Inflammatory Markers, Hemostatic Markers, and Microvascular Complications in 182 Chinese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Lab Med* 46(3), 214-20.



161. **Xiong WX, Shen Y, Dai DP, Lu L, Zhang Q, et al (2015).** Clinical utility of the ratio between circulating fibrinogen and fibrin (ogen) degradation products for evaluating coronary artery disease in type 2 diabetic patients. *Chin Med J (Engl)*. 128(6), 727-32.
162. **Kumbhalkar SD, Daware MA (2018).** Estimation of Plasma Fibrinogen in Type II Diabetes Mellitus and It's Correlation with Glycemic Control and Urine Albumin Excretion Rate. *Vidarbha Journal of Internal Medicine* 24, 12-17.
163. **Rema M, Mohan V., Snehalatha C (1995).** Role of Coagulation Factors in Diabetic Retinopathy. *INT. J. DIAB. DEV. COUNTRIES* 15, 14-16.
164. **Rufaida A. Mohamed, AbdElkarim A. Abdrabo, Abdel Rahim M. Muddathir (2013).** The association between microalbuminuria and plasma fibrinogen levels in Type 2 diabetic sudanese patients. *American Journal of Research Communication* 1(10), 69-75.
165. **Võ Xuân Sang, Trương Quang Bình (2010).** Liên quan giữa microalbumin niệu và bệnh động mạch vành ở bệnh nhân đái tháo đường. *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh* 15 (phụ bản 1), 6-9.
166. **Badimon L, Vilahur G (2014).** Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med*. 276(6), 618-32.
167. **Guo M, Daines D, Tang J, et al (2009).** Fibrinogen-gamma C-terminal fragments induce endothelial barrier dysfunction and microvascular leak via integrin-mediated and RhoA-dependent mechanism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 29(3), 394-400.
168. **Altınbaş A, Doğan A, Ozgüner F, Koşar A, Kirazlı S (1999).** Activity of factor VIIa and von Willebrand factor in non-insulin-dependent diabetic subjects with coronary artery disease. *J Int Med Res*. 27(4), 185-90.
169. **Ten Cate H, Meade T (2014).** The Northwick Park Heart Study: evidence from the laboratory. *J Thromb Haemost*. 12(5), 587-92.

170. **Kamphuisen PW, Eikenboom CJ, Bertina RM (2001).** Elevated factor VIII levels and the risk of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21, 731-73.
171. **El-Sersy TH (2014).** Evaluation of Von Willebrand factor as an early detector of diabetic retinopathy. *Journal of Egyptian Ophthalmological Society* 107, 209–213.
172. **Chen J-W, Gall M-A, Deckert M, Jensen JS, Parving H-H (1995).** Increased serum concentration of von Willebrand factor in non-insulin dependent diabetic patients with and without diabetic nephropathy. *BMJ* 311, 1405-6
173. **Saleem TH, Nafadee HA, Orebi AM, et al (2009).** Predictors for Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetic Patients: Study of Von Willebrand Factor (vWF) Plasma Level and Microalbuminuria. *Med. J. Cairo Univ.* 77, 1, 691-696.
174. **Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, et al (2001).** Prognostic implications of retinopathy and a high plasma von Willebrand factor concentration in type 2 diabetic subjects with microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* (3), 529-36.
175. **Ibrahim HA, El-Meligi AA, Abdel-Hamid M, Elhendy A (2004).** Relations between von Willebrand factor, markers of oxidative stress and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Monit.* 10(3), CR85-9.
176. **Frankel DS, Meigs JB, Massaro JM, et al (2008).** Von Willebrand factor, type 2 diabetes mellitus, and risk of cardiovascular disease: the framingham offspring study. *Circulation.* 118(24), 2533-9.
177. **Lopes C, Dina C, Durand E, Froguel P (2003).** PAI-1 polymorphisms modulate phenotypes associated with the metabolic syndrome in obese and diabetic Caucasian population. *Diabetologia* 46, 1284-1290.

178. **Nicholas SB, Aguiniga E, Ren Y, et al (2005).** Plasminogen activator inhibitor-1 deficiency retards diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 67(4), 1297-307.
179. **Kanani D, Kiranchauhan V, Haridas N (2017).** Association Of D-dimer In Type 2 Diabetes Mellitus. *Int. J. Adv. Res.* 5(2), 2139-2145.

**PHỤ LỤC 1**  
**MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU**

**MÃ NGHIÊN CỨU:**

**BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU**

**Họ và tên:**

**Tuổi:**

**Giới tính:**    Nam               Nữ

**Nghề nghiệp:**

**Địa chỉ:**

**Người liên lạc:**

**Số điện thoại:**

**Ngày tham gia nghiên cứu:**

**Phân nhóm:** ĐÁI THÁO ĐƯỜNG               CHỨNG

**Đối tượng điều trị:**

**NGOẠI TRÚ**     Mã hồ sơ:

**NỘI TRÚ**            Khoa điều trị                              Mã hồ sơ:

**Ngày vào:**                              Ngày ra:                              Số giường:

**Lý do vào viện:**



# CẬN LÂM SÀNG

## 1. Xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu và nước tiểu

Xét nghiệm	KQ	Tăng	Giảm	Xét nghiệm	KQ	Tăng	Giảm
Hồng cầu (T/ L)				CHO TP ( $\mu\text{mol/L}$ )			
Hemoglobin (g/L)				TRI ( $\mu\text{mol/L}$ )			
Bạch cầu (G/L)				HDL-c ( $\mu\text{mol/L}$ )			
Tiểu cầu (G/ L)				LDL-c ( $\mu\text{mol/L}$ )			
Glucose (mmol/L)				Alb máu (g/L)			
Ure (mmol/L)				HbA1c (%)			
Creatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )				Albumin/creatinin niệu			
AST (IU/L)				MAU			
ALT (IU/L)							

## 2. Thăm dò chức năng

- Chụp XQ phổi
- Siêu âm doppler mạch
- Soi đáy mắt:
- Siêu âm tim:
- Điện tâm đồ:
- Thăm dò khác:

### 3. Xét nghiệm đông cầm máu

Xét nghiệm	KQ	Tăng	Giảm	Xét nghiệm	KQ	Tăng	Giảm
PT (s)				Protein C (%)			
APTT (s)				Protein S (%)			
TT				vWF (%)			
NTTC với ADP (%)				AT III (%)			
NTTC với Rist (%)				D-dimer ( $\mu\text{g/l}$ )			
Fibrinogen				PAI-1 (IU/ml)			
FVII (%)				Plasminogen			
FVIII (%)							

### MỘT SỐ BIẾN CHỨNG MẠCH MÁU

Biến chứng	Có	Không
<b><i>BCMM lớn</i></b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mạch vành	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mạch não	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mạch cảnh	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Động mạch ngoại vi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b><i>vi mạch</i></b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bệnh lý thận	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bệnh lý võng mạc	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b><i>BCMM</i></b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>