

## CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ADP	Adenosine diphosphate
AT III	Antithrombin III
BC	biến chứng
BCMM	Biến chứng mạch máu
APTT	thời gian thromboplastin từng phân hoạt hóa
ĐTĐ	Đái tháo đường
FVII	Factor VII (Yếu tố VII)
FVIII	Factor VIII (Yếu tố VIII)
NTTC	ngưng tập tiểu cầu
PAI-1	Yếu tố Ức chế Hoạt hóa Plasminogen-1
PrC	Protein C
PrS	Protein S
PT	Prothrombin time (thời gian prothrombin)
TT	tổn thương
vWF	von Willebrand Factor (yếu tố von Willebrand)

## MỞ ĐẦU

### 1. Tính cấp thiết của đề tài

Đái tháo đường (ĐTĐ) là một nhóm bệnh rối loạn chuyển hóa glucid đặc trưng bởi tình trạng tăng đường máu mạn tính gây ra do giảm tiết insulin, đề kháng insulin hoặc kết hợp cả hai. Đái tháo đường hiện đang được coi là một vấn đề sức khỏe toàn cầu với tổng số người mắc trên thế giới lên tới 425 triệu người vào năm 2015 và dự báo đến năm 2045 sẽ là 629 triệu người. Việt Nam hiện có khoảng 3,3 triệu người mắc bệnh ĐTĐ, trong đó, tỷ lệ mắc bệnh ở người cao tuổi đang có xu hướng gia tăng.

Đái tháo đường có thể gây ra nhiều biến chứng nguy hiểm, trong đó, các biến chứng mạch máu là những nguyên nhân hàng đầu gây tàn phế và tử vong. Cơ chế gây ra các biến chứng này khá phức tạp với sự phối hợp của nhiều yếu tố, trong đó có các rối loạn đông cầm máu và tiêu sợi huyết. Xu hướng tăng đông và giảm tiêu sợi huyết xảy ra khá

phổ biến ở người bệnh ĐTĐ với biểu hiện tăng nồng độ và hoạt tính của nhiều yếu tố đông cầm máu như fibrinogen, yếu tố VII, VIII, XI, XII, kallikrein, von Willebrand (vWF) cùng với các yếu tố có vai trò quan trọng trong cơ chế tiêu sợi huyết như t-PA và PAI... hoặc giảm nồng độ và hoạt tính của các chất kháng đông tự nhiên như PrC, PrS, AT-III... Bên cạnh đó, người bệnh ĐTĐ cũng thường có tăng hoạt tính tiểu cầu và rối loạn chức năng điều hòa đông máu tại chỗ của các tế bào nội mạc mạch máu, làm tăng nguy cơ huyết khối.

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 tăng đông và giảm tiêu sợi huyết. Trong những năm gần đây, ở trong nước đã có một số nghiên cứu về tình trạng đông máu ở người bệnh ĐTĐ được công bố, 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 này, 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.*

## **2. Những đóng góp mới của đề tài**

Công trình nghiên cứu đã đánh giá được một cách tương đối toàn diện đặc điểm của các yếu tố tham gia vào nhiều giai đoạn khác nhau của quá trình đông cầm máu ở người bệnh ĐTĐ type 2 cao tuổi, bao

gồm số lượng và độ ngưng tập tiểu cầu, yếu tố thành mạch (yếu tố von Willebrand), các yếu tố đông máu huyết tương (fibrinogen, yếu tố VII, VIII), các chất kháng đông tự nhiên (antithrombin III, protein C, protein S) và các yếu tố tham gia vào quá trình tiêu sợi huyết (PAI-1, D-dimer, plasminogen). Kết quả của nghiên cứu đã cho thấy xu hướng tăng đông và giảm tiêu sợi huyết rõ rệt ở nhóm đối tượng này với sự gia tăng nồng độ/ hoạt tính của các yếu tố von Willebrand, VII, VIII, fibrinogen và PAI-1 so với nhóm chứng.

Nghiên cứu cũng đã đi sâu tìm hiểu và phân tích mối liên quan giữa tình trạng đông cầm máu với một số biến chứng mạch máu thường gặp ở các bệnh nhân đái tháo đường type 2 cao tuổi. Theo đó, sự gia tăng nồng độ hoặc hoạt tính của các yếu tố đông máu như fibrinogen, von Willebrand, yếu tố VII, VIII, PAI-1 đều làm tăng nguy cơ xuất hiện các biến chứng mạch máu ở người bệnh đái tháo đường type 2 cao tuổi, đặc biệt là biến chứng thận và các biến chứng vi mạch nói chung.

### **3. Bố cục của luận án**

Luận án gồm 132 trang, gồm: Đặt vấn đề (2 trang), tổng quan tài liệu (35 trang), đối tượng và phương pháp nghiên cứu (22 trang), kết quả nghiên cứu (34 trang), bàn luận (36 trang), kết luận (2 trang) và kiến nghị (1 trang). Toàn bộ luận án có 55 bảng, 7 hình, sơ đồ và biểu đồ. Số tài liệu tham khảo là 167, gồm 17 tiếng Việt và 150 tiếng Anh.

## Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1. Vài nét về bệnh ĐTD ở người cao tuổi

**1.1.1. Chẩn đoán:** Áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTD tương tự ở người trẻ tuổi, nhưng nghiệm pháp dung nạp glucose được cho là có giá trị chẩn đoán tốt hơn xét nghiệm đường máu lúc đói.

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

**1.1.3. Biến chứng:** Gồm nhóm BC cấp tính (hôn mê do tăng áp lực thẩm thấu, hạ đường huyết...) và BC mạn tính như BCMM, bệnh lí bàn chân... Các BCMM gồm các BC vi mạch (bệnh lý thận, bệnh võng mạc) và BC mạch máu lớn (nhồi máu cơ tim, nhồi máu não...).

### 1.2. Sự thay đổi tình trạng đông cầm máu ở người bệnh ĐTD

**1.2.1. Rối loạn chức năng tế bào nội mạc mạch máu:** tình trạng tăng đường máu trực tiếp tấn công và làm tổn thương các tế bào nội mạc, 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.

**1.2.2. Sự thay đổi của tiểu cầu:** tình trạng rối loạn chức năng nội mạc mạch máu có thể gây hoạt hóa tiểu cầu tại chỗ, đặc trưng bởi sự tăng kết dính và ngưng tập tiểu cầu. Tác dụng thẩm thấu của tăng đường máu cũng làm tăng ngưng tập và phóng thích hạt của tiểu cầu.

**1.2.3. Sự thay đổi các yếu tố đông cầm máu:** có thay đổi của hầu hết các yếu tố tham gia vào hoạt động đông cầm máu ở bệnh nhân ĐTD theo hướng gây tăng đông và giảm tiêu sợi huyết.

**1.2.4. Sự thay đổi của các chất kháng đông tự nhiên:** tình trạng tăng đường huyết làm giảm hoạt tính sinh học của antithrombin, tăng nồng độ kháng nguyên và hoạt tính của protein C.

**1.2.5. Rối loạn quá trình tiêu sợi huyết:** Tăng gắn đường vào các phân tử plasminogen ở bệnh nhân ĐTD có thể làm giảm chuyển đổi thành

plasmin, giảm hoạt tính của plasmin khi được tạo thành. Tăng đường máu cũng kích thích sự tổng hợp PAI-1, làm kéo dài sự tồn tại của cục máu đông và tạo ra huyết khối.

**1.2.6. Sự thay đổi cấu trúc cục máu đông:** cục máu đông ở người bệnh ĐTĐ bị giảm khả năng thấm do có cấu trúc đậm đặc hơn, kích thước lỗ nhỏ hơn, các sợi dày hơn và nhiều điểm nhánh hơn so với nhóm chứng.

### **1.3. Liên quan giữa các chỉ số đông cầm máu với các biến chứng mạch máu ở người bệnh ĐTĐ**

Rối loạn của quá trình đông cầm máu có thể kết hợp với các yếu tố nguy cơ liên quan đến chuyển hóa như tình trạng đề kháng insulin và tăng đường huyết làm tăng nguy cơ của các biến chứng tim mạch trong ĐTĐ type 2. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy 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 mạch máu của ĐTĐ. Một số nghiên cứu còn cho thấy, mối liên quan giữa các rối loạn về đông cầm máu và tiêu sợi huyết với sự xuất hiện các biến chứng mạch máu của ĐTĐ type 2 là rõ rệt hơn so với các biến số lâm sàng khác, bao gồm cả mức độ tăng đường máu. Mối liên quan giữa các rối loạn về đông cầm máu và tiêu sợi huyết với các biến chứng tim mạch trong ĐTĐ type 2 là đặc biệt rõ rệt trong sự xuất hiện của các yếu tố nguy cơ khác như kiểm soát đường máu kém, rối loạn mỡ máu và béo phì.

## **Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP**

### **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). Tiêu chuẩn HbA1C không lựa chọn do ở Việt Nam chưa thống nhất về tiêu chí này.

– **Tiêu chuẩn loại trừ:** người bệnh từ chối tham gia nghiên cứu, đang có nhiễm trùng, xuất huyết do mọi nguyên nhân, đang mắc ung thư, sau phẫu thuật, béo phì hoặc thừa cân, nghiện thuốc lá  $\geq 20$  bao năm, bất động kéo dài, suy gan, suy thận nặng, đang dùng các thuốc chống đông và thuốc ức chế ngưng tập tiểu cầu, mắc phối hợp các bệnh lý huyết học có ảnh hưởng đến đông cầm máu, có bệnh lý mạch máu trước khi ĐTĐ được chẩn đoán.

**2.1.2. Nhóm chứng:** gồm 42 người được lựa chọn ngẫu nhiên đến khám sức khỏe hoặc điều trị tâm lý tại khoa Tâm thần của bệnh viện Lão khoa Trung ương có độ tuổi và phân bố giới tính tương đồng với nhóm bệnh nhân ĐTĐ và thỏa mãn các tiêu chuẩn: không mắc bệnh ĐTĐ và rối loạn dung nạp đường huyết, không mắc các bệnh lý đông cầm máu, không có các yếu tố nguy cơ gây rối loạn đông cầm máu.

## **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. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu:**

– 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:

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

+  $\alpha = 0,05$  (mức ý nghĩa thống kê tương ứng với KTC 95%).

+  $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$  với  $\alpha = 0,05$ .

+  $p$  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).

+  $q = 1 - p = 0,1315$

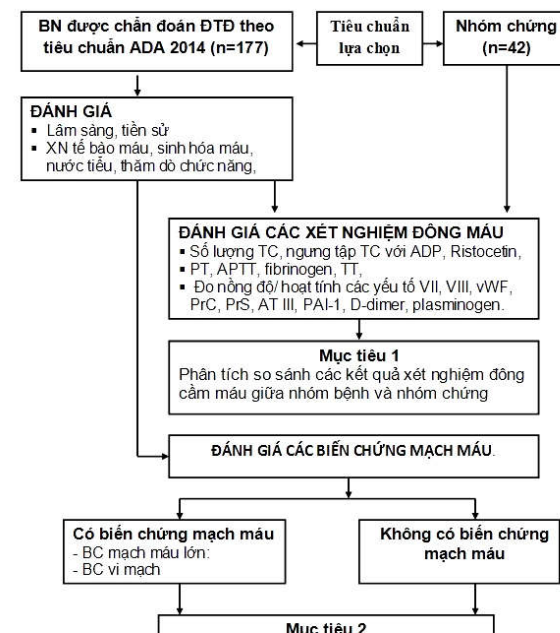
+  $d = 0,05$  (độ chính xác tuyệt đối mong muốn).

+ Tính được  $n = 175,4$ . Cỡ mẫu nghiên cứu thực tế là 177.

– 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.

### 2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu

Được thực hiện theo các bước trong hình 2.1.



**Hình 2.1. Các bước tiến hành nghiên cứu**

**2.2.4. Địa điểm tiến hành các xét nghiệm**

- **Các thăm dò CLS thông thường** được thực hiện và đánh giá kết quả tại các khoa phòng tương ứng của BV Lão khoa Trung ương.
- **Các xét nghiệm đông cầm máu**
  - + Xét nghiệm đếm số lượng tiểu cầu trong máu, định lượng fibrinogen, tỷ lệ prothrombin, APTT được thực hiện tại khoa Xét nghiệm Bệnh viện Lão khoa Trung ương.
  - + Xét nghiệm đo hoạt tính yếu tố VII, VIII, PrC, PrS, AT III, định lượng vWF, D-dimer, PAI-1 và plasminogen, đo 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).

**2.2.5. Xử lý số liệu:** Các số liệu nghiên cứu được xử lý bằng phần mềm toán thống kê MEDCALC 14.0.

**2.2.6. Đạo đức của nghiên cứu:** Nghiên cứu được tiến hành tại các cơ sở y tế có uy tín với sự đồng ý của lãnh đạo các đơn vị. Đây là nghiên cứu mô tả, không có can thiệp. 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.

### Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

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

*Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi và giới*

Nhóm tuổi	Nhóm ĐTD n=177)		Nhóm chứng (n=42)		p
	n	%	n	%	
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	
Tuổi trung bình	73,57 ± 8,48		74,17 ± 10,16		0,69
Tỷ lệ nữ/nam	2,11		1,63		0,59

Tuổi trung bình của các bệnh nhân ĐTD là 73,57 ± 8,48, không khác biệt so với nhóm chứng (p=0,69). Tỷ lệ phân bố ở các nhóm tuổi cũng cũng như phân bố giới tính đều không có sự khác biệt giữa 2 nhóm, lần lượt với p=0,42 và p=0,59.

*Bảng 3.2. Thời gian mắc bệnh 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>	177	100	<b>7,56 ± 5,96</b>

Phần lớn người bệnh có thời gian mắc bệnh ≤ 10 năm (75,71%).  
Thời gian mắc trung bình là 7,56 ± 5,96 (năm).

*Bảng 3.3. Tuổi phát hiện ĐTD*

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>

Phần lớn người bệnh phát hiện ĐTD ở độ tuổi > 60 (75,71%).  
Tuổi phát hiện bệnh trung bình là 66,94 ± 9,98.

*Bảng 3.4. Một số thông số CLS thông thường*

Thông số	Nhóm ĐTD (n=177)	Nhóm chứng (n=42)	p
Hồng cầu ( $\times 10^{12}/l$ )	4,5 ± 0,66	4,52 ± 0,48	0,56
Huyết sắc tố (g/l)	126,14 ± 16,48	128,11 ± 13,64	0,41
Bạch cầu ( $\times 10^9/l$ )	8,68 ± 2,81	7,79 ± 1,71	0,11
Cholesterol (mmol/l)	4,79 ± 1,24	4,78 ± 0,93	0,94
Triglycerid (mmol/l)	2,44 ± 2,47	1,87 ± 1,08	0,14
HDL-C (mmol/l)	1 ± 0,29	1,16 ± 0,29	<b>0,001</b>
LDL-C (mmol/l)	2,71 ± 0,91	2,76 ± 0,74	0,77
Đường máu (mmol/l)	11,76 ± 6,92	5,26 ± 0,47	<b>&lt; 0,001</b>

HbA1c (%)	8,48 ± 2,35	5,52 ± 0,16	< 0,001
Kiểm soát tốt đường huyết (%)	42,37%		
Creatinin máu (μmol/l)	88,39 ± 47,81	70,22 ± 13,22	0,0033
AST (IU/l)	28,14 ± 16,88	25,48 ± 9,29	0,84
ALT (IU/l)	30,72 ± 21,75	25,38 ± 12,67	0,36

Nồng độ HDL-C ở nhóm ĐTD thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (p=0,001). Ngược lại, nồng độ glucose lúc đói, HbA1c và creatinin máu trung bình ở nhóm ĐTD đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng.

*Bảng 3.5. Tỷ lệ một số biến chứng mạch máu của ĐTD*

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

Tỷ lệ người bệnh ĐTD có các BCMM lớn là 44,07%, gặp nhiều nhất là bệnh mạch não (36,16%). Tỷ lệ người bệnh có BC vi mạch là 37,29%, gặp nhiều nhất là TT thận (30,51%). Tỷ lệ người bệnh có ít nhất 1 BCMM là 66,1%.

### 3.2. Đặc điểm đông cầm máu ở người bệnh ĐTD type 2 cao tuổi

*Bảng 3.6. Một số thông số đánh giá tiểu cầu*

Thông số	Nhóm ĐTD	Nhóm chứng	p
Số lượng TC ( $\times 10^9/l$ )	249,33 $\pm$ 82,13	237,31 $\pm$ 57,29	0,54
NTTC với ADP (%)	48,2 $\pm$ 24,06	54,14 $\pm$ 20,09	0,15
NTTC với Ristocetin (%)	63,51 $\pm$ 21,84	60,18 $\pm$ 21,97	0,4

Số lượng và độ ngưng tập tiểu cầu với ADP và ristocetin trung bình ở nhóm ĐTD đều không có sự khác biệt so với nhóm chứng.

*Bảng 3.7. Một số xét nghiệm thời gian đông máu*

Chỉ số	Nhóm ĐTD	Nhóm chứng	p
PT (%)	102,68 $\pm$ 19,59	107,71 $\pm$ 14,52	0,12
APTr (Bệnh/ Chứng)	0,94 $\pm$ 0,13	0,99 $\pm$ 0,15	0,04
TTr (Bệnh/ Chứng)	1,09 $\pm$ 0,11	1,32 $\pm$ 0,09	0,17

APTr trung bình ở nhóm bệnh nhân ĐTD thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng với p = 0,04.

*Bảng 3.8. Nồng độ / hoạt tính của một số yếu tố đông máu*

Yếu tố đông máu	Nhóm ĐTD	Nhóm chứng	p
<b>Fibrinogen (g/l)</b>	n = 177	n = 42	
> 4	58,76%	40,48%	0,049
$\bar{X} \pm SD$	4,54 $\pm$ 1,46	3,98 $\pm$ 1,03	0,019
<b>Yếu tố VII (%)</b>	n = 140	n = 38	
> 120	35,71%	15,79%	0,03
$\bar{X} \pm SD$	113,22 $\pm$ 23,47	102,98 $\pm$ 21,24	0,016
<b>Yếu tố VIII (%)</b>	n = 154	n = 42	
> 270	32,46%	9,52%	0,006
$\bar{X} \pm SD$	225,74 $\pm$ 91,48	188,43 $\pm$ 78,48	0,017

<b>vWF (%)</b>	n =160	n = 41	
> 140	85%	53,66%	<0,0001
$\bar{X} \pm SD$	243,23 ± 98,23	207,01 ± 116,4	0,044
<b>Antithrombin III (%)</b>	n = 154	n = 42	
< 75	16,23%	19,05%	0,84
$\bar{X} \pm SD$	93,54 ± 19,6	88,93 ± 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 ± 31,03	104,59 ± 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 ± 19,82	82,41 ± 21,96	0,59

Nồng độ trung bình của fibrinogen ( $p = 0,019$ ) và vWF ( $p = 0,044$ ) cũng như hoạt tính trung bình của FVII ( $p=0,016$ ), FVIII ( $p = 0,017$ ) ở nhóm ĐTD đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Tỷ lệ tăng nồng độ fibrinogen > 4g/l, vWF > 140%, hoạt tính FVII > 20% và FVIII > 270% ở nhóm ĐTD cũng đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ( $p < 0,05$ ).

*Bảng 3.9. Nồng độ/ hoạt tính một số yếu tố đánh giá tiêu sợi huyết*

Chỉ số	Nhóm ĐTD	Nhóm chứng	p
D-dimer ( $\mu\text{g/l FEU}$ )	1,64 ± 1,98	1,49 ± 2,04	0,66
PAI-1 (IU/ml)	n=146	n=36	
> 4	15,75%	0%	0,023
$\bar{X} \pm SD$	2,01 ± 2,21	0,93 ± 1,05	0,006
Plasminogen (%)	96,29 ± 17,88	92,73 ± 20,07	0,4

Nồng độ PAI-1 trung bình và tỷ lệ tăng PAI-1 > 4 IU/ml ở nhóm

ĐTĐ đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng, lần lượt với  $p=0,023$  và  $p = 0,006$ .

### 3.3. Liên quan giữa các chỉ số đông cầm máu với một số BCMM của ĐTĐ

Bảng 3.10. Liên quan giữa độ ngưng tập TC với các BCMM của ĐTĐ

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

Độ ngưng tập TC với ADP tăng có ý nghĩa thống kê ở nhóm có TT thận ( $p=0,009$ ). Độ ngưng tập TC với ristocetin tăng ở nhóm có

bệnh lý võng mạc ( $p=0,035$ ).

*Bảng 3.11. Liên quan giữa nồng độ fibrinogen với các BCMM của ĐTĐ*

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
Bệnh mạch 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 ĐM chi dưới	4,81%	1,37%	3,64	0,24	6,05 ± 1,55	4,49 ± 1,44	<b>0,01</b>
<b>BC 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 võng mạc	9,62%	10,96%	0,86	0,77	4,81 ± 1,64	4,51 ± 1,44	0,63

Nồng độ fibrinogen tăng > 4g/l liên quan với nguy cơ xuất hiện  $\geq 1$  BC vi mạch (OR = 2,34;  $p = 0,01$ ) và bệnh thận ĐTĐ (OR = 3;  $p = 0,003$ ). Nồng độ trung bình của fibrinogen tăng cao ở nhóm có bệnh lý động mạch chi dưới ( $p = 0,01$ );  $\geq 1$  BC vi mạch ( $p=0,002$ ) và bệnh lý thận ĐTĐ ( $p=0,002$ ).

*Bảng 3.12. Liên quan giữa hoạt tính FVII với các BCMM của ĐTĐ*

Biến chứng	Hoạt tính FVII ( $\bar{X} \pm SD$ )		
	Có BCMM	Không BCMM	p
<b>BCMM lớn</b>	117,6 ± 19,76	110,2 ± 25,38	0,59
Bệnh mạch não	117,3 ± 21,13	111,2 ± 24,39	0,15
Bệnh mạch cảnh	114,9 ± 17,61	113,1 ± 23,99	0,79
Bệnh ĐM chi dưới	104,6 ± 9,97	113,35 ± 23,6	0,6
<b>BC vi mạch</b>	120,06 ± 15,9	109,42 ± 26,1	<b>0,0007</b>
Bệnh lý thận	120,6 ± 16,07	110,2 ± 25,38	<b>0,016</b>
Bệnh lý võng mạc	121,65 ± 14,7	112,28 ± 24,11	0,16

<b>BCMM</b>	118,18 ± 18,4	105,06 ± 28,3	<b>0,0003</b>
-------------	---------------	---------------	---------------

Hoạt tính FVII trung bình tăng có ý nghĩa thống kê ở nhóm có BC thận (p=0,016) hoặc có ≥ 1 BC vi mạch (p=0,0007) hoặc ≥ 1 BCMM do ĐTD (p=0,0003).

*Bảng 3.13. Liên quan giữa hoạt tính FVIII với các BCMM của ĐTD*

<b>Biểu chứng</b>	<b>Hoạt tính FVIII (%)</b>			
	<b>&gt; 180%</b> <i>(n = 102)</i>	<b>≤ 180%</b> <i>(n = 52)</i>	<b>OR</b>	<b>p</b>
<b>BCMM lớn</b>	42,16%	57,69%	0,53	0,07
Bệnh mạch não	36,27%	48,08%	0,61	0,16
Bệnh mạch cảnh	10,78%	11,54 %	0,93	0,89
Bệnh ĐM chi dưới	0%	3,8%	0,11	0,14
<b>BC vi mạch</b>	45, 1%	25%	<b>2,46</b>	<b>0,017</b>
Bệnh lý thận	37,25%	19,23%	<b>2,49</b>	<b>0,002</b>
Bệnh lý võng mạc	10,78%	9,62%	1,14	0,82

Hoạt tính FVIII > 180% liên quan với tăng nguy cơ xuất hiện ≥ 1 BC vi mạch và BC thận, lần lượt với OR = 2,46; p=0,017 và OR = 2,49; p = 0,002.

*Bảng 3.14. Liên quan giữa nồng độ vWF với các BCMM của ĐTD*

<b>Biểu chứng</b>	<b>Nồng độ vWF (%)</b>							
	<b>&gt; 140%</b> <i>(n = 136)</i>	<b>≤ 140%</b> <i>(n = 24)</i>	<b>OR</b>	<b>p</b>	<b>&gt; 210%</b> <i>(n = 88)</i>	<b>≤ 210%</b> <i>(n = 76)</i>	<b>OR</b>	<b>p</b>
<b>BCMM lớn</b>	44,85%	29,17%	1,98	0,16	47,7%	35,5%	1,65	0,11
Bệnh mạch 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 ĐM chi dưới	3,68%	4,17%	0,92	0,94	3,41%	3,95%	0,86	0,85
<b>BC 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 võng mạc	9,56%	8,33%	1,16	0,85	9,09%	9,21%	0,99	0,98
<b>BCMM</b>	68,38%	41,67%	<b>3,03</b>	<b>0,014</b>	70,45%	59,21%	1,64	0,13

Nồng độ vWF>140% liên quan với tăng nguy cơ của  $\geq 1$  BC vi mạch ( $p=0,015$ ) hoặc 1 BCMM của ĐTD ( $p=0,014$ ).

*Bảng 3.15. Liên quan giữa hoạt tính protein C với các BCMM của ĐTD*

Biến chứng	Protein C (%)		OR	KTC 95%	p
	< 70 (n = 15)	$\geq 70$ (n=140)			
<b>BCMM lớn</b>	46,67%	48,57%	0,93	0,32 – 2,69	0,89
Bệnh mạch 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 ĐM chi dưới	6,67%	2,14%	3,26	0,32 – 33,49	0,32
<b>BC 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 võng mạc	26,67%	8,57%	<b>3,88</b>	<b>1,07 – 14,04</b>	<b>0,04</b>

Hoạt tính protein C huyết tương giảm < 70% liên quan với tăng nguy cơ bệnh lý võng mạc của ĐTD (OR = 3,88;  $p = 0,04$ ).

*Bảng 3.16. Liên quan giữa nồng độ D-dimer với các BCMM của ĐTD*

Biến chứng	D-dimer ( $\mu\text{g/l FEU}$ )		OR	KTC 95%	p
	> 2 (n = 37)	$\leq 2$ (n = 128)			
<b>BCMM lớn</b>	43,24%	47,66%	0,84	0,4 – 1,74	0,64
Bệnh mạch 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 ĐM chi dưới	5,4%	2,34%	2,38	0,38 – 14,81	0,35
<b>BC vi mạch</b>	56,76%	32,03%	<b>2,78</b>	<b>1,32 – 5,89</b>	<b>0,007</b>

Bệnh lý thận	51,35%	24,22%	3,3	1,54 – 7,07	0,002
Bệnh võng mạc	8,11%	10,94%	0,72	0,19 – 2,65	0,62

Nồng độ D-dimer huyết tương tăng > 2 µg/l FEU liên quan với tăng nguy cơ xuất hiện bệnh lý thận (OR = 3,3 ; p = 0,002) và ≥ 1 BC vi mạch do ĐTD (OR = 2,78 ; p = 0,007).

*Bảng 3.17. Liên quan giữa nồng độ PAI-1 với các BCMM của ĐTD*

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

Nồng độ PAI-1 huyết tương > 4 IU/ml liên quan với tăng nguy cơ xuất hiện của bệnh võng mạc (OR = 3,99 ; p = 0,017) và ≥ 1 BC vi mạch của ĐTD (OR = 2,69 ; p = 0,032).

#### Chương 4: BÀN LUẬN

##### 4.1. Đặc điểm chung của các bệnh nhân ĐTD type 2 cao tuổi

**4.1.1. Phân bố về tuổi và giới:** tuổi trung bình của các bệnh nhân ĐTD cao tuổi là 73,57 ± 8,48, tương đồng với những kết quả nghiên cứu đã được công bố trước đây như các nghiên cứu của Wang Y. (72 ± 8,7), Yu X. (70,6 ± 8,8), Edo AE. (73,40 ± 0,72 ) và Djrolo F. (71,83 ±

6,32). ĐTĐ type 2 không có xu hướng rõ rệt về phân bố giới tính. Tỷ lệ phân bố giới tính ở các bệnh nhân ĐTĐ type 2 cao tuổi có sự dao động khá lớn giữa các nghiên cứu. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ nữ/nam = 2,11, tức là khá phù hợp với các kết quả trước đây.

**4.1.2. Tuổi 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. Các nghiên cứu trên những bệnh nhân ĐTĐ type cao tuổi thường cho thấy tuổi phát hiện hoặc khởi phát bệnh cao hơn rõ rệt so với các bệnh nhân trẻ tuổi như các nghiên cứu của Wang Y, Lee BK, Rosso D. Kết quả của nghiên cứu này khá tương đồng với những kết quả trên với tuổi phát hiện bệnh trung bình là  $66,94 \pm 9,98$ .

**4.1.3. Biến chứng mạch máu của ĐTĐ:** Tỷ lệ của hầu hết các BCMM ở người bệnh ĐTĐ 2 type cao tuổi đều có khoảng dao động rất lớn giữa các kết quả nghiên cứu đã được công bố trước đây như bệnh mạch vành là 2,8% - 48,1%, nhồi máu não là 5,6% - 31,3%, bệnh lý ĐM chi dưới là 6,73% - 48,9%, TT thận là 12,1% - 36,9% và bệnh lý võng mạc là 6,7% - 71,4%. Kết quả của nghiên cứu này hầu hết đều nằm trong hoặc gần những dải biến thiên trên.

## **4.2. Tình trạng đông cầm máu ở người bệnh ĐTĐ type 2 cao tuổi**

**4.2.1. Sự thay đổi các thời gian PT và APTT:** khá nhiều nghiên cứu trước đây đã cho thấy sự rút ngắn của thời gian APTT ở người bệnh ĐTĐ so với nhóm chứng khỏe mạnh, tương tự kết quả được ghi nhận trong nghiên cứu này.

### **4.2.2. Sự thay đổi các yếu tố đông máu và tiêu sợi huyết:**

**4.2.2.1. Fibrinogen:** nồng độ fibrinogen huyết tương được phát hiện tăng lên ở các bệnh nhân ĐTĐ type 2 trong khá nhiều nghiên cứu. Nghiên cứu này cũng tìm thấy nồng độ trung bình của fibrinogen

( $p=0,019$ ) và tỷ lệ tăng nồng độ fibrinogen  $> 4\text{g/l}$  ( $p=0,049$ ) ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Cơ chế dẫn đến sự gia tăng nồng độ fibrinogen ở người bệnh ĐTĐ type 2 được cho là liên quan đến sự tăng tổng hợp fibrinogen ở gan và các tác động của tình trạng tăng đường máu.

4.2.2.2. *Yếu tố VII (FVII)*: Khá nhiều nghiên cứu đã cho thấy sự gia tăng nồng độ hoặc hoạt tính của FVII ở các bệnh nhân ĐTĐ, đặc biệt ĐTĐ type 2. Nghiên cứu này cũng ghi nhận hoạt tính trung bình của FVII và tỷ lệ tăng hoạt tính FVII  $>120\%$  ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Các giả thuyết được đưa ra để giải thích cho sự gia tăng này là mối liên quan giữa FVII với các thành phần lipid máu, vai trò của tăng đường huyết và sự đề kháng insulin...

4.2.2.3. *Yếu tố VIII (FVIII)*: nghiên cứu này cho 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 vWF ( $r=0,47$ ;  $p< 0,0001$ ). Mối tương quan này có thể được giải thích bằng sự liên quan về mặt sinh lý học giữa FVIII và vWF. Sự gia tăng nồng độ hoặc hoạt tính của FVIII ở các bệnh nhân ĐTĐ type 2 so với nhóm chứng cũng đã được tìm thấy trong khá nhiều nghiên cứu và thường được cho là thứ phát sau sự gia tăng nồng độ của vWF gây ra bởi tình trạng tổn thương thành mạch.

4.2.2.4. *Yếu tố von Willebrand (vWF)*: Các nghiên cứu theo dõi dọc cho thấy, nồng độ vWF thường tăng dần theo thời gian ở người bệnh ĐTĐ type 2, cơ chế có thể do tình trạng tổn thương hoặc rối loạn chức năng nội mạc lan tỏa gây ra do tình trạng tăng đường huyết kéo dài và đề kháng insulin dẫn đến sự tăng giải phóng vWF vào hệ tuần hoàn. Trong nghiên cứu này, 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. Bên cạnh đó, mối tương quan thuận giữa nồng độ vWF với tuổi của người bệnh ( $p = 0,0001$ ) cũng đã được phát hiện, tương đồng với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác như Chen SF.

*4.2.2.5. Các chất kháng đông tự nhiên:* Sự thay đổi nồng độ / hoạt tính của các chất kháng đông tự nhiên ở người bệnh ĐTĐ type 2 không thống nhất giữa các nghiên cứu. Trong nghiên cứu này, hoạt tính của AT III, PrC và PrS cũng không có sự khác biệt giữa nhóm ĐTĐ và nhóm chứng. Nguyên nhân có thể là do những tác động trái chiều của bệnh ĐTĐ và tuổi già đối với các chất này.

*4.2.2.6. PAI-1:* Kết quả của nhiều nghiên cứu đã cho thấy, nồng độ / hoạt tính của PAI-1 trong huyết tương tăng rõ rệt ở các bệnh nhân ĐTĐ type 2 so với nhóm chứng. Trong nghiên cứu này, nồng độ trung bình của PAI-1 và tỷ lệ tăng nồng độ PAI-1 > 4 IU/ml ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ type 2 cao tuổi cũng đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Cơ chế được cho là liên quan chủ yếu đến yếu tố tăng đường máu, tăng triglycerid máu và đề kháng insulin.

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

*4.3.1. Fibrinogen:* nghiên cứu này cho thấy, sự gia tăng nồng độ fibrinogen ở người bệnh ĐTĐ type 2 có liên quan thuận với sự xuất hiện của bệnh lý ĐM chi dưới ( $p=0,01$ ); bệnh lý thận ( $p=0,002$ ) và BC vi mạch ( $p=0,002$ ). Tương đồng với các kết quả này, nghiên cứu của nhiều tác giả nước ngoài 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 BCMM của bệnh, đặc biệt là các BC vi mạch. Cơ chế cho mối liên quan này còn chưa được hiểu rõ.

**4.3.2. Yếu tố VII (FVII):** Ở người bệnh ĐTD type 2, tăng nồng độ FVII được tìm thấy có mối liên quan với sự gia tăng nguy cơ hầu hết các BCMM của bệnh trong nhiều nghiên cứu. Trong nghiên cứu này, hoạt tính FVII > 120% liên quan có ý nghĩa thống kê với nguy cơ xuất hiện của các BCMM, đặc biệt khi tăng đồng thời với nồng độ của fibrinogen hoặc vWF. Điều này cho thấy tác động cùng chiều của các yếu tố trên đối với sự phát triển các BCMM của ĐTD.

**4.3.3. Yếu tố VIII:** một số nghiên cứu đã cho thấy mối liên quan giữa nồng độ / hoạt tính của FVIII với các BCMM ở bệnh nhân ĐTD type 2. Sự thiếu hụt bẩm sinh của FVIII ở các bệnh nhân haemophilia A có vai trò bảo vệ đối với các bệnh lý tim mạch. Nghiên cứu này cũng phát hiện được mối liên quan thuận giữa hoạt tính FVIII với tỷ lệ mắc các BC vi mạch và bệnh lý thận của ĐTD.

**4.3.4. Yếu tố von Willebrand (vWF):** vWF được chứng minh có mối liên quan rõ rệt với các BCMM của ĐTD, bao gồm cả các BCMM lớn và các BC vi mạch. Tăng nồng độ / hoạt tính vWF huyết tương làm tăng cả nguy cơ xuất hiện và mức độ nặng của các BCMM trong ĐTD. Nghiên cứu này cũng tìm thấy mối liên quan giữa tăng nồng độ vWF với tăng nguy cơ các BCMM của ĐTD, đặc biệt là các BC vi mạch.

**4.3.5. PAI-1:** PAI-1 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 ĐTD. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy nồng độ/hoạt tính PAI-1 trong huyết tương có liên quan rõ rệt với tần xuất các BCMM của ĐTD, đặc biệt là các BC vi mạch. PAI-1 cũng được chứng minh có vai

trò sinh bệnh học quan trọng đối với tổn thương thận của ĐTĐ. Kết quả tương tự cũng đã được ghi nhận trong nghiên cứu này.

**4.3.6. D-dimer:** một số nghiên cứu cắt ngang đã tìm thấy sự gia tăng nồng độ của D-dimer ở bệnh nhân ĐTĐ có liên quan với sự xuất hiện của cả các BC mạch máu lớn và BC vi mạch của bệnh, đặc biệt là tổn thương thận. Trong nghiên cứu này, 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.

### **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.

**ABBREVIATIONS**

ADP	Adenosine diphosphate
AT III	Antithrombin III
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time
CAD	Coronary Artery Disease
CVD	Cerebral Vascular Disease
DM	Diabetes Mellitus
FVII	Factor VII
FVIII	Factor VIII
LEAD	Lower Extremity Artery Disease
PAI	Plasminogen Activator Inhibitor
PrC	Protein C
PrS	Protein S
PT	Prothrombin time
vWF	von Willebrand Factor

**INTRODUCTION****1. Urgency of topics**

Diabetes mellitus (DM) is a group of metabolic disorders characterized by chronic hypercholesterolemia caused by decreased insulin secretion, insulin resistance, or a combination of both. Diabetes is currently considered a global health problem, with a worldwide of 425 million patients in 2015 and a prediction of 629 million in 2045. Vietnam currently has about 3.3 million diabetic

patients, in which the prevalence of diseases in the elderly is increasing.

Diabetes mellitus can cause many serious complications, in which vascular complications are the leading causes of disability and death. The mechanism behind these complications is complicated by the combination of many factors, including abnormalities of coagulation and fibrinolysis. Trends in hypercoagulability and hypofibrinolysis are common in diabetic patients manifesting increased levels and activity of many clotting factors such as fibrinogen, factor VII, VIII, XI, XII, kallikrein, von Willebrand (vWF) along with important factors in fibrinolytic mechanisms such as t-PA and PAI... or reduced concentration and activity of natural anticoagulants such as PrC, PrS, AT-III... Besides, diabetic patients often have increased platelet activity and dysfunction of blood clotting regulation in endothelial cells, increasing the risk of thromboembolism.

In elderly diabetic patients, hemostatic disorders may be more pronounced since old age itself is also an independent risk factor for hypercoagulability and hypofibrinolysis. In recent years, quite of studies on hemostasis in diabetic patients have been published in Vietnam, but there are no studies specifically conducted for elderly patients. The relationship between hypercoagulability and vascular complications of DM is not entirely consistent among these studies. For this reason, I decided to select the topic, "*Study on hemostasis in elderly people with type 2 diabetes and their association with vascular complications*" for the following purposes:

*1. Study some hemostatic characteristics in elderly type 2 diabetic patients.*

*2. Analyze the relationship between hemostatic parameters and some vascular complications of diabetes mellitus.*

## **2. New contributions of the thesis**

The study assessed the relatively comprehensive features of the factors involved in the different stages of hemostasis in elderly patients with type 2 diabetes, including the count and aggregation of platelet, endothelial factor (von Willebrand factor), plasma clotting factors (fibrinogen, factor VII, VIII), natural anticoagulants (antithrombin III, protein C, protein S ) and fibrinolytic factors (PAI-1, D-dimer, plasminogen). The results of this study showed a significant trend of hypercoagulability and hypofibrinolysis in this group of patients with increased levels of von Willebrand, VII, VIII factors, fibrinogen and PAI-1 in comparison to control group.

This study was also investigating the association between hemostatic conditions and some common vascular complications in type 2 diabetic patients. As such, increased levels or activity of hemostatic factors such as fibrinogen, von Willebrand, factor VII, VIII, and PAI-1 increase the risk of developing vascular complications in type 2 diabetic patients, especially nephropathy and microvascular complications.

## **3. Layout of the thesis**

132 page thesis include: Introduction (2 pages), Chapter 1- Overview (35 pages); Chapter 2 - Objects and Methods (22 pages); Chapter 3 - Results (34 pages); Chapter 4 - Discussions (36 pages); Chapter 5 - Conclusions (2 pages) and Recommendations (1 page). The thesis has 55 tables, 7 charts and figures and 167 references (including 17 Vietnamese documents and 150 English documents).

## **Chapter 1. OVERVIEW**

### **1.1. A brief description of diabetes mellitus (DM) in the elderly**

**1.1.1. *Diagnosis:*** Applying the same diagnostic criteria for young adults, glucose tolerance testing is considered to be better diagnostic than fasting glucose testing.

**1.1.2. *Classification:*** According to the American Diabetes Association, diabetes consists of three major types: type 1 diabetes, type 2 diabetes and some other types of diabetes.

**1.1.3. *Complications:*** Includes acute complications (hyperosmolar coma, hypoglycemic coma...) and chronic complications such as vascular complications, foot disease... Vascular complications include microvascular complications (nephropathy, retinopathy) and macrovascular complications (myocardial infarction, stroke...)

### **1.2. Changes in hemostasis in diabetic patients**

**1.2.1. *Vascular endothelial dysfunction:*** The hyperglycemic state directly attacks and damages the endothelial cells, altering the structure and physiological characteristics of the basal membrane, resulting in changes in permeability and elasticity.

**1.2.2. Platelet changes:** Endothelial dysfunction can cause local platelet activation, characterized by increased adhesion and aggregation of platelet. The osmotic effect of hyperglycemia also increases the aggregation and release of platelets.

**1.2.3. Changes in coagulation factors:** changes in most of the coagulation factors in diabetic patients in the trend of hypercoagulability and hypofibrinolysis.

**1.2.4. Changes in natural anticoagulants:** hyperglycemia decreases the biological activity of antithrombin, increases antigen concentration and activity of protein C.

**1.2.5. Fibrinolytic Disorders:** increased glycation of the plasminogen molecule in diabetic patients can reduce the conversion to plasmin, reducing the activity of formed plasmin. Hyperglycemia also stimulates PAI-1 synthesis, prolonging life of clot and producing thromboembolism.

**1.2.6. Changes in clot structure:** clots in diabetic patients have reduced permeability because their had a more compact structure, characterised by smaller pore size, increased fibre thickness and number of branch points compared with controls.

### **1.3. Relationship between hemostatic parameters with vascular complications in diabetic patients**

The disorder of hemostasis may be combined with metabolic risk factors such as insulin resistance and hyperglycemia to increase the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes. Several studies have shown a clear relationship between the change of the hemostatic

factors such as fibrinogen, vWF, PAI-1, prothrombin 1 + 2 ... with the development of vascular complications of diabetes. A number of studies have also found that the association of coagulation and hemolysis disorders with the incidence of vascular complications of type 2 diabetes is more pronounced than other clinical variables, including hyperglycemia. The relationship between coagulation and hemolysis disorders with cardiovascular complications in type 2 diabetes is particularly evident in the presence of other risk factors such as poor glycemic control, dyslipidemia and obesity.

## **CHAPTER 2. SUBJECTS AND METHODS**

### **2.1. Subjects**

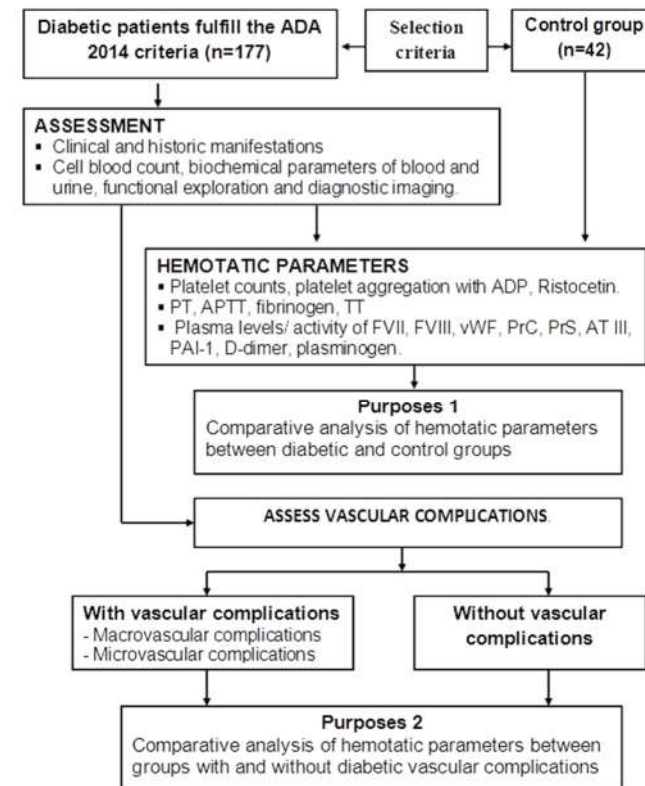
#### **2.1.1. Diabetic patient group:**

– 177 older type 2 diabetic patients ( $\geq 60$  years old) were diagnosed and outpatient treated at the Clinic of Endocrinology or inpatient treated at different departments of the National Geriatric Hospital from April 2014 – March 2018. Diabetes mellitus was diagnosed according to the criteria of the American Diabetes Association (2014). The HbA1C standard was not used because it was not agreed upon in Vietnam.

– Exclusion criteria: Patients who refuse to participate in the study, are having infections, bleeding for all causes, suffering from cancer, after surgery, obesity or overweight, smoking  $\geq 20$  pack years, prolonged immobilisation, liver failure, severe renal failure, using anticoagulants and platelet aggregation inhibitors, having hematological diseases associated with coagulation and hemolysis or vascular disease before the diagnosis of diabetes.

### 2.1.2. Control group

– 42 randomly selected people who received check-up or psychological treatment at the Psychiatric Department of National Geriatric Hospital. The controls had the same age and sex distribution as the diabetic group and met the criteria: do not have diabetes mellitus and glucose intolerance, do not have hemostatic diseases, no risk factors for hemostatic disorders.





**Figure 1: Steps to conduct of study**

**2.2. Methods**

**2.2.1. Methods of study:** a cross-sectional descriptive study in comparison with control groups.

**2.2.2. Sample size and sample selection:**

- Sample size calculated according to the formula:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{pq}{d^2}$$

- + n is the minimum sample size
- +  $\alpha = 0.05$  (statistically significant level corresponding to a 95% CI)
- +  $Z_{1-\alpha/2} = 1.96$  with  $\alpha = 0.05$
- + p is the prevalence of diabetic patients with hemostatic disorders (choose  $p = 0.8685$  according to Trinh Thanh Hung, Thesis of Philosophy Doctor in Medicine, Vietnam Military Medical University - 2003);
- +  $q = 1 - p = 0.1315$ ;
- + d is the absolute precision desired, choose  $d = 0.05$ . From there, calculate  $n = 175.4$ . Our study has a sample size of 177 patients.

– Samples were selected by convenient sampling. The subjects are selected in chronological order, irrespective of age, sex and manifestations of disease.

**2.2.3. Steps to conduct:** Following the flowchart in figure 2.1.

#### **2.2.4. Places of conducting laboratory evaluations**

**2.2.4.1.** Regular subclinical tests are performed at the corresponding departments of National Geriatric Hospital.

#### **2.2.4.2. Hemostatic tests**

– Tests for platelet count, fibrinogen, prothrombin, and APTT were performed at the Laboratory Department of National Geriatric Hospital.

– Tests for quantification of activity of factor VII, factor VIII, PrC, PrS, AT III and level of vWF, D-dimer, PAI-1 and plasminogen, TT measurements were performed at the coagulation laboratory of Hematology and Transfusion Department of Bach Mai Hospital. These coagulation tests were performed on the CA 1500 automatic clotting machine (Sysmex-Japan) and Dade Behring's reagent (Germany).

**2.2.5. Data processing:** The data were processed by MEDCALC 14.0 statistical software.

**2.2.6. Ethics Research:** Research is conducted in prestigious medical centers with the consent of the leaders of the units. This is descriptive study, no intervention, based on the willingness of the participate. The data are collected for research and patient care purposes only and not for other purposes.

### CHAPTER 3. RESULTS

#### 3.1. General characteristics of the studied subjects

Table 3.1. Age and sex characteristics

Age	DM group (n=177)		Control group (n=42)		p
	n	%	n	%	
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	
$\bar{X} \pm SD$	73.57 ± 8.48		74.17 ± 10.16		0.69
Female/male	2.11		1.63		0.59

Average age of diabetic patients was  $73.57 \pm 8.48$ , not different from the control group ( $p = 0.69$ ). Both of distribution in age groups and sex were not significantly different between 2 groups,  $p = 0.42$  and  $p = 0.59$ , respectively.

*Table 3.2. Diabetes mellitus duration*

Duration (year)	n	%	$\bar{X} \pm SD$
< 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
Total	177	100	7.56 ± 5.96

Most patients have a disease duration of  $\leq 10$  years (75.71%). The average disease duration was  $7.56 \pm 5.96$  (years).

*Table 3.3. Age of diabetes mellitus diagnosis*

Age	n	%	$\bar{X} \pm SD$
$\leq 60$	43	24.29	54.44 ± 5.69
61 - 70	68	38.42	64.92 ± 3.11
> 70	66	37.29	77.18 ± 4.94
Total	177	100	66.94 ± 9.98

The majority of patients were diagnosed with diabetes at age of over 60 (75.71%). The average age of diabetes diagnosis was  $66.94 \pm 9.98$ .

*Table 3.4. Some common subclinical parameters*

Parameter	DM group (n=177)	Control group (n=42)	<i>p</i>
-----------	---------------------	-------------------------	----------

RBC ( $\times 10^{12}/l$ )	4.5 $\pm$ 0.66	4.52 $\pm$ 0.48	0.56
Hemoglobin (g/l)	126.14 $\pm$ 16.48	128.11 $\pm$ 13.64	0.41
WBC ( $\times 10^9/l$ )	8.68 $\pm$ 2.81	7.79 $\pm$ 1.71	0.11
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
Glucose (mmol/l)	11.76 $\pm$ 6.92	5.26 $\pm$ 0.47	<0.001
HbA1c (%)	8.48 $\pm$ 2.35	5.52 $\pm$ 0.16	<0.001
Creatinin ( $\mu$ 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

HDL-C levels in the diabetic group were significantly lower than those in the control group ( $p = 0.001$ ). In contrast, plasma levels of fasting glucose, HbA1c and creatinine in the diabetic group were significantly higher than those in the control group.

*Table 3.5. Some vascular complications of DM*

<b>Complications</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b><i>Macrovascular complications</i></b>	<b>78</b>	<b>44.07%</b>
Coronary Artery Disease (CAD)	4	2.26%
Cerebral Vascular Disease (CVD)	64	36.16%
Carotid artery disease	17	9.6%

Low extremity artery disease (LEAD)	6	3.39%
<b><i>Microvascular complications</i></b>	66	37.29%
Nephropathy	54	30.51%
Retinopathy	18	10.17%
<b><i>Vascular complications</i></b>	117	66.1%

The percentage of patients with macrovascular complications was 44.07%, the most common is stroke (36.16%). The percentage of patients with microvascular complications was 37.29%, the most common is nephropathy (30.51%). 66.1% of DM patients had 1 or more vascular complication.

### **3.2. Characteristics of hemostasis in elderly type 2 diabetic patients**

Table 3.6. Some parameters of platelet evaluation

Parameter	DM group	Control group	p
Platelet counts ( $\times 10^9/l$ )	249.33 $\pm$ 82.13	237.31 $\pm$ 57.29	0.54
Platelet aggregation with ADP (%)	48.2 $\pm$ 24.06	54.14 $\pm$ 20.09	0.15
Platelet aggregation with Ristocetin (%)	63.51 $\pm$ 21.84	60.18 $\pm$ 21.97	0.4

The count of platelet and platelet aggregation with ADP and ristocetin in the diabetic group and control group were not statistically different.

Table 3.7. Some tests of coagulation time

Parameter	DM group	Control group	p
PT (%)	102.68 $\pm$ 19.59	107.71 $\pm$ 14.52	0.12
APTr (A/C)	0.94 $\pm$ 0.13	0.99 $\pm$ 0.15	0.04
TTr (A/C)	1.09 $\pm$ 0.11	1.32 $\pm$ 0.09	0.17

The average APTT was lower in the diabetic group than in the control group with  $p = 0.04$ .

Table 3.8. Concentration / activity of some coagulation factors

Factor	DM group	Control group	p
<b>Fibrinogen (g/l)</b>	n = 177	n = 42	
> 4	58.76%	40.48%	0.049
$\bar{X} \pm SD$	4.54 $\pm$ 1.46	3.98 $\pm$ 1.03	0.019
<b>FVII (%)</b>	n = 140	n = 38	
> 120	35.71%	15.79%	0.03

$\bar{X} \pm SD$	113.22 ± 23.47	102.98 ± 21.24	0.016
<b>FVIII (%)</b>	n = 154	n = 42	
> 270	32.46%	9.52%	0.006
$\bar{X} \pm SD$	225.74 ± 91.48	188.43 ± 78.48	0.017
<b>vWF (%)</b>	n = 160	n = 41	
> 140	85%	53.66%	<0.0001
$\bar{X} \pm SD$	243.23 ± 98.23	207.01 ± 116.4	0.044
<b>Antithrombin III (%)</b>	n = 154	n = 42	
< 75	16.23%	19.05%	0.84
$\bar{X} \pm SD$	93.54 ± 19.6	88.93 ± 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 ± 31.03	104.59 ± 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 ± 19.82	82.41 ± 21.96	0.59

The average plasma levels of fibrinogen ( $p = 0.019$ ), FVII ( $p = 0.016$ ), FVIII ( $p = 0.017$ ) and vWF ( $p = 0.044$ ) in the diabetic group were statistically significantly higher than those in the control group. The percentage of patients with fibrinogen level  $> 4g / l$ , vWF  $> 140\%$ , FVII  $> 20\%$  or FVIII  $> 270\%$  in the diabetic group were higher than in the control group ( $p < 0.05$ ).

Table 3.9. Concentration / activity of some fibrinolysis factors

Parameter	DM group	Control group	p
-----------	----------	---------------	---



D-dimer ( $\mu\text{g/l}$ FEU)	$1.64 \pm 1.98$	$1.49 \pm 2.04$	0.66
PAI-1 (IU/ml)	n=146	n=36	
> 4	15.75%	0%	0.023
$\bar{X} \pm \text{SD}$	$2.01 \pm 2.21$	$0.93 \pm 1.05$	0.006
Plasminogen (%)	$96.29 \pm 17.88$	$92.73 \pm 20.07$	0.4

Average plasma level of PAI-1 and percentage of patients with PAI-1 level > 4 IU / ml in the diabetic group were statistically significantly higher than those in the control group, with  $p = 0.023$  and  $p = 0.006$ ,

respectively.

### 3.3. Relationship between hemostatic parameters and some diabetic vascular complications

Table 3.10. Relationship between platelet aggregation and vascular complications

Vascular complications	Platelet aggregation with ADP		Platelet aggregation with Ristocetin	
	$\bar{X} \pm SD$	$p$	$\bar{X} \pm SD$	$p$
<b>Macrovascular complication</b>				
Yes	48.06 ± 24.51	0.96	63.26 ± 23.67	0.92
No	48.29 ± 23.91		63.26 ± 20.81	
<b>Cerebral vascular disease (CVD)</b>				
Yes	46.48 ± 24.8	0.58	66.67 ± 21.04	0.28
No	48.98 ± 23.91		62.06 ± 22.17	
<b>Carotid artery disease</b>				
Yes	46.89 ± 24.32	0,87	45.89± 31.28	0.051
No	48.29± 24.13		64.89 ± 20.49	
<b>Microvascular complication</b>				
Yes	43.72 ± 23.46	0.08	62 ± 22.41	0.52
No	51.19 ± 24.13		64.6 ± 21.52	
<b>Nephropathy</b>				

Yes	51.87 ± 23.95	0.009	59.24 ± 23.69	0.12
No	40.34 ± 22.62		66.7 ± 20.65	
<i>Retinopathy</i>				
Yes	55.44 ± 25.28	0.36	75.27 ± 9.79	0.035
No	47.5 ± 23.91		61.89 ± 22.56	

The platelet aggregation with ADP was statistically significant in the group of patients with nephropathy ( $p = 0.009$ ). The platelet aggregation with Ristocetin was statistically significantly increased in patients with retinopathy ( $p = 0.035$ ).

Table 3.11. Relationship between fibrinogen and vascular complications

Vascular complications	Fibrinogen (g/l)				Fibrinogen level ( $\bar{X} \pm SD$ )		
	> 4	≤ 4	OR	p	Vascular complications		p
	(n = 104)	(n = 73)			Yes	No	
<b>Macrovascular complications</b>	42.31%	46.58%	0.84	0.58	4.48 ± 1.23	4.6 ± 1.63	0.59
CVD	34.62%	38.36%	0.85	0.61	4.44 ± 1.14	4.6 ± 1.62	0.5
Carotid artery disease	8.65%	10.96%	0.7	0.61	4.26 ± 0.93	4.57 ± 1.5	0.41
LEAD	4.81%	1.37%	3.64	0.24	6.05 ± 1.55	4.49 ± 1.44	0.01
<b>Microvascular complications</b>	45.19%	26.03%	2.34	0.01	5.03 ± 1.83	4.26 ± 1.11	0.002
Nephropathy	39.42%	17.81%	3	0.003	5.1 ± 1.89	4.3 ± 1.16	0.002
Retinopathy	9.62%	10.96%	0.86	0.77	4.81 ± 1.64	4.51 ± 1.44	0.63

High fibrinogen plasma levels (> 4g / l) was associated with a risk of ≥1 microvascular complications (OR = 2.34; p = 0.01) and nephropathy (OR = 3; p = 0.003). Mean plasma levels of fibrinogen was statistically higher than in the group of patients with LEAD (p = 0.01); ≥1 microvascular complications (p = 0.002) and nephropathy (p = 0.002).

Table 3.12. Relationship between FVII and vascular complications of DM

Vascular complications	FVII activity ( $\bar{X} \pm SD$ )
------------------------	------------------------------------

	<i>Vascular complication</i>		<i>p</i>
	<i>Yes</i>	<i>No</i>	
<b><i>Macrovascular complications</i></b>	117.6 ± 19.76	110.2 ± 25.38	0.59
CVD	117.3 ± 21.13	111.2 ± 24.39	0.15
Carotid Artery Disease	114.9 ± 17.61	113.1 ± 23.99	0.79
LEAD	104.6 ± 9.97	113.35 ± 23.6	0.6
<b><i>Microvascular complications</i></b>	120.06 ± 15.9	109.42 ± 26.1	<i>0.0007</i>
Nephropathy	120.6 ± 16.07	110.2 ± 25.38	<i>0.016</i>
Retinopathy	121.65 ± 14.7	112.28 ± 24.11	0.16
<b><i>Vascular complications</i></b>	118.18 ± 18.4	105.06 ± 28.3	<i>0.0003</i>

Mean of FVII activity was statistically significantly higher than in the group of patients with nephropathy ( $p = 0.016$ ) or  $\geq 1$  microvascular complications ( $p = 0.0007$ ) or  $\geq 1$  vascular complications ( $p = 0.0003$ ).

*Table 3.13. Relationship between FVIII and vascular complications of DM*

<b>Vascular complications</b>	<b><i>FVIII activity (%)</i></b>			
	<i>&gt; 180%</i> <i>(n =102)</i>	<i>≤ 180%</i> <i>(n = 52)</i>	<i>OR</i>	<i>p</i>
<b><i>Macrovascular complications</i></b>	42.16%	57.69%	0.53	0.07
CVD	36.27%	48.08%	0.61	0.16
Carotid Artery Disease	10.78%	11.54 %	0.93	0.89
LEAD	0%	3.8%	0.11	0.14

<b>Microvascular complications</b>	45.1%	25%	2.46	0.017
Nephropathy	37.25%	19.23%	2.49	0.002
Retinopathy	10.78%	9.62%	1.14	0.82

FVIII activity > 180% was associated with an increased risk of  $\geq 1$  microvascular complications (OR = 2.46; p = 0.017) and nephropathy (OR = 2.49; p = 0.002).

Table 3.14. Relationship between vWF and vascular complications of DM

Vascular complications	vWF level (%)							
	> 140% (n = 136)	$\leq$ 140% (n = 24)	OR	p	> 210% (n = 88)	$\leq$ 210% (n = 76)	OR	p
<b>Macrovascular complications</b>	44.85%	29.17%	1.98	0.16	47.7%	35.5%	1.65	0.11
CVD	36.03%	25%	1.69	0.3	40.91%	25%	2.08	0.03
Carotid Artery Disease	11.76%	0%	6.7	0.19	10.22%	10.52%	0.97	0.95
LEAD	3.68%	4.17%	0.92	0.94	3.41%	3.95%	0.86	0.85
<b>Microvascular complications</b>	40.44%	12.5%	4.75	0.015	43.18%	30.26%	1.75	0.09
Nephropathy	37.25%	19.23%	3.46	0.054	36.36%	25%	1.71	0.11
Retinopathy	9.56%	8.33%	1.16	0.85	9.09%	9.21%	0.99	0.98
<b>Vascular complications</b>	68.38%	41.67%	3.03	0.014	70.45%	59.21%	1.64	0.13

Plasma level vWF > 140% was associated with an increased risk of 1 or more microvascular complications ( $p = 0.015$ ) or vascular complications ( $p = 0.014$ ).

*Table 3.15. Relationship between PrC and vascular complications of DM*

Vascular complications	PrC activity (%)		OR	CI 95%	p
	< 70 (n =15)	≥ 70 (n=140)			
<b>Macrovascular complications</b>	46.67%	48.57%	0.93	0.32 – 2.69	0.89
CVD	33.33%	40.71%	0.73	0.24 – 2.24	0.58
Carotid Artery Disease	20%	9.29%	2.44	0.61 – 9.79	0.21
LEAD	6.67%	2.14%	3.26	0.32 – 33.49	0.32
<b>Microvascular complications</b>	46.67%	36.43%	1.53	0.52 – 4.46	0.44
Nephropathy	26.67%	30%	0.85	0.26 – 2.82	0.79
Retinopathy	26.67%	8.57%	<b>3.88</b>	<b>1.07 – 14.04</b>	<b>0.04</b>

Plasma activity of protein C < 70% was associated with an increased risk of diabetic retinopathy (OR = 3.88;  $p = 0.04$ ).

*Table 3.16. Relationship between D-dimer and vascular complications*

Vascular complications	D-dimer ( $\mu\text{g/l FEU}$ )		OR	KTC 95%	p
	> 2 (n = 37)	≤ 2 (n = 128)			
<b>Macrovascular complications</b>	43.24%	47.66%	0.84	0.4 – 1.74	0.64

CVD	37.84%	39.06%	0.95	0.48 – 2.02	0.89
Carotid Artery Disease	2.7%	12.5%	0.19	0.025 – 1.52	0.11
LEAD	5.4%	2.34%	2.38	0.38 – 14.81	0.35
<b>Microvascular complications</b>	56.76%	32.03%	2.78	1.32 – 5.89	0.007
Nephropathy	51.35%	24.22%	3.3	1.54 – 7.07	0.002
Retinopathy	8.11%	10.94%	0.72	0.19 – 2.65	0.62

Plasma levels of D-dimer > 2 µg/l FEU was associated with an increased risk of nephropathy (OR = 3.3; p = 0.002) and 1 or more microvascular complications of diabetes mellitus (OR = 2.78; p = 0.007).

*Table 3.17. Relationship between PAI-1 and vascular complications of DM*

Vascular complications	PAI-1 level (IU/ml)		OR	CI 95%	p
	> 4 (n = 23)	≤ 4 (n = 123)			
<b>Macrovascular complications</b>	47.83%	46.34%	1.06	0.44 – 2.59	0.89
CVD	39.13%	38.21%	1.04	0.42 – 2.59	0.94
Carotid Artery Disease	8.69%	9.76%	0.88	0.19 – 4.37	0.87
LEAD	4.34%	2.44%	1.80	0.18 – 18.29	0.61



<b><i>Microvascular complications</i></b>	56.52%	32.52%	2.69	1.09 – 6.68	0.032
Nephropathy	39.13%	26.83%	1.75	0.69 – 4.43	0.23
Retinopathy	26.09%	8.13%	3.99	1.28 – 12.38	0.017

Plasma levels of PAI-1 > 4 IU/ml was associated with an increased risk of retinopathy (OR = 3.99; p = 0.017) and 1 or more microvascular complications of diabetes mellitus (OR = 2.69; p = 0.032).

#### **CHAPTER 4: DISCUSSION**

#### **4.1. General characteristics of elderly type 2 diabetic patients**

##### ***4.1.1. Distribution of patients according to age and sex***

The average age of the elderly type 2 diabetic patients was 73.57± 8.48, which is similar to previous published results such as those of Wang Y. (72.8± 8.7), Yu X. (70.6 ± 8.8), Edo AE. (73.40 ± 0.72) and Djrolo F. (71.83 ± 6.32). The distribution of sex in elderly type 2 diabetes patients varies widely between study results and does not have a clear trend. In this study, the male / female ratio was 2.11, which is quite consistent with previous results.

##### ***4.1.2. Age of DM diagnosis***

The age of type 2 diabetic diagnosis varies between study results across different populations. Studies in elderly diabetic patients have shown that the age at onset or diagnosis of DM is significantly higher than in younger patients, such as studies by Wang Y, Lee BK, and Rosso D. The results of this study was consistent with those results with a average age of DM diagnosis was 66.94 ± 9.98.

### **4.1.3. Vascular complications of DM**

The prevalence of most vascular complications in elderly diabetic patients varies widely between early published results, such as CAD (2.8% to 48.1%), stroke (5.6% - 31.3%), LEAD (6.73% - 48.9%), nephropathy (12.1% - 36.9%) and retinopathy (6.7% - 71.4%). The results of this study are almost in or near these ranges.

## **4.2. Hemostatic characteristics in elderly type 2 diabetic patients**

**4.2.1. Changes in PT and APTT:** A number of previous studies have shown the shortened APTT in diabetic patients in comparison to healthy controls, similar to the results reported in this study.

### **4.2.2. Changes of coagulation and fibrinolysis factors**

**4.2.2.1. Fibrinogen:** plasma fibrinogen levels have been found to increase in type 2 diabetic patients in many studies. This study also found that the average fibrinogen level ( $p = 0.019$ ) and percentage of patient with fibrinogen level  $> 4g / l$  ( $p = 0.049$ ) in the diabetic group were statistically significantly higher than in the control group. The mechanism leading to an increase in fibrinogen levels in type 2 diabetic patients is thought to be related to an increase in fibrinogen synthesis in the liver and the effects of hyperglycemia.

**4.2.2.2. Factor VII (FVII):** A number of studies have shown an increase in FVII level or activity in diabetic patients, especially type 2 DM. This study also reported the average FVII activity and percentage of patient with FVII activity  $> 120\%$  in the diabetic group was statistically significantly higher than in the control group. The hypotheses given for this increase are the association between FVII and lipid profiles, the role of hyperglycemia and insulin resistance.

4.2.2.3. *Factor VIII (FVIII)*: This study showed a moderate but statistically significant correlation between factor VIII activity and vWF level ( $r = 0.47$ ;  $P < 0.0001$ ). This correlation can be explained by the physiological relation of FVIII and vWF. The increase in FVIII level or activity in type 2 diabetic patients compared to controls has also been found in a number of studies and is thought to be secondary to an increase in vWF level due to epithelial injury.

4.2.2.4. *Von Willebrand Factor (VWF)*: Longitudinal studies have shown that vWF levels are likely to increase over time in type 2 diabetic patients, possibly due to generalized injury or dysfunction of endothelium secondary to prolonged hyperglycemia and insulin resistance leading to increased vWF release into the circulation. In this study, the average vWF and percentage of patient with vWF level  $> 140\%$  in the diabetic group were statistically significantly higher than in the control group. In addition, the positive correlation between vWF level and age of patient ( $p = 0.0001$ ) was also found, consistent with the study results of other studies such as by Chen SF...

4.2.2.5. *Natural anticoagulants*: Changes in the level/ activity of natural anticoagulants in type 2 diabetic patients are not consistent among studies. In this study, the activity of AT III, PrC and PrS was not significantly different between the DM and control groups. It may be caused by conflicting effects of DM and age on these factors.

4.2.2.6. *PAI-1*: Results from several studies have shown that plasma level of PAI-1 are significantly increased in type 2 diabetic patients compared to controls. In this study, the average level of PAI-1 and the

percentage of patient with PAI-1 level > 4 IU/ml in elderly type 2 diabetic group were statistically significantly higher than in the control group. The mechanism is thought to be primarily related to hyperglycemia, hypertriglyceridaemia, and insulin resistance.

#### **4.3. Relationship between hemostatic parameters and some vascular complications in elderly type 2 diabetic patients.**

**4.3.1. Fibrinogen:** The results of this study suggest that the elevation of fibrinogen levels in diabetic patients was positively correlated with the incidence of LEAD ( $p = 0.01$ ); nephropathy ( $p = 0.002$ ) and microvascular complications ( $p = 0.002$ ). Similar to these results, studies by several foreign authors have also shown that the elevation of fibrinogen levels in type 2 diabetic patients was associated with an increased risk of most of the vascular complications, particularly microvascular complications. The mechanism for this association is not well understood.

**4.3.2. Factor VII (FVII):** In type 2 diabetic patients, elevated FVII levels were found to be associated with an increased risk of most vascular complications in many studies. In this study, FVII activity > 120% was statistically significantly associated with the risk of vascular complications, particularly when plasma level of FVII concomitantly elevated with fibrinogen or vWF. This association suggests the resonant effect of these factors on the development of diabetic vascular complications.

**4.3.3. Factor VIII (FVIII):** Several studies have demonstrated a relation between FVIII level or activity with vascular complications in

type 2 diabetic patients. The congenital deficiency of FVIII in haemophilia patients has a protective role for cardiovascular disease. This study also found a positive association between FVIII activity with the incidence of diabetic microvascular complications and nephropathy.

**4.3.4. Von Willebrand Factor (vWF):** vWF has been shown to be significantly associated with diabetic vascular complications, including macrovascular and microvascular complications. Elevated plasma level or activity of vWF associated with both the risk and severity of vascular complications in diabetic patients. This study also found a positive relationship between elevated vWF levels and risk of vascular complications in DM, particularly microvascular complications.

**4.3.5. PAI-1:** PAI-1 is a potent fibrinolytic inhibitor and is thought to play a role in promoting vascular disease, especially in diabetic patients. Several studies have shown that plasma levels of PAI-1 are significantly associated with the incidence of vascular complications in DM, especially microvascular complications. PAI-1 has also been shown to play an important pathogenic role in diabetic nephropathy. Similar results have been reported in this study.

**4.3.6. D-dimer:** Several cross-sectional studies have found that the elevation of D-dimer levels in diabetic patients is associated with the incidence of both macrovascular complications and microvascular complications, especially nephropathy. In this study, patients with a plasma level of D-dimer  $> 2 \mu\text{g} / \text{l FEU}$  had a significantly higher risk

of microvascular complications and nephropathy than those with D-dimer level  $\leq 2 \mu\text{g} / \text{l FEU}$ .

### **CONCLUSION**

The study on 177 elderly patients with type 2 diabetic and a control group of 42 non-diabetic people with similar age and gender, we would like to draw some conclusions:

#### **1. Hemostatic characteristics in elderly type 2 diabetic patients.**

– Elderly type 2 diabetic patients had hemostatic disorder manifested by hypercoagulation and hypofibrinolysis:

+ APTT (A/C) was shortened in comparison to control group.

+ The plasma levels of many hemostatic factors were elevated in comparison to control group, including fibrinogen, von Willebrand factor, factor VII, factor VIII and plasminogen activator inhibitor (PAI).

+ Plasma levels of some hemostatic factors were positively correlated with patient's age, HbA1c (von Willebrand factor), cholesterol and triglyceride levels (factor VII and PAI-1); inversely correlated with HDL-cholesterol levels (von Willebrand factor)

#### **2. Relationship between hemostatic parameters and some diabetic vascular complications.**

The changes in some of the hemostatic parameters was statistically significantly related with the occurrence of vascular complications of diabetes mellitus:

- Platelet aggregation with ADP was significantly increased in the group of patients with nephropathy and lower extremity arterial disease. Platelet aggregation was significantly increased in the group of patients with retinopathy.
- Increased plasma levels of fibrinogen, von Willebrand factor, D-dimer, PAI-1, factors VII, factor VIII were all associated with an increased risk of diabetic vascular complications, especially the microvascular complications.
- Simultaneously elevated plasma levels of factor VII, fibrinogen and von Willebrand factor had a synergistic effect on the risk of diabetic microvascular complications.

#### **RECOMMENDATIONS**

- Hypercoagulability and hypofibrinolysis are common in elderly type 2 diabetic patients, with changes in the concentration or activity of many hemostatic factors such as fibrinogen, von Willebrand factor, factor VII, factor VIII and PAI-1. These changes are significantly related to the risk of vascular complications of the disease, especially microvascular complications. Therefore, it is necessary to periodically test the concentration or activity of hemostatic factors in elderly type 2 diabetes patients in order to early detect the hypercoagulability and hypofibrinolysis, therefore, the prophylactic treatment of vascular complications can be considered, especially when there is a simultaneous elevation in levels of many coagulation factors.