

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN THỊ NGỌC HUYỀN

**NGHIÊN CỨU ĐỘ DÀY LỚP NỘI
TRUNG MẠC ĐỘNG MẠCH CẢNH
VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN Ở BỆNH
NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2 CÓ
BIẾN CHỨNG BỆNH LÝ THẬN MẠN**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2020

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGUYỄN THỊ NGỌC HUYỀN

**NGHIÊN CỨU ĐỘ DÀY LỚP NỘI
TRUNG MẠC ĐỘNG MẠCH CẢNH
VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN Ở BỆNH
NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2 CÓ
BIẾN CHỨNG BỆNH LÝ THẬN MẠN**

Chuyên ngành : Nội tiết

Mã số : 62720145

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Đỗ Gia Tuyển

HÀ NỘI - 2020

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin trân trọng cảm ơn Đảng ủy, Ban Giám Hiệu, Phòng Đào tạo Sau Đại học, Bộ môn Nội tổng hợp Trường Đại Học Y Hà Nội đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong thời gian học tập và nghiên cứu.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Giám đốc, Bệnh viện Nội Tiết, Khoa khám bệnh, Khoa Đái tháo đường, Khoa Tim mạch, Khoa Dinh Dưỡng Lâm sàng, Khoa Chẩn đoán Hình ảnh, Khoa Sinh hóa..., Phòng Kế Hoạch tổng hợp Bệnh viện Nội tiết tạo điều kiện thuận lợi để tôi hoàn thành được nghiên cứu của mình.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới PGS.TS. Đỗ Gia Tuyển - Phó Chủ nhiệm Bộ môn Nội, Trưởng khoa Thận Tiết Niệu Bệnh viện Bạch Mai, Thầy hướng dẫn luận án, người thầy tôi hết sức kính trọng, đã tận tình đào tạo, và truyền cho tôi niềm say mê học tập và nghiên cứu.

Tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn to lớn tới PGS.TS Nguyễn Khoa Diệu Vân, Trưởng Khoa Nội tiết - Đái tháo đường, Bệnh viện Bạch Mai, và Phó trưởng Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Hà Nội, Thầy hướng dẫn luận án, người đã tận tình hướng dẫn, giúp đỡ, động viên tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu.

Tôi xin trân trọng cảm ơn:

PGS.TS. Trần Ngọc Lương - Giám đốc Bệnh viện Nội tiết; TS.BS. Lê Quang Toàn - Trưởng khoa Đái Tháo Đường Bệnh viện Nội tiết Trung ương; PGS.TS. Nguyễn Thanh Thúy - Phó Chủ nhiệm Bộ môn Miễn dịch – Sinh lý bệnh Trường Đại học Y Hà Nội; GS.TS Thái Hồng Quang - Nguyên Chủ tịch Hội Nội tiết - Đái tháo đường Việt Nam; GS.TS Ngô Quý Châu, Phó Giám đốc Bệnh viện Bạch Mai, Trưởng Bộ môn Nội tổng hợp, PGS .TS Nguyễn Khoa

Diệu Vân - Nguyên trưởng khoa Nội Tiết – Đái tháo đường Bệnh viện Bạch Mai, phó chủ nhiệm Bộ môn Nội tổng hợp và các Thầy Cô trong Hội đồng, đặc biệt là các Thầy Cô phản biện đã dành nhiều thời gian, công sức để giúp đỡ, đóng góp những ý kiến quý báu trong quá trình tôi nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn Tập thể khoa Khám Bệnh Bệnh viện Nội tiết Trung ương đã giành cho tôi rất nhiều sự giúp đỡ và động viên trong suốt quá trình nghiên cứu này.

Tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc đến Gia đình, Cha Mẹ, chồng và hai con yêu quý cùng họ hàng, người thân và bạn bè đã luôn sát cánh, dành cho tôi sự yêu thương vô bờ và hỗ trợ tôi trong suốt quá trình thực hiện đề tài này.

Cuối cùng, tôi xin bày tỏ sự cảm ơn tới các bệnh nhân thân yêu đã tin tưởng, hỗ trợ và hợp tác giúp tôi hoàn thành nghiên cứu này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2020

Tác giả

Nguyễn Thị Ngọc Huyền

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là **Nguyễn Thị Ngọc Huyền**, nghiên cứu sinh khóa 2012 – 2015 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nội - Nội tiết, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của **Thầy PGS.TS.Đỗ Gia Tuyển**
2. Công trình này không trùng lặp với bất kì nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là 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 tháng năm 2020

Tác giả

Nguyễn Thị Ngọc Huyền

CHỮ VIẾT TẮT

ACE	: Angiotensin-converting enzyme
ADA	: American Diabetes Association
AGEs	: Advanced glycation end products
ApoE	: Apolipoprotein E
APOL1	: Apolipoprotein-L1
CTGF	: Connective tissue growth factor
DAG	: Diacylglycerol
DNA	: Acid deoxyribonucleic
ECGF	: Endothelial cell growth factor
ET	: Endothelin
NOS	: NO synthase
GF	: Growth factor
EGR-1	: Early growth response protein 1
EMPs	: Endothelial Microparticles
EPCs	: Endothelial Progenitor cells
FGF	: Fibroblast growth factor
HA	: Huyết áp
HLA- DR	: Human leucocyte antigens – DR
HPSE	: Heparanase
IL	: Interleukin
IMT	: Intima- Media - thickness
INF $-\gamma$: Interferon – γ
LD	: Low density lipoprotein
MAPK	: Mitogen – activated protein kinase
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease
MLCT	: Mức lọc cầu thận

NF – kB	: Nuclear factor kappa B
NO	: Nitrit oxide
PDGF	: Platelet derived growth factor
PAI-1	: Plasminogens Activator Inhibitor -1
PKC	: Protein kinase C
RAGE	: Receptor AGEs
ROS	: Reactive oxygen species
Sema 3G	: Semaphorin 3G
Stress oxidative	: Gánh nặng oxy hóa
TGF β	: Transforming growth factor β
THA	: Tăng huyết áp
TNF	: Tumor necrosis factors
TSP 1	: Thrombospondin 1
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
VLDL	: Very low density lipoprotein
LDL	: Low density lipoprotein
TBMMN	: Tai biến mạch máu não
BMMNB	: Bệnh mạch máu ngoại biên
ĐTĐ	: Đái tháo đường
BTM	: Bệnh thận mạn
MAU	: Microalbumin
MAC	: Macroalbumin
UKPDS	: United Kingdom Prospective Diabetes Study
NCEP	: National Cholesterol Education Program
TGPH	: Thời gian phát hiện

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. Định nghĩa ĐTD	3
1.2. Đái tháo đường và biến chứng mạn tính của ĐTD.....	3
1.2.1. Biến chứng mạn tính	3
1.2.2. Bệnh thận do ĐTD	4
1.3. Mối liên quan giữa bệnh lý thận ĐTD và biến chứng tim mạch.....	11
1.3.1. Bệnh lý thận ĐTD và xơ vữa động mạch.....	11
1.3.2. Hậu quả của xơ vữa động mạch ở bệnh nhân đái tháo đường bệnh thận mạn.....	11
1.4. Cấu trúc của động mạch và chức năng của nội mạc mạch máu	14
1.4.1. Cấu trúc của động mạch	14
1.4.2. Chức năng của lớp nội mạc	15
1.4.3. Cơ chế tổn thương xơ vữa mạch máu	17
1.5. Một số phương pháp chẩn đoán hình ảnh xơ vữa mạch và hẹp, tắc mạch... 31	
1.5.1. Chụp động mạch.....	31
1.5.2. Chụp cắt lớp vi tính.....	32
1.5.3. Siêu âm nội động mạch.....	32
1.5.4. Chụp cộng hưởng từ hạt nhân	32
1.5.5. Phương pháp chẩn đoán xơ vữa mạch qua siêu âm mạch máu	33
1.5.6. Siêu âm Doppler mạch cảnh ở bệnh nhân đái tháo đường	36
1.5.7. Ứng dụng siêu âm Doppler trong thăm dò mạch máu	38
1.6. Các nghiên cứu về biến chứng mạch máu sớm trên bệnh nhân ĐTD biến chứng thận.....	42
1.6.1. Nghiên cứu trong nước.....	42
1.6.2. Nghiên cứu nước ngoài	42

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	44
2.1. Đối tượng nghiên cứu	44
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu.....	44
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	44
2.2. Phương pháp nghiên cứu	45
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	45
2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh thận mạn tính	48
2.4. Các xét nghiệm sinh hóa và nước tiểu tại khoa sinh hóa bệnh viện Nội tiết trung ương.....	48
2.5. Siêu âm Doppler màu động mạch cảnh.....	50
2.5.1. Phương tiện	50
2.5.2. Mục đích đánh giá.....	50
2.5.3. Phương pháp tiến hành siêu âm Doppler động mạch cảnh.....	51
2.5.4. Hướng dẫn các bước khảo sát hình ảnh siêu âm động mạch cảnh trong đánh giá nguy cơ bệnh tim mạch.....	53
2.6. Đánh giá tiến triển và biến chứng của mảng xơ vữa qua siêu âm.....	56
2.7. Chẩn đoán hẹp động mạch bằng siêu âm	56
2.8. Theo dõi và đánh giá nghiên cứu.....	58
2.9. Phương pháp xử lý số liệu nghiên cứu	58
2.10. Đạo đức trong nghiên cứu	59
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	61
3.1. Đặc điểm của các đối tượng nghiên cứu	61
3.1.1. Số lượng đối tượng nghiên cứu.....	61
3.1.2. Phân bố về tuổi và giới.....	61
3.2. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của các nhóm nghiên cứu ...	62
3.2.1. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của các nhóm nghiên cứu...	62
3.2.2. Kết quả siêu âm Doppler động mạch cảnh trong các nhóm nghiên cứu....	66
3.3. Tỷ lệ hẹp mạch và cấu trúc siêu âm của MXV trong các nhóm nghiên cứu..	77
3.4. Mối liên quan giữa độ dày nội trung mạc động mạch cảnh với một số yếu tố nguy cơ xơ vữa mạch	79
3.4.1. Mối liên quan giữa độ dày NTM động mạch cảnh với các yếu tố nguy cơ xơ vữa mạch kinh điển.....	79

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	86
4.1. Đặc điểm các đối tượng nghiên cứu	86
4.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới	86
4.2. Bàn luận về đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu..	87
4.2.1. Một số triệu chứng lâm sàng ở nhóm ĐTĐ BTM và nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán	87
4.2.2. Chỉ số huyết học trong nhóm nghiên cứu	90
4.2.3. Bàn luận về thông số sinh hóa máu của nhóm nghiên cứu	92
4.3. Bàn luận về kết quả siêu âm động mạch cảnh.....	98
4.3.1. Bàn luận về độ dày nội trung mạc động mạch cảnh ở nhóm nghiên cứu ..	99
4.3.2. Bàn luận về mảng xơ vữa và hẹp mạch trong nhóm nghiên cứu	120
KẾT LUẬN	124
KIẾN NGHỊ	126
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN TÀI LIỆU THAM KHẢO	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1:	Tiêu chuẩn xác định tổn thương thận ĐTĐ	10
Bảng 1.2:	Tiêu chuẩn phân độ bệnh thận mạn tính theo Hội Thận học Hoa kỳ 2002	10
Bảng 1.3:	Đánh giá Bilan Lipid máu theo ATPIII (2004).....	28
Bảng 1.4:	Tiêu chuẩn chẩn đoán béo phì	29
Bảng 1.5:	Theo Franceschi mức độ tắc hẹp động mạch cảnh được phân chia..	41
Bảng 2.1:	Phân loại THA theo JNC-8	47
Bảng 2.2:	Tiêu chuẩn phân độ bệnh thận mạn tính theo Hội Thận học Hoa kỳ 2002	48
Bảng 2.3:	Tiêu chuẩn xác định giai đoạn tổn thương thận ĐTĐ.....	49
Bảng 2.4:	Phân loại mức độ rối loạn huyết động tại động mạch cảnh	57
Bảng 3.1:	Phân bố về tuổi và giới trong các nhóm nghiên cứu.....	61
Bảng 3.2:	Một số triệu chứng lâm sàng ở các bệnh nhân ĐTĐBTM và ĐTĐ mới chẩn đoán	62
Bảng 3.3:	Chỉ số BMI trong các nhóm nghiên cứu	62
Bảng 3.4:	So sánh tỷ lệ bệnh nhân theo thời gian phát hiện bệnh và MAU(+)> 20 mg/l	63
Bảng 3.5:	So sánh giá trị trung bình một số chỉ số của bệnh nhân tổn thương thận theo giai đoạn bệnh thận mạn	63
Bảng 3.6:	Một số thông số huyết học của các nhóm nghiên cứu	64
Bảng 3.7:	Một số thông số sinh hóa máu của các nhóm nghiên cứu.....	65
Bảng 3.8:	So sánh các thông số Doppler động mạch cảnh.....	66
Bảng 3.9:	So sánh độ dày trung bình lớp nội – trung mạc động mạch cảnh.....	68
Bảng 3.10:	Độ dày NTM động mạch cảnh gốc theo nhóm tuổi trong các nhóm nghiên cứu:.....	69
Bảng 3.11:	Độ dày NTM động mạch cảnh trung bình theo giới.....	70
Bảng 3.12:	Độ dày NTM động mạch cảnh trong các nhóm nghiên cứu	71
Bảng 3.13:	Độ dày nội trung mạc động mạch cảnh theo từng giai đoạn bệnh thận mạn	72

Bảng 3.14.	So sánh độ dày NTM của động mạch cảnh theo sự thay đổi của huyết áp, giữa nhóm không có tăng huyết áp và nhóm có tăng huyết áp	73
Bảng 3.15:	Tỷ lệ bệnh nhân có MXV trong các nhóm nghiên cứu	74
Bảng 3.16.	Vị trí mảng xơ vữa ĐMC trong các nhóm	74
Bảng 3.17:	Tỷ lệ hẹp mạch phải các nhóm nghiên cứu.....	77
Bảng 3.18.	Đánh giá về cấu trúc siêu âm của MXV trong các nhóm nghiên cứu ..	78
Bảng 3.19.	Tương quan hồi quy tuyến tính đơn biến giữa độ dày NTM động mạch cảnh với các yếu tố nguy cơ xơ vữa mạch kinh điển	80
Bảng 3.20.	Nguy cơ xơ vữa động mạch cảnh theo các yếu tố khác nhau ở nhóm ĐTĐBMT.....	84
Bảng 3.21:	Liên quan độ dày nội trung mạc ĐMC theo tình trạng hút thuốc ở nhóm ĐTĐBMT	85
Bảng 4.1.	So sánh độ dày nội trung mạc động mạch cảnh gốc với các tác giả trên thế giới.....	102
Bảng 4.2.	So sánh độ dày nội trung mạc động mạch cảnh gốc với các tác giả ở Việt Nam	103

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

- Biểu đồ 3.1. Tương quan tuyến tính giữa tuổi với NTM ĐMC trung bình (A) và lớn nhất (B) 81
- Biểu đồ 3.2. Tương quan tuyến tính giữa huyết áp tâm thu với NTM động mạch cảnh trung bình (A) và lớn nhất (B)..... 82
- Biểu đồ 3.3. Tương quan tuyến tính giữa nồng độ homosystein huyết thanh với độ dày NTM động mạch cảnh trung bình (A) và lớn nhất (B) 82
- Biểu đồ 3.4: Tương quan tuyến tính giữa logarit nồng độ MAU huyết thanh với NTM động mạch cảnh trung bình (A) và lớn nhất (B) 83

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1:	Hình ảnh siêu âm NTM ĐMC trên người bình thường	35
Hình 1.2:	Hình ảnh xơ vữa mạch cảnh có hẹp mạch	35
Hình 2.1:	Vị trí siêu âm động mạch cảnh chung.....	55
Hình 2.2:	Đo độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh	55
Hình 2.3:	Máy siêu âm Aloka Prosound $\alpha 7$ đầu dò 8mHz	57
Hình 3.1:	Hình ảnh siêu âm Doppler động mạch cảnh	75
Hình 3.2:	Bệnh nhân Vũ Ngọc Tr, 66 tuổi, Hình ảnh hẹp mạch cảnh trong phải 80%.....	76
Hình 3.3:	Bệnh nhân Hoàng Khắc T, 56 tuổi, Hình ảnh hẹp mạch cảnh trong trái 78%	76

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường (ĐTĐ) là một bệnh rối loạn chuyển hóa Carbonhydrat mạn tính gây nhiều biến chứng cấp tính và mãn tính. Bệnh phát triển ngày càng gia tăng ở các nước trên thế giới đặc biệt là các nước đang phát triển trong đó có Việt Nam.

Theo thông báo của Hiệp hội đái tháo đường quốc tế (IDF): Năm 2017 có 425 triệu người mắc bệnh ĐTĐ. Theo WHO, năm 2045 sẽ có 629 triệu người mắc bệnh ĐTĐ gia tăng tỷ lệ 48%...

ĐTĐ đang trở thành gánh nặng đối với sự phát triển kinh tế. Năm 1997 thế giới đã phải chi 1030 tỷ đôla cho điều trị bệnh ĐTĐ, riêng nước Mỹ với 15 triệu người mắc bệnh ĐTĐ đã phải tiêu tốn 98,2 tỷ đôla. Ở các nước công nghiệp phát triển ĐTĐ thường chiếm từ 5-10% ngân sách dành cho ngành y tế [72].

Bệnh nhân ĐTĐ có tỷ lệ tử vong do động mạch vành cao gấp 4 lần so với bệnh nhân không bị ĐTĐ [73]. ĐTĐ là một trong những nguyên nhân quan trọng gây bệnh lý thận mạn tính. Gần 40% bệnh nhân ĐTĐ có THA sẽ tiến triển tới suy thận giai đoạn cuối dẫn đến lọc máu ngoài thận, tỷ lệ tử vong do tim mạch trong bệnh thận giai đoạn cuối tăng 30 lần so với dân số nói chung [36], [79]. Các nguyên nhân gây tử vong do bệnh thận mạn có tới 44,4% là người ĐTĐ. Khi bệnh thận mạn ở người ĐTĐ xuất hiện sẽ làm tăng nguy cơ bệnh lý tim mạch lên gấp 10 lần [81].

Các yếu tố nguy cơ liên quan bệnh lý tim mạch do xơ vữa động mạch của bệnh thận đái tháo đường là tăng glucose huyết, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, tuổi đời trên 65 tuổi, giới tính nam, hút thuốc lá, tiền sử gia đình [63],[64].

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng độ dày nội trung mạc động mạch cảnh là yếu tố chỉ điểm có liên quan đến bệnh lý tim mạch và đột quy và

tử vong do mọi nguyên nhân trong tương lai ở bệnh nhân đái tháo đường có bệnh thận mạn [16],[17],[18].

Siêu âm Doppler ĐMC là vị trí dễ thăm dò nhiều lần và là phương pháp chẩn đoán không xâm nhập, cho phép chúng ta đánh giá được hình thái tổn thương của động mạch (ĐM). có thể phát hiện quá trình XVĐM bằng cách đo độ dày lớp NTM động mạch cảnh là một yếu tố dự báo mạnh mẽ về tỷ lệ tử vong do tim mạch đặc biệt là tai biến mạch máu não có giá trị để phân tầng nguy cơ tim mạch như BMV, đột quỵ là hai nguyên nhân gây tử vong lớn nhất ở bệnh nhân ĐTĐ ở bệnh nhân ĐTĐ bệnh thận mạn [82].

Trên thế giới, đã có một số nghiên cứu đánh giá được chức năng và hình thái lớp nội mạc mạch máu bằng phương pháp siêu âm. Các nghiên cứu đó đều cho thấy có thể chẩn đoán sớm được những tổn thương XVĐM trên siêu âm thông qua việc đánh giá bề dày lớp nội trung mạc (NTM) động mạch cảnh [4],[83]. Nghiên cứu của Vigili de Kreutzenberg và cộng sự đã đưa ra sự kết hợp tổn thương mạch máu nhỏ và độ dày NTM ĐMC trên bệnh ĐTĐ nhanh chóng trở thành một phương pháp được chấp nhận để phát hiện bệnh xơ cứng động mạch toàn thân [20]. Ngoài ra, một số nghiên cứu chỉ ra rằng độ dày NTM ĐMC có liên quan chặt chẽ với tỷ lệ bệnh tim mạch và tử vong do tim mạch ở bệnh nhân ĐTĐ có bệnh thận mạn [16],[21]. Ở Việt Nam những năm gần đây đã có nhiều nghiên cứu về đo độ dày lớp NTM ĐMC ở bệnh nhân ĐTĐ, nhưng chưa có công trình nghiên cứu nào đánh giá độ dày lớp nội trung mạc ĐMC ở người bệnh ĐTĐ có bệnh lý thận mạn. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm:

- 1. Khảo sát độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh ở bệnh nhân đái tháo đường có biến chứng bệnh thận mạn bằng siêu âm Doppler.*
- 2. Tìm hiểu mối liên quan giữa độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh với một số yếu tố nguy cơ xơ vữa động mạch trong bệnh đái tháo đường.*

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. Định nghĩa ĐTĐ:[87]

ĐTĐ là một bệnh rối loạn chuyển hóa carbohydrat mạn tính, do hậu quả của tình trạng thiếu hụt insulin tuyệt đối hoặc tương đối. Bệnh được đặc trưng bởi tình trạng tăng glucose máu cùng với các rối loạn về chuyển hóa glucid, lipid, protid.

Các rối loạn này có thể dẫn đến các biến chứng cấp và mạn tính, về lâu dài sẽ gây ra các biến chứng ở mạch máu lớn và mạch máu nhỏ.

+ Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh đái tháo đường:

Theo tiêu chuẩn của ADA 2016 (Hiệp hội đái tháo đường Hoa Kỳ) bệnh nhân có 1 trong 3 tiêu chí sau [6].

* Glucose máu bất kỳ $\geq 200\text{mg/dl}$ ($11,1\text{mmol/L}$) có các triệu chứng của ĐTĐ (lâm sàng).

* Glucose máu lúc đói $G_o \geq 126\text{mg/dl}$ ($\geq 7,0\text{mmol/L}$) ít nhất sau 8 giờ không ăn.

* Glucose máu $\geq 11,1\text{ mmol/L}$ (200 mg/dl) ở thời điểm 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose.

1.2. Đái tháo đường và biến chứng mạn tính của ĐTĐ: [88]

1.2.1. Biến chứng mạn tính:

Tất cả các biến chứng mạn tính ĐTĐ đều có thể gặp trong ĐTĐ typ1 cũng như typ2.

Nguyên nhân chính gây tử vong trong ĐTĐ typ1 là bệnh vi mạch nặng do thận, còn nguyên nhân chính gây ra ĐTĐ typ2 là bệnh mạch máu lớn.

1.2.1.1. Bệnh lý mạch vành [24],[87],[88].

Con đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim có khi được phát hiện tình cờ, có khi dẫn đến suy tim, có thể dẫn đến tử vong. Có tới 75% bệnh nhân ĐTĐ bị mắc bệnh mạch vành.

Một số đặc điểm là nhồi máu cơ tim ở người ĐTĐ không diễn hình như người bình thường. Bệnh nhân thường không có cơn đau thắt ngực, mà chỉ thấy mệt mỏi, tụt huyết áp...v.v.

Tử vong do bệnh mạch vành ở người ĐTĐ gấp 4 lần người không bị ĐTĐ mắc bệnh mạch vành.

1.2.1.2 Tai biến mạch máu não: (TBMMN)

TBMMN tiến triển dần dần hoặc đột ngột. TBMMN ở bệnh nhân ĐTĐ tăng gấp 2-3 lần so với người không bị ĐTĐ và khả năng sống sau tai biến cũng rất thấp. Tỷ lệ nhồi máu não thường gấp nhiều hơn so với xuất huyết não ở người ĐTĐ ở cùng độ tuổi [52].

1.2.1.3 Bệnh mạch máu ngoại biên: (BMMNB)

BMMNB thể hiện bằng viêm động mạch chi dưới dần dần hoại tử và cắt cụt đoạn chi là một biến chứng rất nặng của người bệnh ĐTĐ. Theo Farant , Lawrence Harkless và cộng sự có tới 5-15% bệnh nhân ĐTĐ bị cắt cụt chi. Bệnh nhân ĐTĐ bị cắt cụt chi dưới nhiều gấp 15 lần so với người không bị ĐTĐ, chiếm tới 45-70% tổng số các trường hợp cắt cụt chi. Sau 4 năm có trên 50% các trường hợp phải cắt nốt chân còn lại.

1.2.2. Bệnh thận do ĐTĐ:

Người ĐTĐ týp 2 có thể thấy tổn thương thận ngay từ khi mới phát hiện bệnh [73]. Tăng các sản phẩm tận của quá trình glycosyl hóa glucose, làm tăng các rối loạn lipid và tăng xơ vữa mạch làm nặng thêm rối loạn chức năng nội mô và kích hoạt xơ vữa mạch. Hơn thế nữa, sự tăng hình thành lipoprotein oxi

hóa và kết dính, làm giảm cơ chế chống oxy hóa cũng góp phần làm phát triển và tăng lên của xơ vữa mạch trong đái tháo đường [26],[92],[93, 94],[98].

Bệnh thận ĐTD là nguyên nhân gây suy thận giai đoạn cuối hàng đầu trên thế giới và ở các nước phát triển. Sau 20 năm có khoảng 20% số bệnh nhân này tiến triển đến suy thận giai đoạn cuối [87],[88].

Bệnh nhân đái tháo đường là nguyên nhân dẫn đến bệnh thận mạn có tỷ lệ mắc bệnh tim mạch cao, ước tính cao hơn từ 5-20 lần so với dân số nói chung [99].

Năm 2016 nghiên cứu của Salvatore De Cosmo và cộng sự nghiên cứu trên 27029 người đái tháo đường theo dõi trong 4 năm thấy có 33,2% bị bệnh thận mạn, 18,4% có albumin niệu và 15% bệnh nhân tiến triển suy thận [30].

Cơ chế biến chứng thận trên ĐTD [31],[35]

Sinh lý bệnh học của bệnh thận mạn trên người đái tháo đường týp 2

Bệnh đái tháo đường làm tăng mức lọc cầu thận và lưu lượng máu đến thận. Để thích ứng thận phải tăng cả về trọng lượng và kích thước. Trong nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng tăng tỷ lệ lọc máu ở thận có liên quan đến nồng độ glucose máu là tỷ lệ này giảm xuống khi tỷ lệ glucose máu được kiểm soát tốt. Chỉ số ure và creatinin có thể giảm nhẹ vì có tăng khối lượng thận. Do hiện tượng tăng lọc nên có protein niệu thoáng qua và sẽ mất đi khi kiểm soát tốt glucose máu [101],[103].

* Những yếu tố chính trong bệnh sinh bệnh thận đái tháo đường

Trong nghiên cứu UKPDS – nghiên cứu đánh giá kiểm soát tích cực đường huyết về kiểm soát đường huyết so sánh với điều trị kinh điển gần 4000 người bệnh đái tháo đường týp 2 mới được chẩn đoán. Tuy vậy, trên thực tế sự phát triển của MAU niệu vẫn xuất hiện cả ở những người được điều trị tích cực. Kết quả này làm cho người ta nghĩ đến nguyên nhân do di truyền hoặc sự thay đổi của các đỉnh đường huyết sau ăn.

Ngoài ra, tăng glucose máu làm ảnh hưởng chức năng nội mạc mao mạch cầu thận làm tăng trương lực, tính thấm qua mạch đối với các đại thực bào và các đại phân tử, nó cũng tham gia điều hoà thành phần của chất nền dưới nội mạc và sự tăng sinh tế bào cơ trơn, cũng như sự duy trì cân bằng giữa đông máu và ly giải fibrin. Chức năng này được thực hiện thông qua chất trung gian NO, prostanoid, endothelin, yếu tố hoạt hoá plasminogen và các cytokin khác dẫn đến dày màng đáy cầu thận, tăng nhẹ chất nền của gian mạch. Vì vậy định lượng microalbumin niệu vẫn là chỉ số đánh giá tiến triển lâm sàng quan trọng nhất về bệnh lý thận.

Khi tăng glucose máu mạn tính dẫn đến [104]

- Tăng các yếu tố tăng trưởng (GF)
- Hoạt hóa tế bào nội mô
- Hoạt hóa các thụ thể cytokines dẫn tới tăng IL-1, IL-6, TNF- α
- Tăng stress oxy hóa
- Tăng sinh tế bào gian mạch cầu thận
- Dày màng đáy cầu thận
- Tổn thương tế bào có chân màng đáy cầu thận

Ngoài ra, trong bệnh lý ĐTD làm rối loạn chuyển hóa mạn tính gây ra:

- Tăng áp lực mạch máu
- Hoạt hóa hệ rennin- angiotensin và endothelin gây co mạch tăng HA

Tất cả các nguyên nhân trên gây nên bệnh lý thận ĐTD.

Ở giai đoạn sớm hình thái học của thận vẫn bình thường mặc dù thận có bị phì đại. Khi có tổn thương tăng sinh tế bào gian mạch và dày màng đáy có thể có ảnh hưởng tới tỷ lệ lọc cầu thận, dòng máu tới thận tăng nhưng vẫn không có protein niệu. Khi nồng độ albumin > 30 mg/24 giờ hoặc > 20 μ g/phút được xem như có protein vi thể (Microalbumin). Microalbumin niệu là dấu hiệu sớm nhất của tổn thương thận.

Tăng MAU phụ thuộc vào nhiều yếu tố như tăng glucose máu, nhiễm trùng, stress hoặc do ăn tăng protein, tăng luyện tập thể lực vì vậy để chẩn đoán xác định có MAU dương tính phải loại bỏ các yếu tố này và thường làm nhiều lần để xác định MAU. Ngày nay dùng tests MAU là test sàng lọc để tiến hành sớm các thăm dò chẩn đoán bệnh lý mạch máu nhỏ. Khi MAU niệu dương tính nguy cơ bệnh lý tim mạch tăng lên đáng kể.

Tổn thương thận do đái tháo đường cho đến nay còn chưa rõ. Tăng glucose máu mạn tính có thể là nguyên nhân gây tổn thương thận, cũng có giả thiết cho rằng đó là hậu quả của một số rối loạn chuyển hóa đã khởi phát quá trình tổn thương thận. Nhiều nghiên cứu cho thấy yếu tố gen cũng có vai trò trong phát triển bệnh lý của thận. Các rối loạn chuyển hóa khởi đầu cho các đáp ứng bệnh lý thận do đái tháo đường trên cơ sở tổn thương xơ hóa tiểu cầu thận do bệnh lý gen. Cũng có các tác giả cho rằng các tổn thương này có liên quan đến bệnh THA vô căn có tính gia đình. Ảnh hưởng của một số yếu tố di truyền cũng ảnh hưởng liên quan đến vai trò của TGF- β . TGF- β làm tăng phì đại tế bào và tăng tổng hợp collagen đã được quan sát thấy trong bệnh đái tháo đường.

Yếu tố gen và di truyền cũng đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh thận mạn do ĐTD. Những biến đổi của gen đa hình thái tác động lên biến chứng thận thông qua hệ renin-angiotensin-aldosterol.

Tính di truyền nhạy cảm là một yếu tố quyết định quan trọng đến tỷ lệ mắc cũng như mức độ bệnh của bệnh thận đái tháo đường. Khả năng phát triển bệnh thận đái tháo đường gia tăng đáng kể ở những bệnh nhân có bố, mẹ hoặc anh chị em bị bệnh thận do đái tháo đường cả typ 1 và typ 2. Đánh giá trên nghiên cứu ở người Pima Ấn Độ cho thấy có 14% có protein niệu ở những người có anh chị em bị bệnh thận đái tháo đường và 23% có protein

niệu ở những người có bố hoặc mẹ bị bệnh thận đái tháo đường và 46% có protein niệu nếu cả hai bố mẹ bị bệnh thận do đái tháo đường.

Sự gia tăng trong những gia đình có nguy cơ cao không thể được giải thích bởi thời gian mắc bệnh đái tháo đường, cao huyết áp hay mức độ kiểm soát đường huyết.

Quá trình tiến triển bệnh thận đái tháo đường qua các giai đoạn sau:

+ Giai đoạn tăng lọc của cầu thận.

Nhiều bằng chứng cho thấy tăng tỷ lệ lọc cầu thận và tăng dòng máu đến thận ở giai đoạn sớm và làm tăng áp lực lọc cầu thận mặc dù chưa làm thay đổi chức năng thận.

+ Giai đoạn MAU dương tính.

Giai đoạn này thường kèm theo THA nhẹ và có thể có phì đại thất trái. Tổn thương này có thể được cải thiện bằng điều trị ức chế men chuyển.

Trong các nghiên cứu người ta thấy rằng tỷ lệ có MAU dương tính có tỷ lệ từ 10-42% tỷ lệ này phụ thuộc vào sự lựa chọn quần thể nghiên cứu. Các nghiên cứu theo dõi dọc thấy rằng tốc độ tiến triển từ bài xuất albumin niệu bình thường đến MAU là 2-4% năm. Các yếu tố liên quan hằng định với sự tiến triển của bệnh lý thận bao gồm tình trạng bài xuất albumin lúc mới được phát hiện, tình trạng kiểm soát glucose máu và HbA1c, kiểm soát HA, cholesterol huyết thanh.

Tỷ lệ những người bệnh ĐTD phải nhập viện vì có microalbumin niệu ở các nghiên cứu của Anh và Mỹ vào khoảng 20%. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng microalbumin niệu là yếu tố nguy cơ quan trọng gây tử vong sớm đặc biệt là bệnh nhân ĐTD typ2.

Nhiều nghiên cứu đã cho rằng microalbumin niệu là yếu tố nguy cơ quan trọng gây tử vong sớm ở bệnh nhân đái tháo đường đặc biệt là ĐTD typ 2 [105].

Ngoài ra, một số nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa microalbumin niệu và các tổn thương mạch máu quan trọng như rối loạn chức năng nội mạc, dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh, phì đại thất trái, bệnh lý thận và mắt do ĐTĐ [1],[8],[106],[107].

+ Giai đoạn tổn thương thận

Tổn thương thận giai đoạn này sẽ tiến triển nhanh nếu có những đợt nhiễm trùng kèm theo, tình trạng HA xấu đi rõ rệt, xuất hiện protein niệu, có thể kèm hội chứng thận hư, có rối loạn lipid máu và làm tăng nguy cơ thiếu máu cơ tim. Các tổn thương ở giai đoạn này sẽ chậm lại nếu dùng ức chế men chuyển và kiểm soát không để nhiễm khuẩn tiết niệu.

+ Giai đoạn cuối

Giai đoạn này buộc phải lọc máu hoặc ghép thận. Tiên lượng giai đoạn này thường xấu, các tổn thương kèm theo là bệnh lý mạch máu ngoại vi lan tỏa, bệnh lý võng mạc tăng sinh, bệnh lý thần kinh, giai đoạn này thường kéo dài khoảng 3 năm.

*** Diễn biến của bệnh thận đái tháo đường [35]**

+ Giai đoạn mới chẩn đoán đái tháo đường

Bệnh đái tháo đường typ 2 thường được chẩn đoán muộn sau nhiều năm trước khi có triệu chứng lâm sàng, vì vậy mức lọc cầu thận vào thời điểm chẩn đoán có thể bình thường hoặc cao. Khi glucose máu được kiểm soát tốt bài xuất albumin niệu trở về giới hạn bình thường trong nhiều trường hợp. Có khoảng 10-48% người bệnh ĐTĐ typ 2 có MAU tồn tại dai dẳng. Đây cũng là dấu hiệu phản ánh thời gian dài bị đái tháo đường trước khi có biểu hiện lâm sàng nên tổn thương cấu trúc thận không còn khả năng cải thiện.

Bảng 1.1: Tiêu chuẩn xác định tổn thương thận ĐTĐ [35]

	Bình thường	Microalbumin niệu	Bệnh thận lâm sàng
Nồng độ al. niệu	<20mg/l	20-300mg/l	>300mg/l(30mg/dl)
Mẫu qua đêm	<20µg/phút	20-199 µg/ phút	≥200 µg/ phút
Mẫu 24 giờ	<30mg/24 giờ	30-299 mg/24 giờ	≥300mg/24 giờ
Tỷ lệ Al/Cr			
Nam	<2,5mg/mmol	2,5-3,0 mg/mmol	>3mg/mmol
Nữ	<3,05mg/mmol	3-30mg/mmol	>30mg/mmol

+ Bệnh thận lâm sàng

Theo một số nghiên cứu thấy khoảng 1/3 số người bệnh ĐTĐ typ 2 có MAU phát triển đến bệnh thận trên lâm sàng trong thời gian 5 năm. Sau 20 năm mắc ĐTĐ typ 2, tỷ lệ mới mắc bệnh thận tích lũy là 27%, tỷ lệ này tương tự như ở ĐTĐ typ 1. Phần lớn những người có MAU hoặc protein niệu đều có THA đi kèm và trị số HA cũng tiếp tục tăng khi mức albumin niệu tăng dần

+ Bệnh thận giai đoạn cuối.

Mức lọc cầu thận giảm 10-12 ml/ ph /năm. Tại Mỹ có khoảng 60% bệnh nhân là do đái tháo đường bệnh thận giai đoạn cuối.

Bảng 1.2: Tiêu chuẩn phân độ bệnh thận mạn tính theo Hội Thận học Hoa kỳ 2002 [35]

Giai đoạn	MLCT (ml/phút/1,73 m ²)
Gđ I: MLCT bình thường hoặc tăng	≥ 90
Gđ II: MLCT giảm nhẹ	60 – 89
Gđ III: MLCT giảm trung bình	30 – 59
Gđ IV: MLCT giảm nặng	15 – 29
Gđ V: MLCT giảm rất nặng	< 15 (điều trị thay thế)

1.3. Mối liên quan giữa bệnh lý thận ĐTĐ và biến chứng tim mạch:

1.3.1. Bệnh lý thận ĐTĐ và xơ vữa động mạch

Xơ vữa mạch là hậu quả của một chuỗi các phản ứng ở mức tế bào và phân tử tới các chấn thương nội sinh và ngoại sinh. Các tổn thương tế bào này cũng có mặt ở giai đoạn sớm của xơ vữa, tương tự cũng như các dạng khác của bệnh thận mạn tính. Xơ vữa động mạch đặc trưng bởi những mảng vữa xơ bị vôi hóa và tình trạng xơ cứng mạch máu đặc biệt xơ cứng các tiểu động mạch thận trong bệnh thận do ĐTĐ. Tổn thương này được đặc trưng bởi những thay đổi thành động mạch khi đáp ứng với những thay đổi về huyết động (hemodynamic) và thể dịch (humoral modifications) như tình trạng viêm và mất cân bằng chuyển hóa calcium-phosphate [36],[37],[53],[108]. Các lipoprotein xơ vữa như LDL bị oxy hóa có thể gây nên các rối loạn chức năng, tổn thương các tế bào nội mô và biểu mô, thâm nhiễm màng đáy và các thành mạch [109]. Hậu quả gây nên bài tiết các yếu tố tăng trưởng, dẫn tới tăng sinh tế bào trong cầu thận và trong các mạch máu, phát triển chất mầm ngoài tế bào. Như vậy, xơ vữa mạch có trước hoặc xuất hiện trong bệnh lý thận ĐTĐ cũng góp phần vào tiến triển nặng lên của bệnh thận mạn tính bởi sự phân bố các cơ chế bệnh sinh học giống nhau. Chức năng thận giảm sút tăng lên trong bệnh lý thận ĐTĐ gây rối loạn mỡ máu và tích tụ các độc tố do tăng ure máu, dẫn tới sản xuất các gốc tự do và hoạt hóa các tiền viêm, các yếu tố đông máu, gây ra rối loạn và suy chức năng các tế bào biểu mô mạch máu [82],[98],[117]. Điều này tạo điều kiện thuận lợi cho phát triển xơ vữa mạch. Bởi vậy, thận đóng vai trò là nguyên nhân và hậu quả của xơ vữa mạch [99],[121].

1.3.2. Hậu quả của xơ vữa động mạch ở bệnh nhân đái tháo đường bệnh thận mạn

Hậu quả của xơ vữa động mạch là cứng động mạch gây tăng lực tác động hậu gánh thì tâm thu tại thất trái làm tăng phì đại thất trái và làm giảm tưới máu mạch vành và giảm tưới máu dưới nội tâm mạc.

Ở người bệnh đái tháo đường bệnh thận mạn khi có tăng độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh làm tăng nguy cơ tim mạch lên gấp 2 lần và tử vong do tim mạch cũng gia tăng, các yếu tố nguy cơ này cũng tăng theo tuổi, tình trạng kiểm soát glucose huyết, kiểm soát huyết áp và rối loạn lipid máu [93].

Tổn thương chủ yếu các ĐM lớn và trung bình, ĐM vành, ĐM chi dưới... do XVĐM hay gặp ở bệnh nhân ĐTĐ.

Theo nghiên cứu của tổ chức Y tế thế giới (1995) tỉ lệ xơ vữa động mạch ở bệnh nhân đái tháo đường tít 2 là 19,4% - 36,7% ở nam giới, 26,3% - 49,8% ở nữ giới.

Xơ vữa động mạch là một quá trình diễn biến tự nhiên, lâu dài, ngày một nặng dần. Có nhiều yếu tố nguy cơ đã góp phần thúc đẩy những tiến trình xơ động mạch.

Xơ vữa động mạch có thể gây ra nhiều biến chứng khác nhau, đặc biệt biến chứng ở động mạch vành.

Theo G. Panzram (1987) liên quan tỉ lệ tử vong của bệnh nhân ĐTĐ tít 2 theo giới tuổi cho thấy tăng gấp đôi so với người không bị ĐTĐ. Tuổi thọ bệnh nhân ĐTĐ tít 2 giảm từ 7 - 8 năm đối với độ tuổi 40 - 49 và giảm 3 năm từ 70 tuổi trở đi. Nguyên nhân chính tử vong của đái tháo đường tít 2 là bệnh tim và mạch máu.

Nghiên cứu Gayatri Lessey, Konstantinos Stavropoulos và cộng sự (2019) cho thấy đái tháo đường bệnh thận mạn làm tăng nguy cơ và thúc đẩy tiến triển của bệnh lý tim mạch. Theo hệ thống dữ liệu về bệnh lý thận của Hoa Kỳ tỷ lệ mắc bệnh tim mạch ở bệnh nhân từ 66 tuổi trở lên có bệnh thận mạn làm tăng tỷ lệ bệnh lý tim mạch gần gấp 2 lần so với bệnh nhân không có bệnh thận mạn và tỷ lệ tử vong do tim mạch cũng tăng hơn đáng kể so với những bệnh nhân tiến triển thành bệnh thận giai đoạn cuối. Thử nghiệm lâm sàng ORIGIN trên 12537 bệnh nhân đái tháo đường thấy rằng những người bị

bệnh thận mạn từ nhẹ đến trung bình có nguy cơ cao hơn 87% nhồi máu cơ tim, đột quy hoặc tử vong do tim mạch [22].

Bệnh tim mạch cũng như bệnh động mạch vành ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 là một bệnh có nguy cơ tử vong lớn, đặc biệt ở các nước phát triển mà tỷ lệ đái tháo đường týp 2 cao. Ảnh hưởng của xơ vữa động mạch với các biến cố tim mạch ở người bệnh đái tháo đường bệnh thận mạn lên 1,86 lần so với người không đái tháo đường có bệnh thận mạn [121].

Đặc điểm tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 là mức độ hẹp vừa phải nhưng lại rất lan toả, phức tạp, hệ thống tuần hoàn bàng hệ nghèo nàn. Vì vậy bệnh mạch vành ở bệnh nhân ĐTĐ thường nặng nề hơn.

- Viêm tắc động mạch chi dưới ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2.

Biến chứng gặp nhiều gấp 3 - 4 lần so với nhóm không bị đái tháo đường. Bệnh nhân có thể đau cách hồi, dễ dàng bị hoại thư. Thương tổn hay gặp nhất ở phần cuối của động mạch khoeo và ở động mạch cẳng chân. Có khi hoại thư xảy ra tức thời khu trú ngay một ngón chân mà trước đó không có triệu chứng gì. Nguy cơ cắt cụt chi dưới ở bệnh nhân ĐTĐ cao gấp nhiều lần so với người không bị đái tháo đường. Bệnh động mạch hai chi dưới ở bệnh nhân đái tháo đường thường xuất hiện sớm hơn, diễn biến nặng hơn và thời gian điều trị lâu hơn so với người không đái tháo đường.

- Tai biến mạch não ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 ít gặp hơn so với bệnh mạch vành nhưng tai biến mạch não ở bệnh nhân ĐTĐ gặp nhiều hơn 2 -3 lần so với người không bị ĐTĐ. ở đây thường là bệnh nhân bị hẹp động mạch cảnh nặng.

- XVĐM gây tổn thương chủ yếu ở nội mạc ĐM lớn và vừa. Các MXV được tạo nên bởi sự lắng đọng các hạt mỡ ở dưới lớp nội mạc mạch máu mà hàng đầu là cholesterol, đặc biệt là cholesterol tỷ trọng thấp ở bệnh nhân đái tháo đường, kết hợp với phản ứng viêm tăng sinh các nguyên bào sợi. Lắng đọng canxi hay gặp ở vùng hoại tử của MXV, trên bề mặt MXV có các ổ loét dẫn đến dễ lắng đọng tiểu cầu và gây nên cục máu đông tại chỗ. MXV phát

triển dần ngày càng lớn lên do lắng đọng hoặc to lên đột ngột do chảy máu trong MXV, do vậy làm hẹp dần lòng mạch cản trở tuần hoàn và có khi làm bít tắc động mạch gây nên hậu quả nghiêm trọng. Ở người đái tháo đường, ĐM cảnh là một trong những vị trí hay gặp tổn thương XVĐM, nhất là ở máng cảnh [26],[122],[123].

1.4. Cấu trúc của động mạch và chức năng của nội mạc mạch máu:

1.4.1. Cấu trúc của động mạch [72]

Thành động mạch được cấu tạo bởi 3 lớp đồng tâm. Từ trong ra ngoài gồm nội mạc, trung mạc, ngoại mạc.

1.4.1.1. Nội mạc:

- Tế bào nội mạc có nguồn gốc cùng với tế bào tạo máu. Lớp tế bào nội mạc là một lớp mỏng được cấu tạo bởi những tế bào nội mô có nhân lồi vào trong lòng mạch, phần bào tương rất mỏng.

- Lớp dưới nội mô được cấu tạo bởi các mô liên kết thưa và có ít sợi cơ trơn và đại thực bào.

- Màng ngăn chun trong ngăn cách nội mạc và trung mạc. Màng ngăn chun được bao phủ bởi những hình lõm hình dạng như cổ chai, đôi khi có hình dạng như cái túi. Các vị trí này được gọi là các hốc tạo điều kiện cho các chất có thể đi qua được.

1.4.1.2. Trung mạc:

Trung mạc là lớp dày nhất của thành động mạch, được cấu tạo bởi những sợi cơ trơn xếp theo hướng vòng xen kẽ những sợi chun và những sợi tạo keo. Ở các động mạch lớn thường thấy một màng ngăn chun mỏng ngăn cách trung mạc và ngoại mạc.

1.4.1.3. Ngoại mạc:

Là lớp mô liên kết có nhiều sợi tạo keo và sợi chun chạy dọc theo thành mạch. Lớp ngoại mạc mỏng và được phân chia với trung mạc bởi màng chun bên ngoài. Lớp ngoại mạc thường hợp nhất với mô liên kết xung quanh mà

không có phân chia rõ rệt, điều này tạo điều kiện cho thay đổi kích thước mạch máu gây nên do mạch đập.

1.4.2. Chức năng của lớp nội mạc:

Nội mạc không chỉ đơn thuần là một lớp hàng rào bao phủ bên trong lòng mạch, mà còn đóng vai trò cốt yếu trong điều hoà cấu trúc và trương lực mạch máu qua khả năng nhận cảm và bài tiết các chất trung gian hóa học. Một nội mạc khoẻ mạnh ức chế sự kết dính tiểu cầu, bạch cầu với bề mặt thành mạch và tạo sự cân bằng giữa tác dụng tiêu sợi huyết và tác dụng tiền đông. Chức năng đa diện của nội mạc giúp duy trì cân bằng vận mạch, đảm bảo sự lưu thông của dòng máu và đảm bảo sự hằng định nội môi mô- mạch máu.

Tế bào nội mạc có chức năng tổng hợp, chuyên hóa và bài tiết: Tế bào nội mạc hoạt động như một cơ quan nhận cảm- đáp ứng (Receptor- effector). Chúng nhạy cảm với các kích thích hóa học hoặc sinh lý khác nhau xảy ra bên trong mạch máu nhằm điều chỉnh hình dạng mạch máu hoặc phóng thích những sản phẩm cần thiết để chống lại ảnh hưởng của các kích thích và duy trì sự hằng định nội môi. Nội mạc có khả năng sản xuất ra rất nhiều phân tử khác nhau có tác dụng đối nghịch nhau, do đó tạo cân bằng cả 2 hướng. Nội mạc sản xuất ra các yếu tố giãn mạch và các yếu tố co mạch, yếu tố tiền đông và chống đông, viêm và chống viêm, tiêu và chống tiêu sợi huyết, oxy hóa và chống oxy hóa và nhiều chất khác.

1.4.2.1. Chức năng điều hoà trương lực mạch máu:

Tế bào nội mạc tiết ra các chất hoạt mạch có tác dụng đối ngược nhau, đó là nhóm các chất gây giãn mạch và co mạch. Sự cân bằng giữa các yếu tố giãn mạch và co mạch giúp duy trì trương lực mạch máu ở trạng thái ổn định và hằng định nội môi mạch máu. Nội mạc sản xuất ra một số chất trung gian hoạt mạch như NO, prostacyclin, endothelin (ET) và yếu tố cường phân cực nguồn gốc nội mạc là những chất có khả năng hoạt mạch. Chúng được phóng

thích từ nội mạc nhằm đáp ứng với các kích thích hóa học và thể dịch và cũng có ảnh hưởng đến cả chức năng và cấu trúc của lớp cơ trơn mạch máu bên dưới. NO là yếu tố giãn mạch chính. Cả NOS (NO synthase) typ II (có thể từ cytokine) và typ III (từ nội mạc) đều xúc tác sự chuyển L- arginine thành NO đã được tìm thấy ở tế bào nội mạc.

Ngoài ra nội mạc còn sản xuất một số chất như:

- **Endothelin (ET):** ET là chất gây co mạch nó có ảnh hưởng rõ rệt lên trương lực mạch máu. Có 3 loại ET nhưng chỉ có ET-1 được sản xuất bởi nội mạc.

- **Các leukotriene:** Các leukotriene điều hoà trương lực mạch máu và có tác dụng lên tính thấm, tính kết dính và tính hóa học của thành mạch. Prostagyclycine cũng được tổng hợp từ nội mạc, giống như NO prostagyclycine là một chất giãn mạch, ức chế ngưng tập tiểu cầu và đông máu, nó có thể đồng vận với NO ở tác dụng này.

- **Các chemokine:** Các chemokine bao gồm α và β chemokine tác động lên lympho T, các tế bào diệt tự nhiên và các monocyct chúng có tác động lên phản ứng viêm.

Các cytokine và yếu tố tăng trưởng(Growth factor GF): Tế bào nội mạc sản xuất ra nhiều cytokine và GF khi đáp ứng kích thích với cytokine, các sản phẩm vi khuẩn, giảm oxy máu, và các chất trung gian khác. Các yếu tố này gồm các sản phẩm đại thực bào- bạch cầu hạt, các yếu tố tế bào gốc, IL-1 và IL-6. Tế bào nội mạc cũng phản ứng với một số lượng lớn các cytokine dẫn đến các đáp ứng miễn dịch, viêm, huyết khối và sinh mạch.

Cầm máu và đông máu: Yếu tố mô là receptor đối với yếu tố VII là chất tiền đông nó được tổng hợp chủ yếu bởi tế bào nội mạc dưới những điều kiện cơ bản và được gắn với bề mặt tế bào nội mạc. Việc biểu thị yếu tố mô dẫn đến hoạt hoá yếu tố X. Yếu tố X xúc tác để chuyển prothrombin thành

thrombin sẽ hoạt hóa các chất tiền đông, khởi động hoạt hoá protein C khởi đầu cho quá trình hình thành tiền chất chống đông.

1.4.3. Cơ chế tổn thương xơ vữa mạch máu: [73],[79]

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng những con đường chuyển hóa đa dạng phối hợp với tình trạng làm tăng tác dụng nhiễm độc do tăng glucose máu ở bệnh nhân ĐTĐ dẫn đến bệnh lý mạch máu nhỏ và mạch máu lớn. Những thay đổi về cấu trúc và chức năng trong tuần hoàn vi mạch tương tác với mạch máu lớn. Sự tương tác này có thể đưa đến hậu quả tăng rối loạn chức năng nội mạc, xơ vữa động mạch và các biến chứng mạch máu [28].

Rối loạn chức năng nội mạc dẫn đến xơ vữa mạch máu trên bệnh nhân ĐTĐ typ2. Trong bệnh ĐTĐ tăng glucose máu sẽ tạo ra nhiều sản phẩm đường hoá cuối cùng (AGE- Advanced glycation end products) thông qua con đường hoạt hóa protein không cần enzyme, chính quá trình này gây biến đổi các chuỗi polypeptide. Sự tương tác giữa AGE và receptor đặc hiệu của chúng (RAGE) trên tế bào nội mạc dẫn đến tăng thrombomodulin và hoạt hóa các receptor của các cytokin như interleukin-1 (IL-1) yếu tố hoại tử u (TNF α) và các yếu tố tăng trưởng dẫn đến hiện tượng di trú và tăng sinh các tế bào cơ trơn mạch máu và hình thành các kích thích gây viêm xảy ra ở thành mạch của bệnh nhân ĐTĐ.

Các thụ thể hạt ở tế bào nội mô (Endothelial Microparticles: EMPs) là các túi nhỏ kích thước 0,1 – 2 μ m có nguồn gốc từ màng plasma trong tổn thương nội mô. EMP bám và kích hoạt các bạch cầu đơn nhân, liên kết EMP – monocyte đã được tìm thấy là dấu hiệu của hiện tượng viêm. Ngoài ra, các vi hạt có nguồn gốc từ màng plasma của tiểu cầu, bạch cầu, hồng cầu cũng tham gia vào phản ứng viêm, đông máu và các bệnh tim mạch. EMP lưu hành cao trong máu phản ánh tổn thương tế bào như một dấu hiệu đại diện cho rối loạn chức năng tim mạch và bệnh đái tháo đường typ 2. Cũng giống như tăng

CECs, tăng EMP, tăng TNF- α cũng phản ánh tổn thương nội mô đang diễn ra trên người bệnh đái tháo đường typ 2. EMP làm tăng kích thích viêm dính nội mạc và huyết khối. Trong ĐTĐ typ 1 mức độ liên kết của EMP tương quan với mức kiểm soát đường huyết. Ngược lại, EMP tăng cao trong ĐTĐ typ 2 và là yếu tố nguy cơ độc lập với thời gian mắc bệnh ĐTĐ, rối loạn lipid hoặc tăng huyết áp.

Các thụ thể có hạt ở nội mô làm tăng hiện tượng chết theo chương trình và tổn thương mạch máu trong đái tháo đường.

Tăng sinh tế bào nguồn nội mô làm tăng độ kết dính và tăng tái cấu trúc mạch máu trong bệnh ĐTĐ.

Tế bào nguồn nội mô (Endothelial Progenitor cells: EPCs) được phát hiện vào năm 1997, như các tế bào tuần hoàn có nguồn gốc từ tủy xương và là tế bào tiền thân có thể biệt hóa thành tế bào nội mô trưởng thành trên in vitro và in vivo. Tế bào nguồn nội mô có chức năng sinh lý và bệnh lý tăng sinh mạch máu và biệt hóa thành tế bào nội mô trưởng thành. Tế bào nguồn nội mô có hai chức năng quan trọng trong hệ thống tim mạch là tái sinh của lớp nội mô và hình thành các mạch máu mới. Vì vậy, không giống như tăng tế bào nguồn nội mô tự do lưu hành trong máu CECs, tăng sinh tế bào nguồn nội mô là một bằng chứng cho thấy làm giảm các yếu tố nguy cơ đối với bệnh tim mạch. Trong ĐTĐ typ 2 chức năng tăng sinh và di trú của tế bào nguồn nội mô suy giảm, việc tăng EPCs làm giảm biến chứng mạch máu ngoại vi của người bệnh ĐTĐ typ 2. Những phát hiện mới này đã đưa ra một quan niệm mới về cơ chế bệnh sinh của tăng sinh mạch bị suy giảm sẽ làm tăng thiếu máu cục bộ ở người bệnh ĐTĐ. Một điều tra về mối liên quan giữa số lượng EPCs lưu hành trong máu trước và sau khi điều trị cho thấy rằng điều trị ĐTĐ

làm tăng đáng kể số lượng EPC là yếu tố quan trọng trong việc hình thành mạch và xơ vữa động mạch trong ĐTĐ.

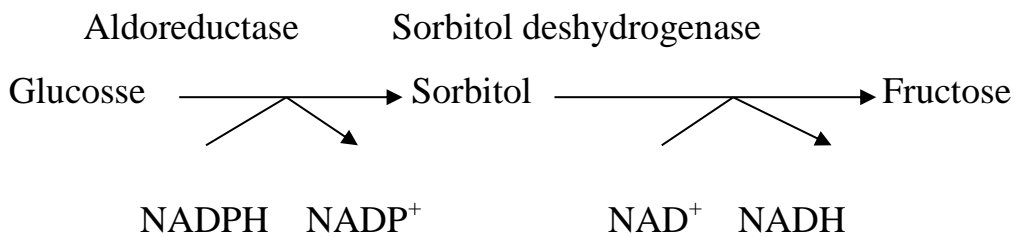
1.4.3.1. Vai trò của tăng đường máu [52], [79], [81],

Tình trạng tăng glucose máu gây rối loạn chuyển hoá glucose bằng nhiều con đường khác nhau là một yếu tố quan trọng trong quá trình gây xơ vữa mạch máu ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2.

Trong trường hợp mắc bệnh ĐTĐ tăng đường máu kéo dài làm cho tăng chuyển hoá glucose theo nhiều con đường khác nhau.

+ Chuyển hóa đường theo con đường polyol:

Chuyển hóa theo con đường polyol tạo ra fructose và sorbitol trong tổ chức được Hers mô tả năm 1956, đến năm 1966 Gabbay đã chứng minh chính việc tăng đường máu kéo dài đã gây tình trạng ngộ độc tế bào. Ở người bình thường chuyển hóa theo con đường polyol đóng vai trò thứ yếu nhưng ngược lại ở người ĐTĐ con đường này lại tăng rõ rệt. Dưới tác dụng của aldoceto-reductase đặc biệt là aldoreductase, glucose sẽ bị khử thành sorbitol và chuyển thành fructose dưới tác dụng của sorbitol deshydrogenase [127].



Ở điều kiện bệnh lý ở người bệnh ĐTĐ do tăng quá trình chuyển hóa theo con đường polyol gây tích tụ một lượng lớn sorbitol nên gây một loạt các biến đổi như sau:

- Tăng áp lực thẩm thấu trong các tế bào.
- Giảm NADPH do đó làm giảm sinh các chất chống oxy hóa, làm giảm nồng độ glutathione, acid ascorbic, vitamin E là những chất chống lại các gốc tự do gây độc với tế bào vì vậy mạch máu dễ bị các chất oxy hóa làm tổn

thương. Việc giảm NADPH làm các tế bào nội mạc giảm sản xuất NO, do đó ảnh hưởng đến chức năng bảo vệ mạch máu.

- Tăng tỷ lệ NADH/NAD làm giảm hoạt động của hệ thống bơm $\text{Na}^+ \text{K}^+$ - ATPase làm thay đổi tính thấm của màng tế bào đặc biệt là các tế bào mạch máu.

- Tăng tích tụ sorbitol gây tăng quá trình chuyển hóa myoinositol dẫn đến giảm myoinositol. Chất này có trong lớp phospholipids tại màng tế bào giúp điều hoà hoạt động của $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPase thông qua vai trò của proteinkinase C. Giảm myoinositol sẽ gây rối loạn tính thấm của màng tế bào.

+ Đường hóa protein:

- Đường hóa protein không cần enzym (glycosyl hóa) là phản ứng xảy ra tức thì trong đời sống của protein.

- Bình thường phản ứng này rất yếu. Khi có tăng glucose máu mạn tính phản ứng này trở nên mạnh. Nồng độ glucose máu càng cao thì hiện tượng glycosyl hóa càng mạnh để tạo ra các sản phẩm Amadori có thể liên kết chéo với nhau thông qua phản ứng carbonyl giữa chúng với các protein, lipoprotein, amin, nucleotide để tạo nên các sản phẩm tận bậc cao (các sản phẩm tận cùng).

- Các sản phẩm này có thể tác động đến chức năng của nhiều loại protein và gây tác động qua vai trò trung gian gốc tự do trong quá trình gây nên các biến chứng của người bệnh ĐTĐ. Đối với thành mạch chúng gắn với các chất có trong thành mạch gây rối loạn cấu trúc 3D của protein làm thay đổi điện tích trên thành mạch và tương tác với các protein vận chuyển của mạch máu. Ngoài ra các sản phẩm tận cùng còn gắn với các protein tổ chức nhất là collagen typ III và IV của mạch máu làm thay đổi cấu trúc của thành mạch làm mất tính đàn hồi của thành mạch máu [52],[134].

- Tăng các sản phẩm tận cùng của quá trình glycosyl hóa sẽ tạo ra nhiều sản phẩm đường hoá cuối cùng (AGE: Advanced glycation end products) AGE gây

bất hoạt NO và tăng tính nhạy cảm của LDL-c với sự oxy hóa. Sự tương tác giữa AGE và receptor đặc hiệu của chúng (RAGE) trên tế bào nội mạc dẫn đến tăng brombomodulin sẽ tạo ra nhiều sản phẩm đường hoá cuối cùng (AGE: Advanced glycation end products). Sự tương tác giữa AGE và receptor đặc hiệu của chúng (RAGE) trên tế bào nội mạc dẫn đến tăng brombomodulin trên tế bào nội mạc mạch máu làm hoạt hóa các thụ thể cytokin như interleukin-1 (IL-1), yếu tố hoại tử u (TNF α) và các yếu tố tăng trưởng dẫn đến hiện tượng di trú và tăng sinh các tế bào cơ trơn mạch máu [29].

Hậu quả cuối cùng là thay đổi tính thấm của thành mạch máu tạo điều kiện thuận lợi cho sự di trú của các tế bào đơn nhân, tăng biến đổi các monocyte thành các đại thực bào bắt giữ các phân tử LDL tiếp theo là hình thành các tế bào bọt khởi đầu cho quá trình hình thành mảng xơ vữa [4],[72],[83].

Đái tháo đường có nguy cơ cao hơn 10 lần bệnh lý tim mạch. Tại Mỹ có tới 77% người bệnh đái tháo đường phải nhập viện vì biến chứng tim mạch. ĐTĐ góp phần làm gia tăng nhanh chóng xơ vữa mạch máu. Bệnh lý tim mạch là một trong những biến chứng của người bệnh ĐTĐ với tỷ lệ ở nam và nữ như nhau.

Tỷ lệ tử vong do nhồi máu cơ tim ở người đái tháo đường cao hơn 4 lần so với người không bị đái tháo đường. Xơ vữa động mạch cảnh thương gặp ở bệnh nhân đái tháo đường. Trong khi đó, xơ vữa mạch cảnh làm tăng gấp đôi nguy cơ đột quy và tăng gấp 3 tỷ lệ tử vong và sa sút trí tuệ do đột quy. Đái tháo đường còn làm tăng gấp 2 đến 4 lần nguy cơ xơ vữa động mạch ngoại vi, với nguy cơ xuất hiện triệu chứng đau cách hồi cao gấp 3,5 lần ở nam giới và 8,6 lần ở nữ giới.

Nguy cơ bị nhồi máu cơ tim ở người ĐTĐ cũng cao hơn. Sau khi nhồi máu cơ tim biến chứng tử vong ở người ĐTĐ cao hơn người không bị ĐTĐ.

Đái tháo đường và xơ vữa mạch máu có mối quan hệ qua lại. Đái tháo đường là yếu tố nguy cơ lớn cho xơ vữa mạch và chính xơ vữa mạch làm các biến chứng của đái tháo đường càng trở lên nặng nề hơn.

+ Stress oxy hóa:

Stress oxy hóa đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh của biến chứng mạch máu do ĐTĐ. Stress oxy hóa làm gia tăng các dẫn chất oxy hóa bị giảm hoạt tính, làm rối loạn cân bằng oxy hóa khử dẫn đến rối loạn chức năng tế bào. Stress oxy hóa làm biến đổi cấu trúc của nhiều phức chất như acid nhân, lipid và protein. Các dẫn chất này có thể làm biến đổi cấu trúc AND và gây hậu quả độc đối với tế bào dẫn đến rối loạn quá trình tăng sinh và tái tạo của tế bào nội mô. Oxy hóa các lipid màng tế bào làm thay đổi đặc tính chức năng của màng tế bào.

Stress oxy hóa gây phá hủy ty thể và làm tổn thương những kho dự trữ calci trong tế bào, tăng peroxide (O_2^-) không những làm bất hoạt NO mà còn làm co mạch.

Ngoài ra còn làm tăng trương lực mạch máu và làm tăng tính thấm của lớp nội mạc. Hiện tượng stress oxy hoá làm tăng sản sinh các gốc tự do nên làm ức chế NO từ tế bào nội mạc mạch máu, oxy hóa các LDL tạo điều kiện cho hình thành mảng xơ vữa trên bệnh nhân ĐTĐ [92].

+ Vai trò của insulin và kháng insulin:

*** Vai trò của insulin**

Insulin tác động vào chức năng nội mạc bằng cả 2 cách: trực tiếp hoặc gián tiếp. Trực tiếp là do insulin là chất truyền tin thứ 2 trong quá trình tổng hợp NO. Gián tiếp là insulin hoạt hóa tổng hợp NO theo con đường từ L- arginin.

Khi nồng độ glucose máu tăng cao sẽ kéo theo một loạt biến đổi ngay trong phạm vi môi trường của hệ mạch máu. Hậu quả là bất hoạt các chức năng của hệ thống nội mạc, tạo điều kiện cho sự hình thành và phát triển của tổn thương xơ vữa mạch máu [73].

* Vai trò của kháng insulin [127]

Tình trạng kháng insulin thường thấy ở người bệnh ĐTD typ2 cũng là nguyên nhân gây rối loạn chức năng của tế bào nội mô.

Trong tình trạng kháng insulin sản phẩm NO giảm xuống. Mặt khác khi có tình trạng kháng insulin sẽ tăng sản xuất các acid béo tự do càng làm giảm chức năng tế bào nội mạc.

Các VLDL được thanh thải chủ yếu khỏi tuần hoàn nhờ thụ thể LDL. Đề kháng insulin còn làm giảm hoạt tính của thụ thể LDL do vậy làm chậm thanh thải VLDL. Thêm vào đó, đi cùng với kháng insulin là tình trạng thừa cân, béo phì, THA, rối loạn chuyển hóa lipid phối hợp với sự gia tăng nồng độ của các chất gây co mạch như endothelin và rối loạn các yếu tố tiền đông máu. Các yếu tố này vừa là nguyên nhân, vừa là yếu tố thúc đẩy quá trình xơ vữa động mạch nhiều năm trước khi xuất hiện tăng glucose máu [73].

Kháng insulin liên quan với quá trình tiến triển của tình trạng giảm dung nạp đường huyết và ĐTD tít 2 song ĐTD rất hiếm khi xuất hiện ở những đối tượng kháng insulin mà hoàn toàn không có rối loạn chức năng tiết insulin của tế bào β . Trong số các yếu tố liên quan đến cơ chế ở BN ĐTD tít 2 hàng đầu phải kể đến là tình trạng kháng insulin thậm chí kể cả từ khi chưa có béo, mới chỉ có yếu tố gen trong sự xuất hiện kháng insulin. Dưới ảnh hưởng của các yếu tố môi trường trên nền thay đổi gen có sẵn sẽ xuất hiện kháng insulin và sau đó là ĐTD tít 2.

Xuất phát từ nhận xét trong ĐTD tít 2 nhiều khi glucose tăng mà insulin vẫn bình thường thậm chí tăng cao cho nên: Kháng insulin xảy ra khi tế bào của mô đích không đáp ứng hoặc bản thân các tế bào này chống lại sự tăng insulin. Thực tế là có nhiều BN ĐTD tít 2 có nồng độ insulin trong máu vẫn bình thường thậm chí tăng cao, ngay sau khi ăn hoặc khi uống đường. Vậy giả thiết là liệu có sự suy giảm hoạt động của insulin nội sinh? Sự suy giảm này có thể xảy ra ở các khâu: Giảm độ nhạy của insulin, giảm đáp ứng bài tiết insulin và cuối cùng là vừa giảm độ nhạy vừa giảm đáp ứng.

Kháng insulin là cơ chế bệnh sinh chủ yếu của bệnh ĐTĐ tít 2 đồng thời cũng là yếu tố đóng vai trò quan trọng trong sự xuất hiện biến chứng cơ quan đích trong đó có BTM. Hơn thế nữa, kháng insuslin còn là chỉ số có ảnh hưởng đến tiến triển, hiệu quả điều trị của bệnh nói chung và biến chứng nói riêng. Kết quả nghiên cứu cho thấy: kháng insulin xuất hiện từ 10-12 năm trước khi bệnh ĐTĐ tít 2 biểu hiện trên lâm sàng. Trong thời gian trên tuy nồng độ glucose huyết thanh vẫn bình thường hoặc thuộc giai đoạn tiền lâm sàng của bệnh song đã xuất hiện tổn thương thận chủ yếu biểu hiện bằng MAU. Những trường hợp tiền ĐTĐ có MAU (+) nếu sau đó chuyển sang giai đoạn lâm sàng của bệnh thì MAU vẫn tồn tại và sau đó tiến triển sang giai đoạn tiếp theo. Ngược lại, nếu tình trạng trên không phát triển thành bệnh thật sự thì MAU cũng có thể vẫn tồn tại hoặc trở về bình thường.

Một số tác giả khi nghiên cứu về mối liên quan giữa một chỉ số kháng insulin với mức độ tổn thương thận đã nhận xét: kháng insulin, tăng insulin máu là yếu tố nguy cơ độc lập gây gia tăng tổn thương thận ở bệnh nhân đái tháo đường tít 2. Kháng insulin, tăng insulin máu làm giảm nitric oxit do nội mạc mạch máu tiết ra, tăng stress oxy hoá là những cơ chế quan trọng trong tiến triển bệnh thận mạn do đái tháo đường tít 2.

Nồng độ insulin, chỉ số kháng insulin liên quan có ý nghĩa với mức độ tổn thương thận thể MAU và gia tăng khi chuyển sang giai đoạn MAC và cao nhất khi có STMT

1.4.3.2. Vai trò của các yếu tố nguy cơ khác gây xơ vữa mạch ở bệnh nhân ĐTĐ có biến chứng bệnh lý thận:

***Tăng huyết áp (THA)**

Tăng huyết áp (THA) đóng vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của xơ vữa động mạch và các thay đổi mạch máu. Nguy cơ bệnh tim thiếu máu tăng dần cùng với con số huyết áp.

THA và ĐTĐ là 2 nguyên nhân lớn dẫn đến bệnh lý tim mạch và suy thận mạn. THA- ĐTĐ làm tăng nguy cơ của bệnh lý tim mạch phối hợp.

Kiểm soát tốt huyết áp làm giảm đáng kể tỷ lệ tử vong do tai biến mạch máu não [34],[117].

Ở người bệnh ĐTĐ typ2 trong nghiên cứu UKPDS có tới 38% đã được chẩn đoán đã có THA.

THA và ĐTĐ là hai nguyên nhân lớn dẫn đến suy thận mạn tính ở Mỹ (Có trên 65% trường hợp đến 80% những người bị bệnh thận mạn tính có THA và giảm mức lọc cầu thận).

Thêm vào đó, tăng huyết áp cũng làm giảm điều hòa hoạt tính tổng hợp NO, giảm khả năng sinh học của NO và tăng ROS (Reactive oxygen species) là các phân tử oxygen phản ứng trong tăng huyết áp làm hoạt hoá các cơ chế khác như oxy hoá LDL, oxy hóa bạch cầu đơn nhân và đại thực bào, tăng sinh tế bào cơ trơn) góp phần vào cơ chế xơ vữa mạch.

Rối loạn chức năng nội mạc ở người ĐTĐ có THA chủ yếu do tình trạng thiếu NO của tế bào nội mạc do giảm quá trình oxy hóa của L-arginin thành NO.

Theo tiêu chuẩn chẩn đoán và phân loại tăng huyết áp theo JNC 8 (JNC 8 Guideline for the Management of Hypertention in Adults) [72].

*** Rối loạn lipid máu:**

Người mắc bệnh ĐTĐ typ2 có tỷ lệ rối loạn chuyển hóa lipid cao gấp 2-3 lần so với người không bị ĐTĐ.

Nghiên cứu UKPDS thấy ở người ĐTĐ có tăng LDL-c, tăng triglycerid, giảm HDL-c. Những rối loạn này luôn kết hợp với tăng nguy cơ mắc bệnh lý mạch vành.

Xơ vữa mạch thông thường bắt đầu bằng sự khuếch tán và luôn giữ các lipoprotein sinh xơ vữa vào tế bào nội mô của thành động mạch dẫn đến hình thành một tổ chức đậm gọi là mảng xơ vữa hay atheromatous hoặc fibrifatty (mảng bám) bao gồm hỗn hợp các đại thực bào, tế bào lympho, các tế bào cơ

tron (SMCs), các mảnh cholesterol thoái hóa, các mảnh vụn hoại tử và các tế bào bọt [64].

Giai đoạn đầu là những vệt mỡ, lõi lipid được bao phủ trong một nắp xơ rồi các mảng bám xơ tiến hóa từ các vệt béo thông qua sự tích tụ của mô liên kết với sự gia tăng của tế bào cơ trơn tràn ngập chất béo. Tổn thương này lấn sâu vào lớp dưới nội mạc và quá trình này cứ diễn tiến như vậy làm cho động mạch ngày càng nhiều các mảng bám xơ [32].

Nồng độ cholesterol máu cao là một trong những yếu tố nguy cơ cao của bệnh mạch vành do sự bắt giữ các LDL bị biến đổi bởi các receptor thu dọn (scavenger receptor A – SRA) SRA không giống như receptor LDL. Các dạng LDL có thể bị bắt giữ bởi SRA là LDL bị oxy hóa, LDL ngưng kết, LDL chứa các phức hợp miễn dịch... trong đó LDL bị oxy hóa đóng vai trò quan trọng. Khi nồng độ LDL huyết tương tăng cao dẫn đến tăng kết monocyte vào tế bào nội mạc động mạch đồng thời tăng tốc độ đi vào lớp trong thành động mạch (intima) của LDL [135].

Bệnh nhân đái tháo nguy cơ phát triển xơ vữa động mạch cao hơn từ hai đến sáu lần so với người bình thường. Một phần của nguy cơ cao này là do các rối loạn lipid máu. Rối loạn chuyển hóa lipid trong đái tháo đường có đặc điểm là tăng các LP chứa apo B gây vữa xơ động mạch, tăng LDL và giảm HDL. Vì LDL nhỏ, nặng có thể đi vào khoang dưới nội mạc một cách dễ dàng, tăng gắn với proteoglycan và làm tăng khả năng bị oxy hóa. Việc tạo thành các sản phẩm tận glycosyl hóa (Advanced glycation end-production) tăng trong đái tháo đường. Các protein này gắn với receptor đặc hiệu trên tế bào động mạch dẫn đến tăng stress oxy hóa trong tế bào, tổng hợp các phân tử kết dính tế bào nội mạc, hóa ứng động các bạch cầu monocyte, giải phóng các cytokin và các yếu tố tăng trưởng. Vì vậy, các con đường oxy hóa, glycosyl

oxy hóa tăng trong đái tháo đường là có khả năng làm tăng quá trình xơ vữa động mạch [4].

Trong nghiên cứu Interheart người ta thấy rằng việc đánh giá tỷ lệ Apo-B/ApoA-I ở 52 quốc gia cho thấy nếu tỷ lệ này càng lớn thì nguy cơ tim mạch càng cao. Tỷ lệ này càng lớn thì tăng rối loạn lipid máu tăng xơ vữa cũng như gia tăng sự đề kháng insulin là yếu tố có liên quan rất chặt chẽ với cơ chế gây xơ vữa mạch máu [4],[136],[137].

Rối loạn chuyển hóa lipoprotein đóng vai trò quan trọng trong quá trình xơ vữa mạch máu [127],[138].

Khi một số lipoprotein có khả năng sinh xơ vữa động mạch tăng cao trong máu, đại thực bào sẽ hấp thu những mảnh LDL bị biến đổi, chuyển dạng thành những tế bào bọt (foamcell) và tích tụ lại trên thành mạch đã bị biến đổi là dấu hiệu đặc trưng cho tổn thương xơ vữa mạch. Trong quá trình này, bạch cầu đơn nhân được chuyển thành đại thực bào và hình thành những thụ thể đặc biệt đối với các lipoprotein cũ hoặc bị biến đổi về mặt hóa học, trước hết là đối với những lipoprotein bị oxy hóa. Quá trình này được gọi là quá “làm sạch”. Các lipoprotein cũ sẽ bị biến đổi bởi các đại thực bào hay còn gọi là “cơ chế thu dọn”. Tuy nhiên trong quá trình làm sạch có thể bị quá tải và dẫn đến rối loạn chức năng của thành mạch và hình thành những mảng xơ vữa thực sự.

Đánh giá rối loạn chuyển hóa lipid:

Theo chương trình giáo dục quốc gia về lipid máu (NCEP National Cholesterol Education Program) và theo ATP III (tập trung vào dự phòng cấp 1 cho những người có nhiều yếu tố nguy cơ) đã đưa ra đánh giá rối loạn lipid máu ở người trưởng thành như sau:

Đánh giá Bilan Lipid máu theo ATPIII (2004) [127], [126].

Bảng 1.3: Đánh giá Bilan Lipid máu theo ATPIII (2004)

Chỉ số lipid máu		Trị số mg%	Trị số mmol/L
Cholesterol	Bình thường	< 200	< 5,17
	Giới hạn cao	200 – 239	5,17 – 6,19
	Cao	≥ 240	≥ 6,2
Triglycerid	Bình thường	< 150	< 1,7
	Giới hạn cao	150 – 199	1,7 – 2,259
	Cao	200 – 499	2,26 - 5,649
	Rất cao	≥ 500	≥ 5,65
HDL	Thấp	< 40	< 1,03
	Bình thường	40 - < 60	1,03 – 1, 54
	Cao	≥ 60	≥ 1,55
LDL-C	Tối ưu	< 100	< 2,58
	Gần tối ưu	100 – 129	2,58 – 3,35
	Giới hạn cao	130 – 159	3,36 – 4,12
	Cao	160 – 189	4,13 – 4,89
	Rất cao	≥ 190	≥ 4,90

*** Béo phì [35]**

Béo phì là một nguy cơ lớn gây đái tháo đường khi mỡ cơ thể quá 64% ở nam và 77% ở nữ dễ bị đái tháo đường và một số bệnh lý không lây nhiễm khác như tăng huyết áp do tăng hấp thu muối, suy giảm việc đào thải natri tại ống thận. Béo phì là một nguyên nhân gây tăng đề kháng insulin và rối loạn chuyển hóa lipid và tạo điều kiện thuận lợi cho tăng xơ vữa mạch.

Béo phì là yếu tố nguy cơ rất rõ rệt tới bệnh lý tim mạch mà nguyên nhân chính là do tăng huyết áp, tăng LDL-C, tăng triglycerid, tăng VLDL-C, tăng cholesterol, tăng fibrinogen huyết, tăng PAI-1 (Plasminogens Activator Inhibitor-1) và tăng insulin.

Béo phì là một trong những yếu tố nguy cơ chính của các bệnh mạn tính không lây như bệnh mạch vành, bệnh ĐTĐ typ2.

Những người béo phì có tỷ lệ ĐTĐ typ 2 tăng 3-5 lần tỷ lệ chung. Trong số 15 triệu người mắc ĐTĐ ở Hoa Kỳ thì có tới 90% trong số họ là thừa cân béo phì.

Béo phì được xem là dấu ấn của hội chứng chuyển hóa. Hội chứng chuyển hóa góp phần vào tiến triển đái tháo đường, THA, xơ vữa mạch và bệnh tim mạch nói chung.

Bảng 1.4: Tiêu chuẩn chẩn đoán béo phì [57]

Phân loại	BMI (kg/m ²)	Yếu tố nguy cơ phối hợp với các bệnh khác	
		Số đo vòng eo <90 cm (với nam) ≥ 90cm <80cm (với nữ) ≥ 80 cm	
Gầy	< 18,5	Thấp (nhưng là yếu tố nguy cơ với các bệnh khác)	Bình thường
Bình thường	18,5 - 22,9	Bình thường	Tăng
Béo	≥ 23		
+ Có nguy cơ	23 - 24,9	Tăng	Tăng trung bình
+ Béo độ 1	25 - 29,9	Tăng trung bình	Nặng
+ Béo độ 2	≥ 30	Nặng	Rất nặng

*** Thuốc lá**

Thuốc lá làm giảm chức năng của hệ thống nội tiết, biến đổi quá trình chuyển hóa chất và gây nhiều ảnh hưởng có hại. Hút thuốc làm tăng nguy cơ xơ vữa động mạch và bệnh lý tim mạch do tăng các yếu tố co mạch, tăng ngưng tập tiểu cầu và tăng kết dính monocyct vào tế bào nội mạc.

***Nồng độ homocysteine [26], [139].**

Nồng độ homocysteine tăng dần song song với giảm chức năng thận. Người ta đã phát hiện có liên quan giữa tăng homocysteine với tăng độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh ở các bệnh nhân suy thận. Nguy cơ xơ vữa mạch tăng cao gấp 3,6 lần ở người có nồng độ homocysteine $> 27 \mu\text{mol/l}$ so với người có nồng độ homocysteine thấp hơn $27 \mu\text{mol/l}$. Cơ chế của homocysteine gây tổn thương mạch máu thì còn chưa thật sự rõ ràng, mặc dù vậy homocysteine có thể gây tổn thương nội mạc mạch máu, rối loạn chức năng nội mạc, làm tăng sinh tế bào cơ trơn và tăng kết dính bạch cầu đơn nhân tại mạch máu.

Tăng homocysteine là yếu tố nguy cơ độc lập cho các biến chứng tim mạch và mạch máu như bệnh tim thiếu máu cục bộ và các tai biến mạch máu khác ở bệnh nhân có tăng ure máu và bệnh nhân suy thận.

*** Rối loạn đông cầm máu trong đái tháo đường**

Đái tháo đường, đặc biệt là typ 2 có thể gây rối loạn hoạt động đông cầm máu thông qua một loạt các cơ chế phức tạp có liên quan đến bất thường chức năng của tất cả các yếu tố tham gia trong hệ thống này dẫn đến sự mất cân bằng sinh lý giữa các yếu tố đông cầm máu và yếu tố chống đông. đưa đến xu hướng tăng đông rõ rệt. Các yếu tố này có liên quan chặt chẽ với sự xuất hiện của các biến chứng mạch máu trong đái tháo đường..

Đái tháo đường làm tăng hoạt tính của yếu tố VII. Khi kiểm soát glucose và nồng độ triglycerid làm ảnh hưởng đến hoạt tính của yếu tố VII. Sự thay đổi nồng độ yếu tố VII cũng liên quan rõ rệt với các biến chứng của

đái tháo đường, đặc biệt là tổn thương thận. Ngoài ra, yếu tố VIII cũng tăng trong đái tháo đường typ 2, điều này có liên quan đến rối loạn chức năng mạch máu và làm tăng quá trình viêm.

Nồng độ fibrinogen được phát hiện tăng trong đái tháo đường so với người khỏe mạnh cùng tuổi, đặc biệt với sự có mặt của biến chứng vi mạch và biến chứng mạch máu lớn [2].

*** Vai trò của rối loạn chuyển hóa canxi-phospho**

Bệnh thận mạn gây các biến chứng động mạch đặc biệt là xơ cứng động mạch nguyên nhân chính là tăng canxi và tăng quá trình canxi hóa mạch máu có thể xuất hiện thành mạch, cơ tim và các van tim. Canxi hóa nội mạc xuất hiện trong các tổn thương xơ vữa, còn canxi hóa trung mạc thường tăng theo tuổi và thời gian mắc bệnh thận mạn [19],[23].

Tăng phospho máu thường gặp ở bệnh nhân suy thận mạn và có liên quan chặt chẽ với hiện tượng canxi hóa mạch máu và bệnh xơ vữa mạch [106]. Khi Ca x P tăng cao làm tăng tỷ lệ tử vong do tim mạch cho những bệnh nhân bệnh thận mạn. Ngoài ra, bệnh thận mạn tính giai đoạn cuối dẫn đến rối loạn chuyển hóa canxi trong cơ thể và là nguyên nhân phổ biến nhất của cường cận giáp thứ phát [27].

1.5. Một số phương pháp chẩn đoán hình ảnh xơ vữa mạch và hẹp, tắc mạch [72],[117],[140]

Việc chuẩn đoán bệnh lý mạch máu ngày càng có nhiều kỹ thuật tiên bộ. Sự lựa chọn một kỹ thuật chẩn đoán mạch đóng một vai trò quan trọng không những về phương diện chẩn đoán mà còn liên quan đến thái độ điều trị.

1.5.1. Chụp động mạch: (Angiography)

Đây là một kỹ thuật chẩn đoán mạch máu bằng cách luồn vào động mạch một ống thông qua đó đưa vào mạch máu chất cản quang cho phép xác định

chính xác các tổn thương của động mạch về hình thể, vị trí thấu kính mạch, tính chất lưu thông và hình ảnh tuần hoàn của mạch. Tuy nhiên chụp động mạch không phải là phương pháp áp dụng cho mọi đối tượng, nó có thể gây ra một số tai biến như dị ứng thuốc, khối máu tụ và phương pháp này phải được tiến hành ở trung tâm y tế lớn với nhân viên y tế có kỹ thuật cao mới thực hiện được.

1.5.2. Chụp cắt lớp vi tính:

Thăm dò động mạch bằng phương pháp chụp cắt lớp vi tính cho thấy được những lớp cắt ngang trước và sau khi tiêm vào chất cản quang. Những lớp cắt dày khoảng 5 - 10mm.

Bằng phương pháp này cho phép đánh giá các mạch máu lớn về mặt hình thể, cấu trúc bên trong và các tổn thương thành mạch. Chụp cắt lớp vi tính không đủ độ ly giải để nghiên cứu các tổn thương VXĐM vì không phân biệt được VXĐM và huyết khối, không đo được bề dày thành động mạch.

1.5.3. Siêu âm nội động mạch:

Dùng đầu dò siêu âm có tần số 20 MHz có độ phân giải cao, bằng phương pháp này có thể quan sát cấu trúc 0,1mm, độ sâu 3- 10mm. Với đầu dò được gắn vào đầu của một ống thông và đưa vào lòng mạch qua động mạch đùi để quan sát cấu trúc lòng mạch và thành động mạch.

1.5.4. Chụp cộng hưởng từ hạt nhân: (MRI)

Kỹ thuật thăm dò mạch máu này cho phép thực hiện các lớp cắt dọc, ngang và đưa ra nhiều khả năng xử lý hình ảnh và được số hoá. Bằng phương pháp chẩn đoán hình ảnh MRI không cần chất cản quang, cũng như chất phóng xạ, cho phép nghiên cứu hình thái và huyết động của dòng chảy động mạch.

Chụp cộng hưởng từ mạch máu có thể tìm các tổn thương mạch máu gây giảm lưu lượng máu và tình trạng thành mạch thường làm trên mạch máu não, thận và chi.

Chụp cộng hưởng từ phát hiện các khối phình mạch, cục máu đông hoặc hẹp do các mảng bám trong các mạch máu não hoặc phình tách động mạch chủ. Ngoài ra, MRI còn phát hiện hẹp các mạch máu dẫn đến tim, phổi, thận, chi.

1.5.5. Phương pháp chẩn đoán xơ vữa mạch qua siêu âm mạch máu [6], [7], [70], [71].

Phương pháp siêu âm là dùng sóng âm có tần số cao hơn 20000 Hertz chùm sóng siêu âm sẽ xuyên qua cấu trúc cơ thể đi thẳng theo hướng ban đầu nếu qua một cấu trúc đồng trở kháng. Các sóng siêu âm đã dội lại sẽ trở về đầu dò phát sóng và được đưa về bộ phận tiếp nhận rồi bộ khuếch đại của máy siêu âm để xuất hiện trên màn hình.

Siêu âm có ưu điểm là một kỹ thuật không xâm nhập, phương pháp này có thể tiến hành nhiều lần để theo dõi những biến đổi của mạch máu.

Thăm dò động mạch cảnh đoạn ngoài sọ cần một máy siêu âm - Duplex với đầu dò thẳng, tần số 7,5 MHz, doppler xung có thể đo tốc độ dòng máu và có bộ phận phân tích phổ.

Động mạch bình thường trên siêu âm hai chiều:

Dùng diện cắt ngang và cắt dọc qua mạch máu. Bằng các nhát cắt ngang ta có cái nhìn tổng quát về động mạch cảnh. Động mạch cảnh hình tròn trong âm, tăng sáng ở thành sau mà chu vi phân gianh giới bởi thành mạch. Động mạch cảnh gốc có hình bầu dục lớn tương ứng với chỗ phân nhánh động mạch cảnh, sau đó thành hai hình tròn nhỏ, tương ứng với động mạch cảnh trong và cảnh ngoài (động mạch cảnh trong nằm ngoài, có kích thước to hơn, động mạch cảnh ngoài nằm trong, có kích thước nhỏ hơn).

- Các nhát cắt dọc thấy toàn bộ động mạch cảnh theo chiều dọc. Động mạch cảnh trong thường nằm chệch ra phía sau, động mạch cảnh ngoài nằm phía trước thẳng theo trục của động mạch cảnh gốc. Qua đó ta có thể đo bề

dây lớp nội trung mạc của động mạch được xem là yếu tố chỉ điểm của vữa xơ động mạch.

Mục tiêu chính của thăm dò siêu âm Doppler trong bệnh lý mạch máu não là phát hiện các tổn thương gây tắc hẹp động mạch do xơ vữa. Đặc biệt các trường hợp hẹp nhiều trên 70% đường kính vì có nhiều nguy cơ gây tai biến thiếu máu cục bộ.

Đánh giá hình ảnh độ dày thành động mạch qua siêu âm:

Thành mạch có 4 lớp trên siêu âm, đánh giá được khi sử dụng đầu dò siêu âm 7,5 MHz.

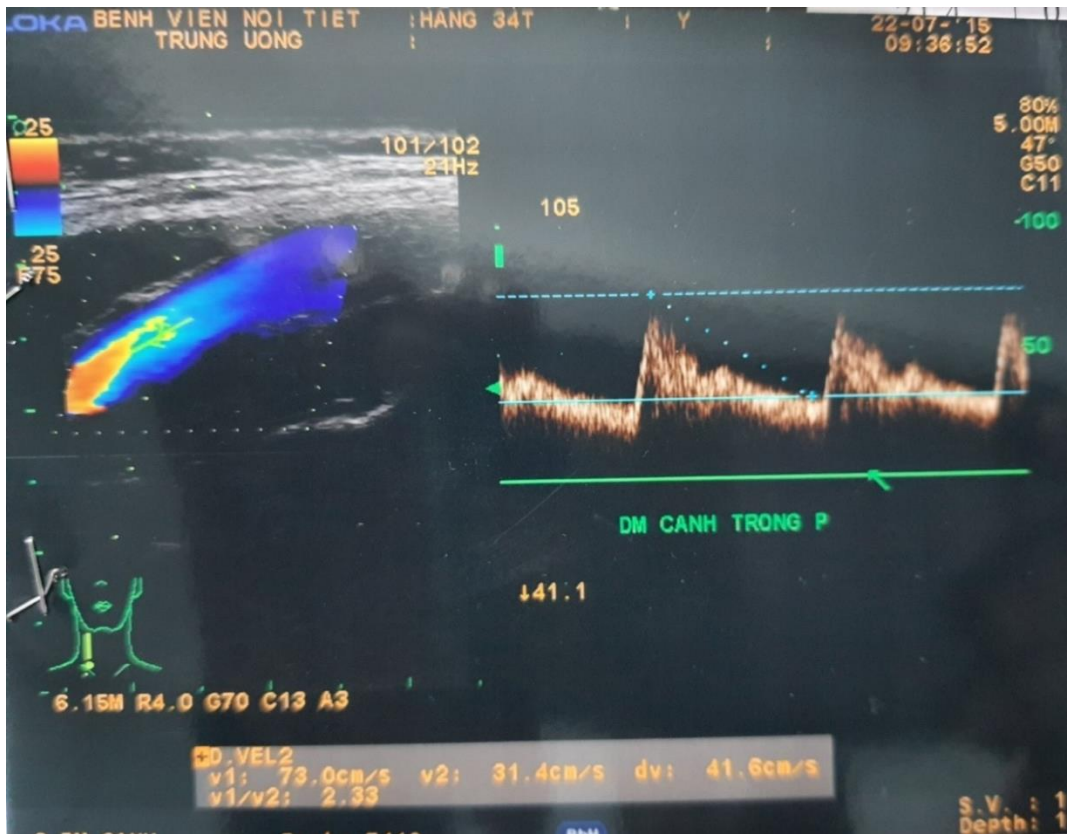
- Lớp thứ nhất: tăng âm nhẹ (màu xám đậm, dày nhẹ) tạo nên đường viền sáng (đường viền bên trong). Lớp này thích ứng với phân giới giữa máu (lớp lỏng) và lớp nội mạc (lớp rắn). Lớp này được gọi là lớp nội mạc. Độ dày lớp nội mạc thực tế mỏng hơn khi đo trên siêu âm và thường không thể phân biệt giữa lớp này và lớp sát lớp giữa (2/3 trong, không có mạch máu).

- Lớp thứ hai: rất mỏng và đồng âm (lớp giữa) thường khó quan sát thấy. Rất khó đánh giá chính xác này, và nó thích ứng với vùng ít tăng âm, xen giữa hai khoảng sáng không phải lớp nội mạc và ngoại mạc.

- Lớp thứ ba: rất dày và rất tăng âm, là lớp ngoại mạc

- Lớp thứ tư: đậm độ siêu âm nằm giữa lớp ngoại mạc và tổ chức mô xung quanh, tuy nhiên cũng khó phân biệt rõ ràng.

Hình ảnh siêu âm có thể cho thấy lớp sợi dọc dài của đường viền lớp vỏ đối với tổ chức xung quanh ở mỗi thì tâm thu. Ngoài ra, nó còn cho thấy nhịp đập bình thường của động mạch. Về cơ bản nhịp đập này xuyên qua động mạch có tính thấm, như vậy đường kính động mạch sẽ được nhận thấy nhất thời vào thời kỳ.



Hình 1.1: Hình ảnh siêu âm NTM ĐMC trên người bình thường



Hình 1.2: Hình ảnh xơ vữa mạch cảnh có hẹp mạch

1.5.6. Siêu âm Doppler mạch cảnh ở bệnh nhân đái tháo đường [70]

Siêu âm Doppler động mạch cảnh là phương pháp thăm dò không chảy máu, dễ thực hiện, có thể làm nhiều lần, có giá trị trong việc phát hiện và đánh giá các tổn thương xơ vữa gây tắc hẹp động mạch cảnh đoạn ngoài sọ. Độ âm của mảng xơ vữa tương ứng với cấu tạo của mảng xơ vữa.

- Mảng xơ vữa có giảm âm: Tương ứng với các mảng xơ mỡ, chứa nhiều lipid. Mức cản âm của các mảng này có thể thấp hơn hoặc bằng mức cản âm của cơ ức đòn chũm. Độ âm mức cản âm có thể đồng nhất hoặc không đồng nhất.

- Mảng xơ vữa đồng âm: Khi thành phần collagen trong mảng xơ vữa tăng lên thì mức sóng siêu âm dội trở lại đầu dò siêu âm cũng tăng lên. Vì các mảng xơ vữa chứa nhiều collagen sẽ có mức cản âm trung bình (Mức cản âm cao hơn so với cơ ức đòn chũm nhưng ít hơn so với ngoại mạc động mạch). Thường là đồng nhất nhưng có thể có những vùng giảm âm, tương ứng với huyết khối hoặc lắng đọng lipid ở trong mảng xơ vữa.

- Mảng xơ vữa tăng âm kèm theo có bóng cản: Tương ứng với các mảng xơ vữa, canxi hóa ở bệnh nhân ĐTD việc phát hiện mảng xơ vữa là cần thiết, siêu âm là phương pháp cho biết các thông tin về cấu tạo mảng xơ vữa nhờ đó có thể phát hiện các mảng có nguy cơ cao giúp cho việc quyết định điều trị.

Siêu âm cho ta biết bề mặt của mảng xơ vữa. Đánh giá đặc điểm bề mặt của mảng xơ vữa quan trọng vì các mảng xơ vữa có bề mặt không đều, các mảng có loét sẽ có nhiều nguy cơ cao, dễ tạo thành huyết khối. Nếu bề mặt của mảng trơn, đều gianh giới rõ khả năng không có loét.

Nếu trên bề mặt có chỗ khuyết bờ sắc thấy rõ trên lớp cắt dọc và lớp cắt ngang có thể nói mảng xơ vữa có loét.

Siêu âm đánh giá mức độ hẹp: Có thể đánh giá mức độ hẹp của mảng xơ vữa dựa vào hình ảnh siêu âm cắt lớp hoặc đo tốc độ dòng chảy bằng doppler.

Siêu âm đo bề dày lớp áo trong – áo giữa động mạch cảnh (Lớp nội trung mạc động mạch cảnh).

Vai trò của siêu âm Doppler động mạch cảnh trong bệnh lý một số bệnh

Trong các bệnh lý ĐMC, hay gặp nhất là nguyên nhân VXĐM, đây là một bệnh ngày càng gia tăng với đặc trưng tạo thành các MVX, tiến triển đến biến chứng hẹp, tắc, phình động mạch gây ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống và nguy hiểm tính mạng bệnh nhân.

Các tổn thương VXĐM đầu tiên bao giờ cũng xảy ra ở các động mạch lớn. Các sang thương thường định vị ở các vùng có tuần hoàn xoáy: chỗ phân nhánh, chỗ gấp khúc, nơi sinh ra các động mạch bàng hệ. ĐMC là một trong các vị trí tổn thương sớm của VXĐM, thu hút sự quan tâm, chú ý của cả các nhà nội và ngoại khoa. Trong các phương pháp thăm dò ĐMC thì siêu âm ĐMC là một phương pháp đã và đang được nghiên cứu nhiều vì các lý do sau:

+ ĐMC là một trong những nơi nhận tổn thương khá sớm của VXĐM.

+ Chẩn đoán bằng Doppler, ĐMC là vị trí dễ thăm dò, đặc biệt ĐMC đoạn ngoài sọ. Ngày nay, với sự phát triển của khoa học kỹ thuật, siêu âm ngày càng phát huy được giá trị trong việc chẩn đoán bệnh lý ĐMC.

Bề dày lớp nội trung mạc có liên quan chặt chẽ với mức độ xơ vữa của động mạch ở các vị trí khác của cơ thể. Khi bề dày lớp áo giữa – áo trong của động mạch cảnh giảm đi dưới tác dụng của các can thiệp nội khoa cũng gắn liền với giảm nguy cơ các biến cố tim mạch.

Đánh giá hình ảnh tổn thương xơ vữa động mạch qua siêu âm Doppler

Hình ảnh siêu âm của mảng xơ vữa được mô tả theo đường kính, bề mặt, cấu tạo. Kích thước mảng xơ vữa được đánh giá theo chiều dài, độ rộng, chiều dày của mảng xơ vữa và cũng đánh giá được vị trí của mảng xơ vữa khur trú theo sườn động mạch. Có thể đánh giá các mảng xơ vữa tăng âm, đồng âm hoặc giảm âm. Trong một số trường hợp có canci hóa khi chùm âm không đi qua được.

Ngoài ra, siêu âm còn có thể phát hiện thêm các tổn thương sau:

- Giải mỡ: Là vệt lớn màu vàng, đường kính có thể từ vài mm đến vài cm, bờ không rõ hơi nhô lên trên thành mạch và giải mỡ có âm vang thấp.

- Mảng xơ vữa: Là lớp mụn mỡ có đường kính khoảng 5 mm và bề dày khoảng 0,5 mm là mảng lipoprotein được bao quanh một lớp xơ đậm độ âm vang khá cao. Ở giai đoạn mới hình thành thương tổn là lớp hơi lồi lên trong lòng mạch có âm vang và lớp nội mạc tạo đường viền tăng âm. Đến khi mụn mỡ tiến đến xơ hóa sẽ tạo thành một giải nông và một giải sâu dưới lớp nội mạc tạo thành mảng vữa.

- Mảng vữa: Đó là mảng xơ vữa chứa các lipoprotein hoại tử là mảng vữa nhão giàu cholesterol, giới hạn với lớp nội mạc thành mạch bằng một giải xơ, cũng có thể xâm nhiễm tới lớp trung mạc. Mảng vữa là lớp giàu âm vang thường không đồng nhất. Trong đám xơ giàu âm vang đôi khi cần phân biệt với các đảo nhỏ có tăng đậm âm vang là do sự hình thành ban đầu của hiện tượng canxi hóa. Vì vậy không nhất thiết phải có bóng cản phía dưới. Các mảng vữa dần dần thâm nhiễm thêm có xu hướng kết tụ trên diện tích lớn hơn. Hiện tượng xơ hóa xảy ra và các mảng vữa biến dạng, sùi lên tạo nên hình ảnh lát đá. Trên hình ảnh siêu âm giai đoạn này thấy những mảng giàu âm vang không đồng nhất, đồng thời kèm bóng cản phía sau tương ứng với đám canxi hóa [14].

1.5.7. Ứng dụng siêu âm Doppler trong thăm dò mạch máu:

Thăm dò mạch máu bằng phương pháp siêu âm Doppler bao gồm các phương pháp như Doppler liên tục, Doppler xung, Doppler màu và Doppler năng lượng. Doppler xung và Doppler màu thường được kết hợp với siêu âm hai chiều (2D) để thăm dò đặc điểm giải phẫu cũng như chức năng của các tổn thương động mạch [14],[62].

1.5.7.1. Doppler liên tục

Đầu dò có hai tinh thể gồm áp điện, một tinh thể phát sóng siêu âm và một tinh thể nhận sóng siêu âm phản hồi.

Ưu điểm của siêu âm Doppler liên tục: Cấu tạo máy đơn giản, giá thành thấp, cho phép ghi lại các dòng chảy có tốc độ cao.

Nhược điểm của siêu âm liên tục: Không cho phép ghi chọn lọc ở một vùng, máy ghi lại tất cả các dòng chảy mà dòng siêu âm đi qua, đòi hỏi phải có nhiều kinh nghiệm, không phát hiện được các tổn thương nhỏ chưa thay đổi nhiều về huyết động.

1.5.7.2. Siêu âm kiểu B (2D)

Ưu điểm: Đầu dò quét tạo mặt phẳng vuông góc với mặt phẳng của da tiếp xúc với đầu dò, trên màn hình có thể thấy mặt cắt cấu trúc tim cũng như mạch máu như mặt cắt giải phẫu và thấy được các hoạt động của các cơ quan được khảo sát. Đối với các bệnh lý của động mạch có thể thấy được các tổn thương như: phình động mạch, tách động mạch, xơ vữa động mạch hay huyết khối siêu âm kiểu B có khả năng phát hiện với độ chính xác cao. Nhưng phương pháp này không cho biết được tình trạng huyết động.

Hai chỉ định của siêu âm kiểu B:

- Xác định đặc điểm của mảng xơ vữa: Tính chất đồng nhất hay không đồng nhất, bề mặt đều hay không đều, có canxi hóa hay không
- Đo chiều dày lớp nội trung mạc, tăng độ dày lớp nội trung mạc trong giai đoạn sớm và chưa gây rối loạn huyết động.

Nhược điểm của siêu âm hai chiều

Khó thăm dò các trường hợp có khí đặc biệt vùng bụng, trường hợp quá béo. Tổn thương có canxi hóa hoặc tổn thương có đậm độ âm giảm (huyết khối mới, mảng xơ vữa mới, tổ chức mỡ).

1.5.7.3. Doppler xung

Việc kết hợp giữa siêu âm Doppler xung với siêu âm hai chiều (Duplex) mang lại những hiệu quả rõ rệt có những ưu điểm sau:

- Cho phép thăm dò chọn lọc bằng cách đặt chính xác của sổ Doppler vào vị trí cần nghiên cứu. Điều chỉnh góc, điều chỉnh độ rộng của cửa sổ Doppler, tần số Doppler, tùy theo độ sâu và tốc độ dòng máu cho phép đạt được hình ảnh phổ Doppler chính xác

- Có thể ghi đồng thời với siêu âm hai chiều nên dễ dàng phát hiện được các tổn thương nhỏ, khur trú hay lan tỏa nhất là ở các chỗ phân nhánh. Phân biệt tắc hay hẹp cũng dễ dàng hơn.

1.5.7.4. Siêu âm Doppler màu – Color Duplex

Là sự kết hợp của siêu âm kiểu B, Doppler xung sử dụng phương pháp phân tích phổ và hình ảnh Doppler màu.

Doppler màu là kỹ thuật mới của siêu âm trong thăm dò các dòng chảy của tuần hoàn, cho biết sự chuyển dịch của dòng máu trong cấu trúc tim và mạch về không gian và thời gian, tốc độ chiều và kiểu dòng chảy. Quy ước chung màu đỏ nếu dòng máu hướng về đầu dò và màu xanh da trời nếu dòng máu chảy hướng rời xa đầu dò. Vận tốc lớn tương ứng với dòng có màu sắc nhạt, màu sắc sẫm tương ứng với vận tốc thấp hơn. Trong trường hợp dòng chảy rối thấy màu sắc đa dạng như một tấm khảm với màu sắc thay đổi [14]

Doppler màu có các ưu điểm:

- Phát hiện dễ dàng các cấu trúc mạch đặc biệt các mạch ở sâu, mạch nhỏ, mạch bất thường, mạch của tạng.

- Phát hiện và định lượng mức độ nặng của các tổn thương khác quan hơn, nhanh và chính xác hơn (hẹp, tắc, phình mạch, dò động tĩnh mạch). Phát hiện chính xác hơn các tổn thương khur trú, các tổn thương bị che lấp bởi tình trạng canci hóa.

- Đánh giá chính xác hơn các tổn thương hẹp đặc biệt là hẹp nhẹ qua các nhát cắt ngang và dọc nhờ việc phát hiện giảm thiết diện của máu.

- Phân biệt dễ dàng hơn các mảng ở các giai đoạn phát triển khác nhau.

Nhược điểm của siêu âm Doppler màu: Ngoài những nhược điểm chung của siêu âm Doppler cần có kinh nghiệm và giá thành của máy cao.

1.5.7.5. Siêu âm Doppler năng lượng

Siêu âm Doppler năng lượng có độ nhạy gấp 3 lần so với Doppler màu và có hình ảnh chụp mạch trên siêu âm Doppler (Angio Doppler), các mạch máu nhỏ cũng có thể thấy được.

- Hình ảnh chụp nhu mô có thể thấy.

- Phát hiện tưới máu trong u, các mạch tân tạo tăng mạnh trong viêm.

- Không có hiện tượng biến đổi màu khi dòng chảy bị rối.

Siêu âm Doppler năng lượng được ứng dụng chủ yếu trong thăm khám các mạch máu nhỏ có tốc độ dòng chảy thấp mà siêu âm Doppler màu thông thường không đủ độ nhạy để phát hiện [3].

Đánh giá mức độ hẹp động mạch cảnh bằng siêu âm cắt lớp:

Có thể xác định kích thước của mảng xơ vữa trên nhát cắt dọc (đo chiều dài, bề dày của mảng xơ vữa) nhưng tốt nhất là xác định mức độ hẹp đo trên nhát cắt ngang tại chỗ hẹp nhất (tính % hẹp từ thiết diện còn lại của lòng mạch và thiết diện của mạch máu).

Bảng 1.5. Theo Franceschi mức độ tắc hẹp động mạch cảnh được phân chia

Giai đoạn	I	II	III	IV	V
Tỷ lệ % hẹp mạch	< 30%	30 < 50%	50 < 75%	75 < 90%	≥ 90%

+ Đánh giá mức độ hẹp bằng doppler:

Tại chỗ hẹp tốc độ dòng máu tăng lên tỉ lệ với mức độ hẹp. Các thông số hay sử dụng là tốc độ tâm thu, tốc độ tâm trương. Ngoài ra, có thể đưa ra hình dạng của phổ doppler để đánh giá mức độ hẹp.

+ **Tắc động mạch cảnh:**

Tắc động mạch cảnh có thể chẩn đoán bằng siêu dựa vào: Không thấy mạch đập, có hình ảnh đậm echo trong lòng mạch, đường kính động mạch nhỏ hơn bình thường.

Siêu âm là một phương pháp hữu ích trong nghiên cứu các tổn thương động mạch nhất là ở bệnh nhân ĐTD.

1.6. Các nghiên cứu về biến chứng mạch máu sớm trên bệnh nhân ĐTD biến chứng thận:

1.6.1. Nghiên cứu trong nước:

Nghiên cứu của *Nguyễn Văn Tuyên (2010)* trên 63 bệnh nhân suy thận mạn tính thấy độ dày nội trung mạc động mạch cảnh tăng dần theo tuổi đặc biệt trên 50 tuổi [139].

Nghiên cứu của *Đặng Thị Việt Hà (2011)* trên 245 bệnh nhân bao gồm 203 bệnh suy thận mạn tính điều trị bảo tồn và 42 bệnh nhân chạy thận nhân tạo chu kỳ thấy độ dày nội trung mạc động mạch cảnh và động mạch đùi tăng dần theo tuổi và mức độ suy thận [6].

1.6.2. Nghiên cứu nước ngoài:

Nghiên cứu năm 2000 của Yoshimitsu Yamasaki trên 287 bệnh nhân ĐTD typ2 tuổi từ 38 - 84 không có tiền sử nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não được theo dõi trong 3 năm. Sự thay đổi IMT (Intima-media-thickness) là $0,04 \pm 0,004\text{mm}/1$ năm ($r=0,45$; $p<0,001$) [70].

Anna Kablak-Ziembicka (2006) nghiên cứu trên 415 bệnh nhân bao gồm cả bệnh nhân đái tháo đường và không đái tháo đường thấy rằng các dấu hiệu xơ vữa mạch máu có liên quan đến tuổi, tỷ lệ thuận với số các yếu tố nguy cơ xơ vữa mạch, chỉ số creatinine, hs-CRP và mức đường huyết. Trong số những bệnh nhân bệnh động mạch vành có tới 10 - 20% hẹp động mạch cảnh trong và 30 - 40% mắc bệnh động mạch chi dưới. Nghiên cứu đã chỉ ra độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh là dấu hiệu chỉ điểm trong xơ vữa mạch vành

và mạch nhiều vị trí khác và dự phòng được trên 50% bệnh lý mạch vành, bệnh động mạch chủ và mạch đùi [104].

Năm 2014 Ali Ghadirpour và cộng sự nghiên cứu siêu âm Doppler ĐMC trên những người bệnh ĐTĐ BTM có albumin>300mg/24h thấy rằng cIMT > 0,7 mm trên 90% các đối tượng nghiên cứu. Tương quan tuyến tính thuận giữa nồng độ albumin và RI động mạch cảnh ($p<0,039$ $r=+0,32$, $p=0,047$, $r=+0,287$). Tương quan nghịch giữa eGFR và RI động mạch cảnh với ($p<0,001$, $r=-0,539$, $p<0,045$, $r=-0,328$) [33].

Năm 2018 Athanasios và cộng sự nghiên cứu trên 142 người bệnh ĐTĐBTM ở các giai đoạn bệnh thận theo dõi 7 năm thấy rằng với cIMT cao>0,86 mm là dấu hiệu tử vong do mọi nguyên nhân cũng như tử vong do tim mạch cao ($p=0,005$, $p=0,018$) [16].

Năm 2019 Lawal OM, Balogun MO và cộng sự nghiên cứu trên 50 bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 2-4 và 50 người bình thường tuổi từ 20 -50 tuổi tại Nigeria bệnh nhân BTM có tỷ lệ dày cIMT 84% so với nhóm người bình thường 18% ($p<0,001$). Nghiên cứu cho thấy cIMT>0,8 mm được coi là dày nội mạc động mạch cảnh trên các đối tượng nghiên cứu, trong đó có 17 bệnh nhân (34%) bệnh nhân BTM có bệnh lý tim mạch trong đó có 8% đột quỵ, 20% rối loạn nhịp tim, 4% bị bệnh động mạch ngoại biên và 2 % bị bệnh thiếu máu cơ tim suy tim sung huyết [17].

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Đối tượng là 381 người trong đó có 189 bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có biến chứng bệnh lý thận mạn đang được điều trị tại bệnh viện Nội Tiết trung ương, 152 người bệnh ĐTĐ mới chẩn đoán thời gian phát hiện dưới 6 tháng, 40 người không đái tháo đường là nhóm chứng được đưa vào nghiên cứu từ tháng 8/2014- 5/2018.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu:

- Nhóm bệnh :Bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có biến chứng bệnh lý thận mạn chưa có chỉ định thận nhân tạo chu kỳ tuổi từ 30- 69. Những bệnh nhân được lựa chọn vào nhóm nghiên cứu đang được điều trị tại bệnh viện Nội Tiết.

- Nhóm bệnh: Bệnh nhân ĐTĐ mới được chẩn đoán tuổi từ 30 đến 69.

- Nhóm chứng: Là 40 người bình thường đi khám để kiểm tra sức khỏe không mắc đái tháo đường, cùng độ tuổi và giới với nhóm bệnh. Tất cả được khám lâm sàng, làm những xét nghiệm cơ bản và được chẩn đoán là không mắc bệnh ĐTĐ, THA hay RLLP máu và các bệnh mạn tính khác, tuổi từ 30 đến 69.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

Bệnh nhân đang có biến chứng cấp tính:

- Hôn mê tăng áp lực thẩm thấu
- Hôn mê nhiễm toan ceton
- Nhiễm trùng cấp tính: Viêm phổi
- Bệnh nhân viêm cầu thận cấp, viêm cầu thận mạn.
- Tổn thương thận do sỏi thận.
- Bệnh nhân hạ glucose huyết
- Suy tim, suy gan
- Bệnh nhân có tiền sử bệnh thận trước khi bị đái tháo đường.
- Suy thận cấp

- Tiền sử tai biến mạch máu não, nhồi máu cơ tim
- THA ác tính
- ĐTĐ có các bệnh lý nội tiết kèm theo (Basedow, hội chứng Cushing...)
- Bệnh nhân Lupus ban đỏ hệ thống.
- Bệnh lý ác tính (u lympho Hodgkin, u lympho non Hodgkin).
- Suy giảm miễn dịch như: HIV.
- Bệnh nhân không có nguyện vọng tham gia nghiên cứu hoặc bỏ dở nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

- Phương pháp nghiên cứu cắt ngang, tiền cứu
- Phân tích tương quan, so sánh trung bình
- Cỡ mẫu được tính theo công thức:

Áp dụng công thức so sánh 2 giá trị trung bình:

$$n_1 = \frac{\sigma^2 \left(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta} \right)^2 (\lambda + 1) / \lambda}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

$$n_2 = n_1 \lambda$$

Trong đó:

- n_1 và n_2 : Số bệnh nhân nhóm ĐTĐBTM tương ứng BTM giai đoạn 1 và giai đoạn 2 đến 4.

$Z_{1-\alpha/2} = 1,96$, tương ứng độ tin cậy 95%

$Z_{1-\beta} = 0,84$ tương ứng với lực mẫu 80%

σ : độ lệch chuẩn của độ dày NTM ĐMC = 0,27mm (NC Hiroyuki Ito) [34]

$\mu_1 - \mu_2$: sự khác biệt về giá trị trung bình của độ dày NTM ĐMC giữa nhóm bệnh thận mạn giai đoạn 1 và giai đoạn 2 - 4 = 0,1 mm (NC Hiroyuki Ito).

λ : Tỷ số $n_1:n_2$ lấy bằng 1/5 (số bệnh nhân BTM giai đoạn 1 bằng 1/5 tổng số bệnh nhân có BTM).

Tính ra: $n_1 = 26$; $n_2 = 130$

Cỡ mẫu tổng bệnh nhân ĐTĐBTM: 156

2.2.1.1. Khám lâm sàng

- Lập bệnh án theo mẫu nghiên cứu

* Hỏi bệnh:

- Khai thác tiền sử bản thân, thói quen: hút thuốc lá, tăng huyết áp

- Khai thác tiền sử gia đình: tiền sử gia đình về bệnh ĐTĐ, THA, bệnh lý thận

- Phát hiện các triệu chứng, biến chứng: mệt mỏi, hoa mắt chóng mặt, phù, tiểu ít, khó thở, đau ngực vv...

* **Khám bệnh:**

- Khám lâm sàng: Khám tim, phổi

- Đo huyết áp: Sử dụng máy đo huyết áp Omron đo tại vị trí cánh tay. Bệnh nhân được đo huyết áp sau khi nghỉ ngơi ít nhất 5 phút, đo hai lần cách nhau 2 phút và lấy số trung bình. Nếu hai lần đầu tiên có số đo chênh nhau quá 5 mmHg thì đo thêm lần thứ 3 và tính trung bình.

- Đo chiều cao, cân nặng, tính chỉ số BMI (Body Mass Index) được tính theo công thức:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Cân nặng (kg)}}{\text{Chiều cao (m}^2\text{)}}$$

- Khám hệ thống mạch ngoại vi để phát hiện hẹp hoặc tắc mạch: Sờ đôi xứng mạch cảnh, mạch bẹn, mạch chày trước và chày sau, nghe và phát hiện tiếng thổi tại các mạch lớn.

Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh đái tháo đường [6]

Theo tiêu chuẩn của ADA 2016 (Hiệp hội đái tháo đường Hoa Kỳ) bệnh nhân có 1 trong 3 tiêu chí sau:

* Glucose huyết tương bất kỳ $\geq 200\text{mg/dl}$ ($11,1\text{mmol/L}$) có các triệu chứng của ĐTĐ (lâm sàng).

* Glucose huyết tương lúc đói $G_o \geq 126\text{mg/dl}$ ($\geq 7,0\text{mmol/L}$) ít nhất sau 8 giờ không ăn.

* Glucose huyết tương $\geq 11,1\text{ mmol/L}$ (200 mg/dl) ở thời điểm 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose.

Tiêu chuẩn đánh giá tình trạng HA và phân độ tăng huyết áp:

Khi bệnh nhân có tiền sử tăng HA hoặc THA đang được điều trị bằng thuốc hạ HA. Bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán theo JNC-8.

Bảng 2.1: Phân loại THA theo JNC-8 [73],[134]

Tăng HA	HA tâm thu (mmHg)	HA tâm trương (mmHg)
Bình thường	< 120	< 80
Tiền THA	120 – 139	80 - 89
THA độ I	140 - 159	90 – 99
THA độ II	≥ 160	≥ 100

◆ Phương pháp tính mức lọc cầu thận [35]

Mức lọc cầu thận dựa vào công thức của Hội thận học Hoa Kỳ (MDRD) bằng phương trình chuẩn có điều chỉnh, theo đó:

$$MLCT (ml/phút/1,73m^2) = 1,86 \times (Pcr)^{-1,154} \times (tuổi)^{-0,203}$$

Trong đó Pcr là nồng độ creatinin huyết thanh tính bằng $\mu\text{mol/l}$, tuổi tính bằng năm. Nếu là BN nam thì nhân kết quả với 1,212; BN nữ: 0,742 là hệ số điều chỉnh theo giới. Công thức trên được tính bằng phần mềm tại trang web: <http://www.kidney.org/professionals/kidoqigfr-calculator.cfm>

2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh thận mạn tính

Bảng 2.2: Tiêu chuẩn phân độ bệnh thận mạn tính theo Hội Thận học Hoa kỳ 2002 [35]

Giai đoạn	MLCT (ml/phút/1,73 m ²)
Gđ I: MLCT bình thường hoặc tăng	≥ 90
Gđ II: MLCT giảm nhẹ	60 – 89
Gđ III: MLCT giảm trung bình	30 – 59
Gđ IV: MLCT giảm nặng	15 – 29
Gđ V: MLCT giảm rất nặng	< 15 (điều trị thay thế)

+ Tiêu chuẩn đánh giá rối loạn lipid máu [5],[126]

Rối loạn lipid máu được xác định khi có rối loạn một trong những thành phần lipoprotein cơ bản sau đây

- Nồng độ cholesterol toàn phần > 5,2 mmol/l
- Nồng độ triglycerid > 1,7 mmol/l
- Nồng độ HDL-C < 0,9 mmol/l
- Nồng độ LDL-C > 2,6 mmol/l

2.4. Các xét nghiệm sinh hóa và nước tiểu tại khoa sinh hóa bệnh viện Nội tiết trung ương:

+ Các xét nghiệm chính được làm ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu, trong quá trình nghiên cứu. Các xét nghiệm sinh hoá sau bằng phương pháp enzym so màu với thuốc thử chuẩn của Mỹ. Xét nghiệm được tiến hành trên máy AU 2700 của Mỹ.

- * Định lượng glucose máu huyết tương bình thường 3,9 -6,4 mmol/l
- * Ure máu: Ure máu bình thường: 1,7-7,5 mmol/l.
- * Creatinin máu: Creatinin máu bình thường: 60-110 μmol/l.

* Cholesterol máu bình thường: 3,9-5,2 mmol/l.

* Triglycerid máu bình thường: 0,46-1,88 mmol/l.

* HDL- c bình thường $\geq 0,9$ mmol/l.

* LDL-C: bình thường $\leq 3,4$ mmol/l.

* HbA1c: Xét nghiệm trên máy Intergra bằng phương pháp miễn dịch đo độ đục bình thường 4,8 – 6%.

* Homocysteine: Được xét nghiệm trên máy Immulite 200 Xpi của hãng Siemens bằng phương pháp điện hóa phát quang. Giá trị bình thường < 27 $\mu\text{mol/l}$.

+ Tổng phân tích nước tiểu 10 thông số làm trên máy H800 của hãng Dziu Trung quốc.

+ Định lượng microalbumin niệu bằng phương pháp miễn dịch đo quang trên máy AU 5800. Xét nghiệm được làm sau khi xét nghiệm protein niệu 24 h âm tính và không có hồng cầu, bạch cầu trong nước tiểu. Mẫu nước tiểu được lấy qua đêm, không dùng chất bảo quản. Kết quả microalbumin niệu (mg/dl).

Bảng 2.3. Tiêu chuẩn xác định giai đoạn tổn thương thận ĐTĐ:

	Bình thường	Microalbumin niệu	Bệnh thận lâm sàng
Nồng độ al. niệu	$< 20\text{mg/l}$	20-300mg/l	$> 300\text{mg/l}$ (30mg/dl)
Mẫu qua đêm	$< 20\mu\text{g/phút}$	20-199 $\mu\text{g/ phút}$	$\geq 200 \mu\text{g/ phút}$
Mẫu 24 giờ	$< 30\text{mg}/24$ giờ	30-299 mg/24 giờ	$\geq 300\text{mg}/24$ giờ
Tỷ lệ Al/Cr			
Nam	$< 2,5\text{mg}/\text{mmol}$	2,5-3,0 mg/mmol	$> 3\text{mg}/\text{mmol}$
Nữ	$< 3,05\text{mg}/\text{mmol}$	3-30mg/mmol	$> 30\text{mg}/\text{mmol}$

+ Các thông số huyết học

- Được thực hiện tại Khoa Huyết học Bệnh viện Nội tiết trung ương.
- Làm bằng máy đếm tế bào tự động, theo nguyên lý quang học: sử dụng nguồn laser bán dẫn để đếm và phân biệt các loại tế bào máu.
- Thu thập số liệu xét nghiệm: Số lượng hồng cầu (T/l), số lượng bạch cầu (G/l), số lượng tiểu cầu (G/l), lượng hemoglobin (g/l), hematocrit (l/l).

◆ Các thăm dò cận lâm sàng khác:

- * X quang tim phổi: thực hiện tại Khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Nội tiết trung ương: hình ảnh tim, tổn thương phổi nếu có vv...
- * Điện tâm đồ: thực hiện tại Khoa Thăm dò chức năng bệnh viện Nội tiết: đánh giá các rối loạn nhịp tim, rối loạn dẫn truyền, dày tâm nhĩ, dày tâm thất, dấu hiệu thiếu máu cơ tim hay nhồi máu cơ tim.

2.5. Siêu âm Doppler màu động mạch cảnh

Thời điểm tiến hành: Khi bệnh nhân được làm các xét nghiệm sinh hóa bệnh nhân sẽ được làm siêu âm Doppler màu động mạch cảnh vào thời điểm bắt đầu nghiên cứu hoặc trong thời gian nằm điều trị nội trú tại bệnh viện.

2.5.1. Phương tiện:

- Máy siêu âm Doppler màu Aloka .Prosound α 7: Đặt tại phòng siêu âm tim mạch, Bệnh viện Nội Tiết Trung ương.
- Sử dụng đầu dò tần số trung tâm 8 Mhz.

2.5.2. Mục đích đánh giá:

- Khảo sát hình thái tổn thương động mạch:
 - + Độ dày của lớp nội trung mạc của động mạch cảnh 2 bên.
 - + Đánh giá về mảng xơ vữa: Vị trí, số lượng, đậm độ siêu âm, cấu trúc, bề mặt mảng xơ vữa động mạch cảnh.
 - + Xác định mức độ hẹp lòng mạch.

2.5.3. Phương pháp tiến hành siêu âm Doppler động mạch cảnh

* Chuẩn bị bệnh nhân:

- Bệnh nhân được giải thích kỹ và hợp tác để tiến hành siêu âm.
- Bệnh nhân nằm thẳng, đầu ngửa và hơi nghiêng sang bên đối diện.
- Người khám ngồi bên phải của bệnh nhân, ở tư thế vừa quan sát được động mạch khảo sát, vừa nhìn rõ màn hình siêu âm để chỉnh hình ảnh tối ưu.
- Khi làm siêu âm cần chú ý tới:
 - + Để góc của đầu dò với trục của mạch máu càng hẹp càng tốt, thường trong khoảng $30-60^{\circ}$.
 - + Tần số siêu âm: tần số siêu âm càng thấp thì độ xuyên sâu của siêu âm càng lớn nhưng độ tập trung của chùm siêu âm kém, hiệu ứng Doppler càng thấp và ngược lại. Vì vậy, chúng tôi chọn đầu dò 8 Mhz.
 - + Hướng chảy của dòng máu: màu đỏ nếu dòng máu hướng về phía đầu dò và màu xanh da trời nếu dòng máu chảy theo hướng rời xa đầu dò.

* Kỹ thuật siêu âm [6],[139],[140].

- Thăm dò hai bên động mạch cảnh, thứ tự từ bên phải trước, bên trái sau. Tiến hành thăm dò theo bình diện cắt ngang sau đó theo chiều cắt dọc động mạch. Đo độ dày NTM ĐMC đo cắt dọc động mạch cảnh từ trước ra sau và từ sau ra trước. Góc Doppler là góc của chùm tia và hướng của dòng chảy luôn $< 60^{\circ}$. Độ rộng của cửa sổ để 2-3 mm và để độ rộng vào giữa lòng mạch (độ rộng của cửa sổ luôn để nhỏ hơn lòng mạch).

- Đặt đầu dò theo bình diện cắt ngang, lướt qua từ nền cổ lên đến góc hàm để nhận xét sơ bộ đường đi của động mạch cảnh với các mốc liên quan. Trên nhát cắt này, động mạch cảnh có dạng một hình tròn rộng âm, còn tĩnh mạch cảnh có dạng hình tam giác, ấn xẹp.

- + Một lớp mỏng, mật độ âm ít, tạo thành một đường viền ở trong, tương ứng với mặt phẳng phân cách giữa máu lưu hành với nội mạc, là sự phối hợp giữa lớp nội mạc và phần trong của trung mạc.
- + Ở giữa là một lớp rất mỏng không có âm tương ứng với phần ngoài của trung mạc.
- + Ngoài cùng là một lớp dày hơn, tạo thành đường viền ngoài, tương ứng với ngoại mạc động mạch.

- Độ dày lớp nội mạc và trung mạc mạch máu xuất hiện trên màn hình siêu âm là hai dải vang âm song song cách nhau bởi một khoảng giảm âm. Đo chiều dày lớp nội trung mạc từ bề mặt lòng của dải âm vang bờ trong đến bề mặt lòng của dải âm vang bờ ngoài. Khoảng cách này tương ứng với bề dày lớp nội mạc cộng trung mạc động mạch.

- Đo độ dày lớp nội trung mạc động mạch cạnh góc tại vị trí cách chỗ chia đôi của động mạch cảnh 1,5 cm và máng cảnh tại vị trí cách nơi chia đôi của động mạch cảnh 0,5 cm.

- Đo các thông số siêu âm Doppler [92], [29]

+ Vận tốc đỉnh tâm thu, tính bằng cm/giây (V_s)

+ Vận tốc đỉnh tâm trương, tính bằng cm/giây (V_d)

Từ đó, tính:

+ Chỉ số sức cản

$$RI = \frac{V_s - V_d}{V_s}$$

Kỹ thuật siêu âm động mạch cảnh đo bề dày lớp nội trung mạc và phát hiện mảng xơ vữa [104]

- **Bước 1:** Thực hiện trên mặt cắt ngang từ đoạn gần của động mạch cảnh chung cho đến đoạn giữa của động mạch cảnh trong, dịch chuyển đầu dò chậm rãi và luôn giữ hình ảnh của động mạch đang khảo sát ở trung tâm màn hình, chỉnh mặt phẳng cắt để nhận ra được hồi âm của của hai mặt phân cắt

nêu trên. Bước này giúp cho người khám định hướng được đường đi của mạch máu, khái quát về tình trạng xơ vữa trên thành mạch và mối tương quan với các cấu trúc giải phẫu xung quanh.

- **Bước 2:** Khảo sát Doppler động mạch cảnh trong và ngoài, thông tin Doppler cần được lấy ở vị trí 1 cm đầu tiên kể từ chỗ chia đôi, hộp lấy mẫu được đặt ngay giữa dòng chảy, góc khảo sát cần chỉnh theo hướng dòng chảy (chứ không phải theo hướng thành mạch).

- **Bước 3:** Tìm mảng xơ vữa nếu có trên mặt cắt dọc trục, chú ý đặc biệt đến vị trí thành trước và thành xa của động mạch cảnh chung, động mạch cảnh trong và cảnh ngoài. Phối hợp với mặt cắt ngang để khảo sát toàn diện mảng xơ vữa. Xác định vị trí và hướng của phần dày nhất của mảng xơ vữa lồi vào lòng mạch.

- **Bước 4:** Ghi hình và đo bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh, thực hiện 3 mặt cắt dọc trục từ ba hướng cắt, xem lại hình tối thiểu ghi được trên 3 nhịp đập và chọn ra hình để đo tại thời điểm từ sau sóng R. Hình để đo này phải đảm bảo tiêu chuẩn thật đúng nằm ngang (thành mạch phải vuông góc với mặt phẳng cắt, nhìn rõ đặc điểm hai đường phản âm trên thành xa lẫn thành gần. Tiến hành đo trên đoạn dài 1 cm.

2.5.4. Hướng dẫn các bước khảo sát hình ảnh siêu âm động mạch cảnh trong đánh giá nguy cơ bệnh tim mạch

- Xem lại các hình trên màn hình có độ phân giải cao
- Xem tổng quát thành mạch, chú ý đến sự hiện diện mảng xơ vữa
- Xác định sự hiện diện mảng xơ vữa bằng cách phải thấy được mảng xơ vữa tối thiểu trên hai mặt cắt ngang và dọc trục. Mô tả vị trí ở thành trước hay thành sau, đoạn, phía nào.

- Tiêu chuẩn để chẩn đoán mảng xơ vữa là dày lên khu trú của thành động mạch ít nhất 50% so với bề dày lớp nội trung mạc xung quanh hoặc dày khu trú lớp nội trung mạc hơn 1,5 mm và lùi vào phía lòng mạch.

- Chọn hình tối ưu nhất để đo độ dày lớp nội trung mạc, từ một trong ba hướng khảo sát, chọn ra hình thể hiện rõ nhất thành xa của đoạn 1 cm đầu xa của động mạch cảnh chung, đo ở thời điểm sau sóng R. Việc chọn vị trí này để đo vì đầu xa của động mạch cảnh chung nằm tương đối nông, ít di động, dễ dàng bộc lộ.

- Đo ba lần dựa trên các đường vẽ mặt phân cách lòng mạch – lớp áo trong và mặt phân cách áo giữa - áo ngoài. Đo trên khoảng dài 1 cm. Bước quan trọng trong đo là vẽ lên bề dày của lớp nội trung mạc động mạch, việc này có thể vẽ bằng tay hoặc bằng chương trình vẽ tự động có sẵn trong máy siêu âm.

Để đánh giá mức độ tổn thương xơ vữa động mạch, năm 1972 WHO đưa ra bảng phân độ như sau:

Độ 0: các tổn thương xơ mỡ giai đoạn đầu, giai đoạn này có lắng đọng các hạt mỡ ở lớp áo trong chưa nổi rõ trên bề mặt nội mạc động mạch.

Độ I: Những tổn thương xơ mỡ bắt đầu bắt đầu hình thành những chấm hoặc những vạch mảnh, màu vàng đục, hiện rõ trên bề mặt nội mạc động mạch, có thể kết hợp thành từng mảng nhỏ.

Độ II: Tổn thương hình thành những mảng lớn, nổi cao trên mặt động mạch, bao gồm chủ yếu những mô xơ do quá sản, ở vùng tổn thương có màu trắng đục hay màu trắng vàng.

- Khi bề dày nội trung mạc động mạch cảnh gốc và máng cảnh $> 0,9$ mm là dày [117].

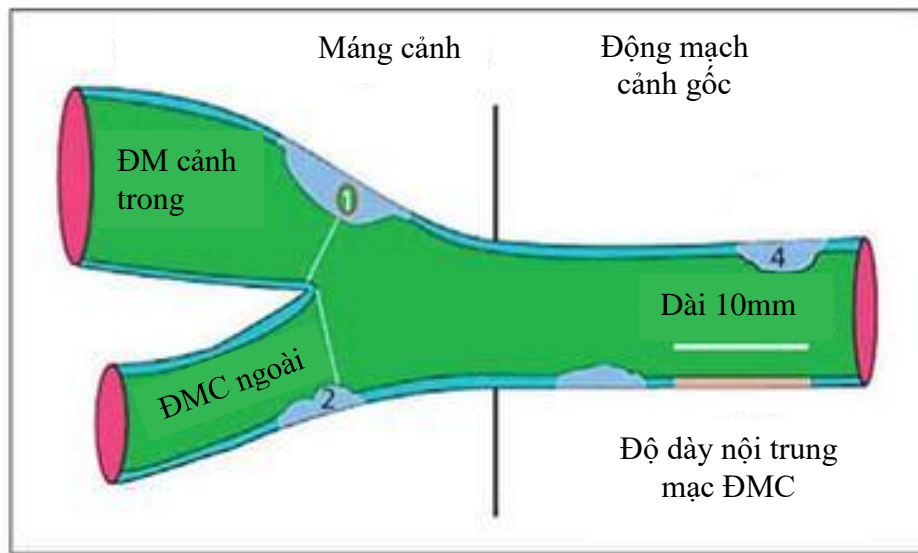
- Siêu âm động mạch cảnh (ĐMC): thực hiện đo ở 3 vị trí 2 bên (trái và phải): ĐMC gốc, hành cảnh và ĐMC trong [38].

* Đo độ dày nội trung mạc ĐMC (NTM ĐMC)

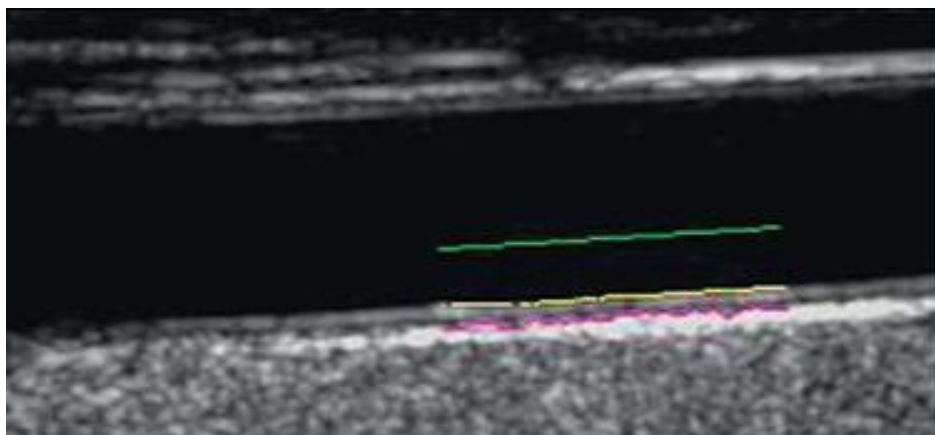
* Tính giá trị trung bình NTM ĐMC = tổng NTM ĐMC 6 vị trí /6.

* Tính giá trị NTM lớn nhất (NTM LN) = (NTM LN trong 3 vị trí ĐMC phải + NTM LN trong 3 vị trí ĐMC trái) / 2.

IMT (Carotid Intima Media Thickness)



Hình 2.1: Vị trí siêu âm động mạch cảnh chung



Hình 2.2: Đo độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh

Độ dày lớp nội trung mạc ĐMC (Intima-media thickness:IMT) được cho là dày khi $> 0,9$ mm hoặc mảng bám là dày theo tiêu chuẩn của Hiệp hội tim mạch châu Âu [117].

Độ dày NTM (IMT) định nghĩa – IMT là lớp tăng âm nhẹ tạo nên đường viền sáng (đường viền bên trong) được mô tả trên hình 2.2.

2.6. Đánh giá tiến triển và biến chứng của mảng xơ vữa qua siêu âm

Siêu âm Doppler mạch máu được áp dụng để đánh giá tiến triển và biến chứng của mảng xơ vữa ở các mức độ tổn thương mạch [74],[75].

Tiêu chuẩn chẩn đoán mảng xơ vữa: Khi mảng xơ vữa dày lên khur trú của thành động mạch ít nhất 50% so với bề dày lớp nội trung mạc xung quanh hoặc dày khur trú lớp nội trung mạc hơn 1,5 mm và lòi vào phía lòng mạch.

Canxi hóa: Mảng vữa canxi rất giàu âm vang, không để chùm siêu âm đi ngang, vì thế tạo một bóng lưng phía sau hình tam giác hoặc hình nón, hình chữ nhật.

Loét: Là nguyên nhân gây huyết khối và tắc mạch. Trên siêu âm khó xác định mảng vữa bị loét, có thể mô tả sự lòi lõm hoặc tổ chức nội mạc có sự giảm âm hoặc tăng âm và mất hình ảnh liên tục của lớp nội mạc.

Tụ máu mảng hoặc chảy máu dưới nội mạc: Biểu hiện bởi một vùng trống âm vang ở giữa mảng vữa và lớp nội mạc hoặc lớp dưới nội mạc.

Huyết khối: Thường tạo ra trên mảng có loét, giai đoạn đầu huyết khối khó nhận biết do các cục máu có âm vang kém.

2.7. Chẩn đoán hẹp động mạch bằng siêu âm

Công thức tính độ hẹp lòng mạch

+ Độ hẹp lòng mạch tính theo đường kính

Chỉ số NASCET: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (1991,1998) [76]

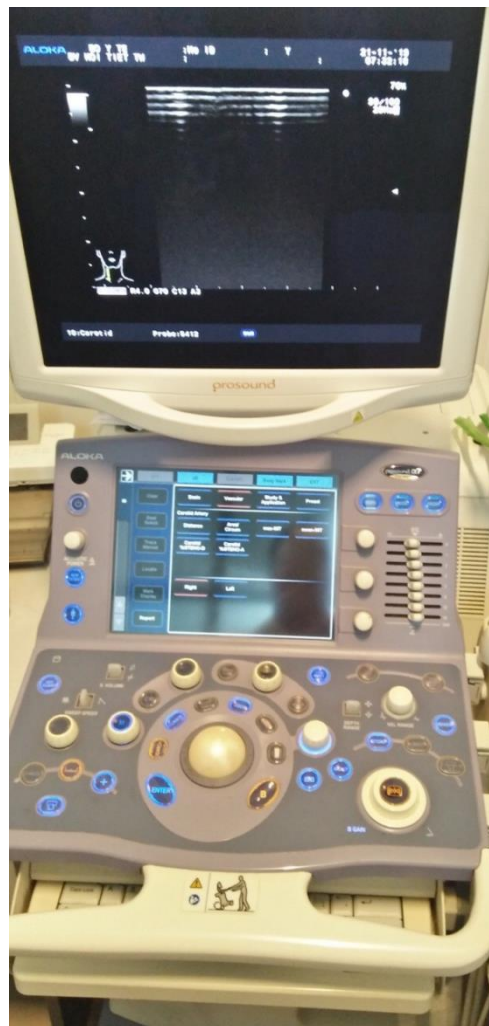
$$\text{Chỉ số đường kính} = 1 - \frac{\text{Đường kính lòng hẹp}}{\text{Đường kính xa}}$$

Đánh giá rối loạn huyết động tại động mạch:

- Phân loại mức độ rối loạn huyết động tại động mạch cảnh [77]

Bảng 2.4: Phân loại mức độ rối loạn huyết động tại động mạch cảnh

Giai đoạn RLHD	I Mảng không gây hẹp	II Hẹp nhẹ	III Hẹp vừa	IV Hẹp nhiều	V Hẹp khít
Hẹp tại chỗ	<20%	20-50%	51- 75%	76 - 95%	95%
Chỉ số huyết động (Vmax)	<150 cm/s	150-200 cm/s	200-380 cm/s	>380 cm/s	Gần như mất tín hiệu siêu âm



Hình 2.3. Máy siêu âm Aloka Prosound α7 đầu dò 8MHz

2.8. Theo dõi và đánh giá nghiên cứu:

Bệnh nhân đến khám bệnh nhân nhịn ăn từ 8- 10h để xét nghiệm glucose lúc đói, HbA_{1c}. Bệnh nhân được theo dõi HA, cân nặng.

Tại thời điểm tham gia nghiên cứu bệnh nhân được xét nghiệm glucose lúc đói, HbA_{1c}, cholesterol TP, TG, HDL-c, LDL- c, ure, creatinin, SGOT, SGPT, siêu âm Doppler tim, điện tâm đồ, chụp tim phổi, siêu âm ổ bụng.

Ngoài ra, bệnh nhân được làm siêu âm Doppler động mạch cảnh để đo độ dày lớp nội trung mạc mạch máu để đánh giá tình trạng tổn thương mạch máu lớn.

Đánh giá sự thay đổi độ dày nội trung mạc (NTM) động mạch cảnh với các yếu tố nguy cơ trong quá trình theo dõi (độ dày NTM với mức glucose máu, HbA_{1c}, HA, TG, TC, LDL-C, HDL-C, giai đoạn bệnh lý thận mạn).

2.9. Phương pháp xử lý số liệu nghiên cứu [78]

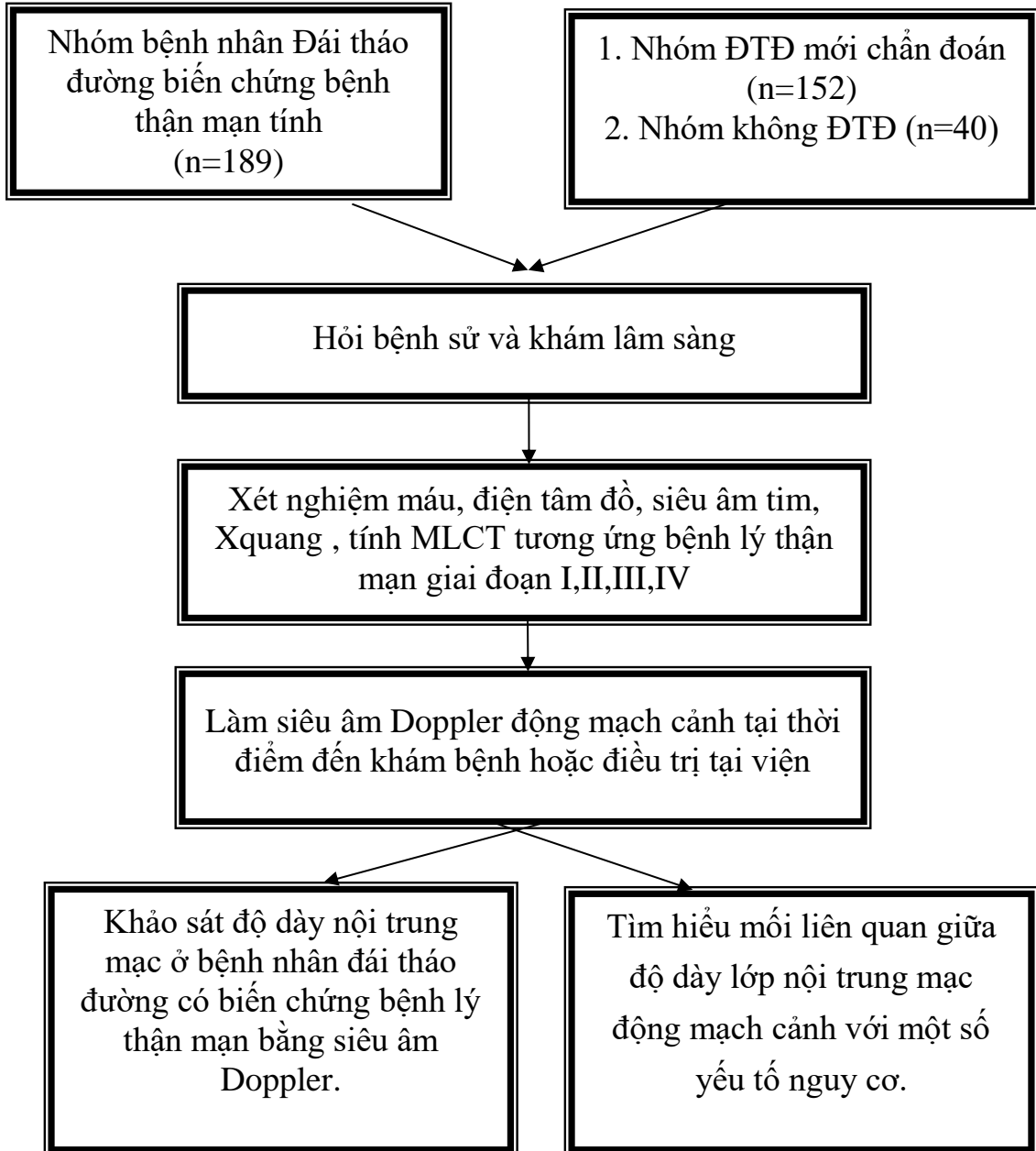
Các số liệu nghiên cứu được xử lý trên máy vi tính, phần mềm SPSS 10.0. Các thuật toán thống kê được áp dụng [78]

- Tính tỷ lệ phần trăm
- Tính giá trị trung bình (X) và độ lệch chuẩn (Sd)
- So sánh các giá trị trung bình, tỷ lệ %
- Tìm tương quan đơn biến (tìm r đơn biến) giữa hai biến
- +) $| r | \geq 0,7$ tương quan rất chặt chẽ.
- +) $0,5 \leq | r | < 0,7$ tương quan khá chặt chẽ.
- +) $0,3 \leq | r | < 0,5$ tương quan vừa.
- +) $| r | < 0,3$ ít tương quan.
- +) Nếu r dương tương quan thuận.
- +) Nếu r âm tương quan nghịch.
- Sử dụng thuật toán χ^2 để so sánh sự khác biệt về tỷ lệ phần trăm.

2.10. Đạo đức trong nghiên cứu

- Nghiên cứu được thực hiện với sự đồng ý của hội đồng khoa học bệnh viện Nội Tiết trung ương.
- Số liệu thu thập chỉ để phục vụ nghiên cứu khoa học.
- Tất cả người bệnh đều được giải thích về nội dung nghiên cứu và tự nguyện tham gia nghiên cứu.
- Các thông số trong bộ câu hỏi, các thông tin liên quan đến cá nhân đều được giữ bí mật chỉ công bố các số liệu theo yêu cầu của đề tài.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của các đối tượng nghiên cứu

3.1.1. Số lượng đối tượng nghiên cứu: Chúng tôi có 381 đối tượng nghiên cứu ba nhóm nghiên cứu sau đây: Nhóm ĐTĐBTM, nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán và nhóm không đại tháo đường.

- Nhóm ĐTĐBTM: Bao gồm 189 người bệnh ĐTĐBTM từ giai đoạn 1 đến giai đoạn 4.

- Nhóm chứng 1: Gồm 152 người ĐTĐ mới chẩn đoán < 6 tháng

- Nhóm chứng 2: Gồm 40 người không ĐTĐ và rối loạn chuyển hóa khác, không có bệnh lý thận, không mắc các bệnh mạn tính.

3.1.2. Phân bố về tuổi và giới

Bảng 3.1: Phân bố về tuổi và giới trong các nhóm nghiên cứu

	ĐTĐBTM (1) (n=189)	ĐTĐ MỚI CHẨN ĐOÁN (2) (n=152)	KHÔNG ĐTĐ (3) (n=40)	p
Tuổi TB (SD)	58,6 ± 6,9	58,1 ± 6,0	57,9 ± 5,7	p(3)(2)>0,05 p(3)(1)>0,05 p(1)(2)> 0,05
Giới				
Nam n(%)	100 (52,9%)	73 (48,0%)	20 (50,0%)	p>0,05
Nữ n(%)	89 (47,1%)	79 (52,0%)	20 (50,0%)	
Tổng	189 (100%)	152 (100%)	40 (100%)	

Kết quả bảng 3.1 cho thấy tuổi trong các nhóm nghiên cứu không có sự khác biệt với ($p>0,05$).

Không có sự khác biệt về giới trong các nhóm nghiên cứu với $p >0,05$.

3.2. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của các nhóm nghiên cứu

3.2.1. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của các nhóm nghiên cứu

❖ Một số triệu chứng lâm sàng ở nhóm ĐTĐ BTM và nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán

Bảng 3.2: Một số triệu chứng lâm sàng ở các bệnh nhân ĐTĐBTM và ĐTĐ mới chẩn đoán

Triệu chứng lâm sàng	ĐTĐBTM (n=189)	ĐTĐ mới chẩn đoán (n =152)
Mệt	161 (85,2%)	100 (65,8 %)
Đau cách hồi	66 (34,9%)	4 (2,6 %)
Tê bì chân tay	155 (82,0%)	27 (17,8%)
Phù	24 (12,7%)	1 (0,7%)
Mắt mờ	158 (83,6%)	58 (38,2%)

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng mệt, đau cách hồi, tê bì tay chân, phù, mắt mờ nhóm ĐTĐBTM có tỷ lệ cao hơn nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán.

Bảng 3.3. Chỉ số BMI trong các nhóm nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu	ĐTĐBTM (1)	ĐTĐ mới chẩn đoán (2)	Không ĐTĐ (3)
BMI: TB(SD)	24,0 ± 4,0	23,9 ± 3,7	21,6 ± 1,1
p	P1-2 > 0,05 P1-3 < 0,0001 P2-3 < 0,0001		

Nhận xét: Chỉ số BMI của nhóm ĐTĐ BTM và nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán cao hơn nhóm không đái tháo đường có sự khác biệt với ($p < 0,0001$).

BMI giữa nhóm ĐTĐ BTM và nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán không có sự khác biệt với ($p > 0,05$).

Bảng 3.4: So sánh tỷ lệ bệnh nhân theo thời gian phát hiện bệnh và MAU(+)> 20 mg/l

Thời gian phát hiện bệnh (năm)	ĐTĐBTM (n=189)	
	n	%
< 5	28	14,8
5 - 10	58	30,7
> 10	103	54,5
$\bar{X} \pm SD$	11,98 ± 6,6	

Nhận xét: Nhóm ĐTĐ BTM về thời gian phát hiện bệnh với MAU(+)>20 mg là $11,98 \pm 6,6$ năm.

Bảng 3.5: So sánh giá trị trung bình một số chỉ số của bệnh nhân tổn thương thận theo giai đoạn bệnh thận mạn

Giai đoạn BTM / Chỉ số	ĐTĐBTM (n=189)			p
	1,2 (>60) (n=100)	3 (30-59) (n=51)	4,5 (<29) (n=38)	
Tuổi (năm) \bar{X} (SD)	57,3 ± 7,0	61,6 ± 5, 4	58,3 ± 7,3	<0,001
TGPH bệnh (năm)	10,6 ± 5,9	13,4 ± 7,5	13,8 ± 6,4	<0,01
Glucose (mmol/l)	9,5 ± 3,9	10,7 ± 3,9	8, 3 ± 4,1	<0,001
HATT (mmHg)	127,3 ± 15,9	132,7 ± 18, 1	140,5± 17,1	<0,001
HATTr (mmHg)	77,4 ± 9,6	77,8 ± 9,1	81,7± 10,0	>0,05

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa giữa tuổi bệnh nhân, thời gian phát hiện bệnh, mức kiểm soát glucose, HATT với các giai đoạn bệnh thận mạn ($p < 0,05 - 0,001$). Không có sự khác biệt về HATTr với các giai đoạn bệnh thận mạn ($p > 0,05$).

Bảng 3.6: Một số thông số huyết học của các nhóm nghiên cứu

THÔNG SỐ	ĐTĐBTM (1) (n=189)	ĐTĐ mới chẩn đoán (2) (n =152)	Không ĐTĐ (3) (n =40)	p
Hồng cầu (T/l)	4,9 ± 0,6	5,1 ± 0,9	5,1 ± 0,8	p(1)(2) < 0,0001 p(1)(3) < 0,05 p(2)(3) > 0,05
Hemoglobin (l/l)	127,1 ± 26,9	142,3 ± 12,8	139,0 ± 11,9	p(1)(2) < 0,0001 p(1)(3) < 0,005 p(2)(3) > 0,05
Fibrinogen (mmol/l)	11,75 ± 31,27	3,85 ± 5,99	3,04 ± 0,7	p(1)(2) = 0,001 p(1)(3) < 0,001 p(2)(3) > 0,05

Nhận xét: Số lượng hồng cầu, hemoglobin ở các bệnh nhân ĐTĐBTM thấp hơn so với người bình thường có ý nghĩa thống kê $p < 0,05 - 0,0001$).

Fibrinogen trong nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán và nhóm không ĐTĐ không có sự khác biệt ($p > 0,05$).

Tuy nhiên fibrinogen của nhóm ĐTĐBTM cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán và nhóm không ĐTĐ với ($p = 0,001$ và $< 0,001$).

Bảng 3.7. Một số thông số sinh hóa máu của các nhóm nghiên cứu

THÔNG SỐ	ĐTĐBTM (n = 189) (1)	ĐTĐ mới chẩn đoán (n = 152) (2)	Không ĐTĐ (n = 40) (3)	p
Glucose	9,6 ± 4	8,6 ± 3,1	5,5 ± 0,5	p(1)(2) < 0,05 p(1)(3) < 0,00001 p(2)(3) < 0,00001
HbA1c	7,9 ± 2,6	7,8 ± 2,5	5,5 ± 0,4	p(1)(2) > 0,05 p(1)(3) < 0,00001 p(2)(3) < 0,00001
Creatinin (μmol/l)	153,2 ± 15,2	80,8 ± 54,0	80,0 ± 14,0	p(1)(2) < 0,0001 p(1)(3) < 0,01 p(2)(3) < 0,05
Protein TP (g/l)	70,1 ± 7,9	71,5 ± 11,3	72,3 ± 4,9	p(1)(2) < 0,001 p(1)(3) > 0,05 p(2)(3) > 0,05
Albumin (g/l)	40,8 ± 5,8	43,5 ± 5,0	41,8 ± 4,1	p(1)(2) < 0,0001 p(1)(3) > 0,05 p(2)(3) < 0,05
Triglycerit	2,5 ± 1,9	2,5 ± 1,8	1,7 ± 1,1	p(1)(2) > 0,05 p(1)(3) < 0,001 p(2)(3) < 0,01
Cholesterol TP	4,6 ± 1,2	5,3 ± 1,9	4,5 ± 0,8	p(1)(2) < 0,0001 p(1)(3) > 0,05 p(2)(3) < 0,01
HDL-C	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,4	p(1)(2) < 0,05 p(1)(3) < 0,01 p(2)(3) > 0,05
LDL-C	2,9 ± 1,1	2,9 ± 1,0	2,5 ± 0,8	p(1)(2) > 0,05 p(1)(3) < 0,05 p(2)(3) < 0,05
MAU	174,62 ± 129,0	35,2 ± 95,8	21,2 ± 45,5	p(1)(2) < 0,001 p(1)(3) < 0,0001 p(2)(3) > 0,05
Homocystein	10,8 ± 6,85	9,3 ± 5,3	7,3 ± 3,5	p(1)(2) < 0,05 p(1)(3) < 0,05 p(2)(3) > 0,05

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa giữa nồng độ glucose, HbA1c, creatinin, albumin, cholesterol TP, triglyceride, LDL giữa các bệnh nhân ĐTĐBTM so với nhóm đái tháo đường mới chẩn đoán và nhóm bình thường ($p < 0,05 - 0,0001$). Có sự khác biệt nồng độ homosystein giữa nhóm đái tháo đường bệnh thận mạn với nhóm đái tháo đường mới chẩn đoán và với nhóm không đái tháo đường ($p > 0,05$), MAU có sự khác biệt giữa nhóm ĐTĐ BTM với nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán ($p < 0,001 - 0,0001$), không có sự khác biệt giữa nhóm đái tháo đường mới chẩn đoán với nhóm không đái tháo đường ($p > 0,05$).

3.2.2. Kết quả siêu âm Doppler động mạch cảnh trong các nhóm nghiên cứu

3.2.2.1. Thông số siêu âm Doppler động mạch cảnh của các nhóm nghiên cứu

Bảng 3.8: So sánh các thông số Doppler động mạch cảnh

Chỉ số		ĐTĐBTM n = 189	ĐTĐ mới chẩn đoán n = 152	Không ĐTĐ n = 40	p
Cảnh góc	D (mm)	7,8 ± 1,0	7,3 ± 1,0	7,1 ± 0,8	0,0001
	Vs (cm/s)	86,7 ± 20,4	84,6 ± 18,3	84,3 ± 19,3	>0,05
	Vd (cm/s)	23,9 ± 6,9	24,1 ± 6,3	25,8 ± 6,5	>0,05
	RI	0,70 ± 0,1	0,70 ± 0,1	0,70 ± 0,0	0,02
Máng cảnh	D (mm)	9,6 ± 1,0	9,4 ± 1,1	9,1 ± 1,2	0,0001
	Vs (cm/s)	76,5 ± 19,5	70,9 ± 13,7	72,8 ± 15,3	<0,01
	Vd (cm/s)	23,5 ± 6,5	22,2 ± 6,0	23,6 ± 5,9	0,10
	RI	0,71 ± 0,1	0,70 ± 0,1	0,70 ± 0,1	0,03
Cảnh trong	D (mm)	5,8 ± 1,1	5,2 ± 1,0	4,9 ± 0,9	0,0001
	Vs (cm/s)	73,6 ± 25,1	68,4 ± 16,8	67,4 ± 13,0	<0,05
	Vd (cm/s)	24,8 ± 8,0	22,3 ± 6,7	23,1 ± 7,1	<0,01
	RI	0,71 ± 0,1	0,70 ± 0,1	0,70 ± 0,1	<0,01

Vs: vận tốc tâm thu; Vd: vận tốc tâm trương; D: đường kính; RI: chỉ số sức cản

Nhận xét:

- Đường kính động mạch cảnh ở ba vị trí cảnh gốc, máng cảnh, cảnh trong ở nhóm ĐTĐBTM và ĐTĐ mới chẩn đoán lớn hơn so với nhóm không ĐTĐ có ý nghĩa thống kê với ($p=0,0001$).

- Vận tốc tâm thu (V_s) tại động mạch cảnh gốc và nhóm ĐTĐ BTM, nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán không có sự khác biệt ($p>0,05$), tại vị trí máng cảnh và cảnh trong ở nhóm ĐTĐBTM và ĐTĐ mới chẩn đoán với nhóm bình thường có sự khác biệt so với ($p < 0,01$).

- Vận tốc tâm trương (V_d) không có sự khác biệt ở vị trí cảnh gốc và máng cảnh ($p>0,05$), có sự khác biệt ở vị trí cảnh trong ở 3 nhóm nghiên cứu ($p<0,01$).

- Chỉ số sức cản RI tại động mạch cảnh gốc, máng cảnh và cảnh trong ở các nhóm ĐTĐBTM và ĐTĐ mới chẩn đoán với nhóm bình thường chênh lệch có ý nghĩa thống kê với ($p =0,02$, $p= 0,03$, $p<0,01$).

3.2.2.2. Độ dày trung bình lớp nội trung mạc động mạch cảnh ở hai bên phải- trái của các nhóm nghiên cứu

Bảng 3.9. So sánh độ dày trung bình lớp nội – trung mạc động mạch cảnh

ĐỘ DÀY NỘI TRUNG MẠC (mm)		BÊN PHẢI $\bar{X} \pm SD$ (mm)	BÊN TRÁI $\bar{X} \pm SD$ (mm)	p
Động mạch cảnh gốc	ĐTĐBTM (n= 189)	0,99±1,11	0,92±0,62	>0,05
	ĐTĐ mới chẩn đoán (n =152)	0,65± 0,27	0,73±0,24	>0,05
	Nhóm không ĐTĐ (n =40)	0,71 ±0,32	0,63±0,27	>0,05
Máng cảnh (Hành cảnh)	ĐTĐBTM (n= 189)	1,42±0,91	1,31±0,72	>0,05
	ĐTĐ mới chẩn đoán (n =152)	1,01±0,50	0,92±0,51	>0,05
	Nhóm không ĐTĐ (n =40)	0,83± 0,30	0,81± 0,32	>0,05
ĐM cảnh trong	ĐTĐBTM (n= 189)	0,71±0,49	0,93 ± 1,41	>0,05
	ĐTĐ mới chẩn đoán (n =152)	0,51±0,32	0,52 ±0,50	>0,05
	Nhóm không ĐTĐ (n =40)	0,42 ±0,23	0,41±0,22	>0,05

Nhận xét: Độ dày trung bình lớp nội trung mạc động mạch cảnh gốc, hành cảnh và cảnh trong ở hai bên phải trái khác biệt không ý nghĩa thống kê với ($p>0,05$). Không có sự khác biệt về độ dày trung bình lớp nội trung mạc động mạch cảnh ở nhóm không đái tháo đường ($p>0,05$).

3.2.2.3. Độ dày nội trung mạch động mạch cảnh theo nhóm tuổi trong các nhóm nghiên cứu

Bảng 3.10. Độ dày NTM động mạch cảnh gốc theo nhóm tuổi trong các nhóm nghiên cứu:

Nhóm Nhóm tuổi	ĐTĐBTM (n = 189)	ĐTĐ mới chẩn đoán (n = 152)	Không ĐTĐ (n=40)	
	NTM ĐM cảnh gốc ($\bar{X} \pm SD$) (mm)	NTM ĐM cảnh gốc ($\bar{X} \pm SD$) (mm)	NTM ĐMC gốc ($\bar{X} \pm SD$) (mm)	p
30-49	0,89 ± 0,32	0,64 ± 0,11	0,67 ± 0,21	> 0,05
50-59	1,16 ± 1,40	0,75 ± 0,38	0,72 ± 0,21	< 0,01
60-69	1,18 ± 0,97	0,78 ± 0,32	0,74 ± 0,41	< 0,001

Nhận xét: Độ dày NTM động mạch cảnh gốc nhóm tuổi từ 30- 49 không có sự khác biệt ở ba nhóm nghiên cứu ($p > 0,05$). Tuy nhiên nhóm tuổi 50 – 59 và 60 – 69 độ dày NTM động mạch cảnh tăng đáng kể và khác biệt có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,01 - 0,001$).

3.2.2.4. Độ dày nội trung mạc động mạch cảnh các nhóm nghiên cứu theo giới

Bảng 3.11: Độ dày NTM động mạch cảnh trung bình theo giới

Nhóm Độ dày NTM (mm)	ĐTĐBTM (n = 189)		ĐTĐ mới chẩn đoán (n = 152)		Không ĐTĐ (n = 40)	
	Nam (n=100)	Nữ (n=89)	Nam (n=73)	Nữ (n=79)	Nam (n=20)	Nữ (n=20)
NTM-ĐM cảnh gốc ($\bar{X} \pm SD$)	1,27±1,22	0,99±0,92	0,82±0,40	0,69±0,26	0,74±0,39	0,70±0,21
p1	<0,01		>0,05		>0,05	
NTM máng cảnh ($\bar{X} \pm SD$)	1,79±0,94	1,43±0,75	1,23±0,74	0,93±0,40	0,80±0,38	0,92±0,31
p2	<0,01		<0,05		>0,05	
NTM cảnh trong ($\bar{X} \pm SD$)	0,92±0,73	1,16±1,94	0,69±0,77	0,50±0,23	0,46±0,20	0,44±0,21
p3	>0,05		>0,05		>0,05	

Nhận xét: Có sự khác biệt về độ dày NTM động mạch cảnh tại vị trí cảnh gốc và máng cảnh của nam và nữ ở nhóm ĐTĐ BTM ($p < 0,01$). Không có sự khác biệt này ở nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán và nhóm không ĐTĐ ($p > 0,05$).

3.2.2.5. Độ dày trung bình của nội trung mạc động mạch cảnh trong các nhóm nghiên cứu

* Độ dày NTM của động mạch cảnh trong các nhóm nghiên cứu

Bảng 3.12. Độ dày NTM động mạch cảnh trong các nhóm nghiên cứu

Độ dày NTM (mm)	Nhóm	ĐTĐBTM	ĐTĐ mới	Không ĐTĐ	p
		(1)	chẩn đoán	(3)	
		(n = 189)	(2)	(n = 40)	
			(n = 152)		
NTM-ĐM cảnh gốc ($\bar{X} \pm SD$)		1,14±1,10	0,75±0,34	0,72±0,31	p(1)(2) <0,001 p(1)(3) <0,00001 p(2)(3) > 0,05
NTM máng cảnh ($\bar{X} \pm SD$)		1,62±0,87	1,07±0,6	0,86±0,35	p(1)(2) <0,00001 p(1)(3) < 0,00001 p(2)(3) < 0,05
NTM – ĐM cảnh trong		1,04±1,43	0,59±0,56	0,45±0,21	p(1)(2) < 0,00001 p(1)(3) < 0,00001 p(2)(3) < 0,05

Nhận xét:

- Độ dày NTM động mạch cảnh các vị trí cảnh gốc, máng cảnh, cảnh trong ở nhóm nghiên cứu ĐTĐBTM và ĐTĐ mới chẩn đoán dày hơn có ý nghĩa so với nhóm không đái tháo đường với ($p < 0,001 - 0,00001$). Tại vị trí cảnh gốc nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán không có sự khác biệt với nhóm không ĐTĐ ($p > 0,05$).

3.2.2.6. Độ dày nội trung mạc động mạch cảnh theo từng giai đoạn bệnh thận mạn

Bảng 3.13. Độ dày nội trung mạc động mạch cảnh theo từng giai đoạn bệnh thận mạn

Nhóm Độ dày NTM (mm)	MLCT			p
	60-130(1) (gđ 1,2) (n =113)	30-59(2) (gđ 3) (n=37)	15-29(3) (gđ 4) (n =39)	
NTM-ĐM cảnh gốc ($\bar{X} \pm SD$)	1,08±1,11	1,21±0,69	1,24±1,38	p(1)(2) >0,05 p(1)(3) > 0,05 p(2)(3) > 0,05
NTM hành cảnh ($\bar{X} \pm SD$)	1,54±0,84	1,74±0,92	1,75±0,92	p(1)(2) >0,05 p(1)(3) >0,05 p(2)(3) > 0,05
NTM cảnh trong ($\bar{X} \pm SD$)	1,01±1,47	1,15±1,85	0,99±0,71	p(1)(2) > 0,05 p(1)(3) > 0,05 p(2)(3) > 0,05

Nhận xét: Độ dày NTM động mạch cảnh gốc, hành cảnh có xu hướng tăng lên khi mức lọc cầu thận giảm, nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê với ($p > 0,05$). Không có sự khác biệt về độ dày NTM động mạch cảnh trong theo mức lọc cầu thận ($p > 0,05$).

3.2.2.7 Độ dày nội trung mạc động mạch cảnh theo trị số huyết áp ở các bệnh nhân ĐTĐBTM và ĐTĐ mới mắc

Bảng 3.14. So sánh độ dày NTM của động mạch cảnh theo sự thay đổi của huyết áp, giữa nhóm không có tăng huyết áp và nhóm có tăng huyết áp

Độ dày nội trung mạc ĐMC (mm)	ĐTĐBTM (n = 189)		p1	ĐTĐ mới chẩn đoán (n = 152)		p2
	Không THA	THA		Không THA	THA	
NTM-ĐM cảnh gốc	0,97±0,55	1,35±1,52	<0,05	0,72±0,35	0,80±0,33	<0,05
NTM- hành cảnh	1,56±0,87	1,70±0,88	>0,05	1,04±0,63	1,13±0,56	>0,05
NTM – cảnh trong	1,06±1,39	1,01±1,49	>0,05	0,55±0,47	0,66±0,69	>0,05

Nhận xét: Độ dày NTM động mạch cảnh gốc tăng cao có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân có tăng huyết áp so với không tăng huyết áp ($p < 0,05$).

Tuy nhiên tại vị trí hành cảnh và động mạch cảnh trong không có sự khác biệt độ dày NTM ĐMC giữa hai nhóm tăng huyết áp và không tăng huyết áp ($p > 0,05$).

3.2.2.8. Các thông số về mảng xơ vữa của các nhóm nghiên cứu

Bảng 3.15: Tỷ lệ bệnh nhân có MXV trong các nhóm nghiên cứu

	ĐTĐBTM (1) (n=189)		ĐTĐ mới chẩn đoán (2) (n= 152)		Không ĐTĐ (3) (n= 40)		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Số người có MXV	81	42,9%	23	15,1%	2	5%	p(1)(2)<0,0001 p(1)(3) <0,0001 p(2)(3)<0,0001

Nhận xét:

- Nhóm ĐTĐBTM và ĐTĐ mới chẩn đoán có mảng xơ vữa cao hơn có ý nghĩa so với nhóm bình thường với ($p < 0,0001$).

- ĐTĐBTM có tỷ lệ bệnh nhân có xơ vữa mạch là 42,9%, nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán là 15,1% và nhóm không ĐTĐ có tỷ lệ 5%.

3.2.2.9. Tỷ lệ mảng xơ vữa ở các nhóm nghiên cứu theo vị trí

Bảng 3.16. Vị trí mảng xơ vữa ĐMC trong các nhóm

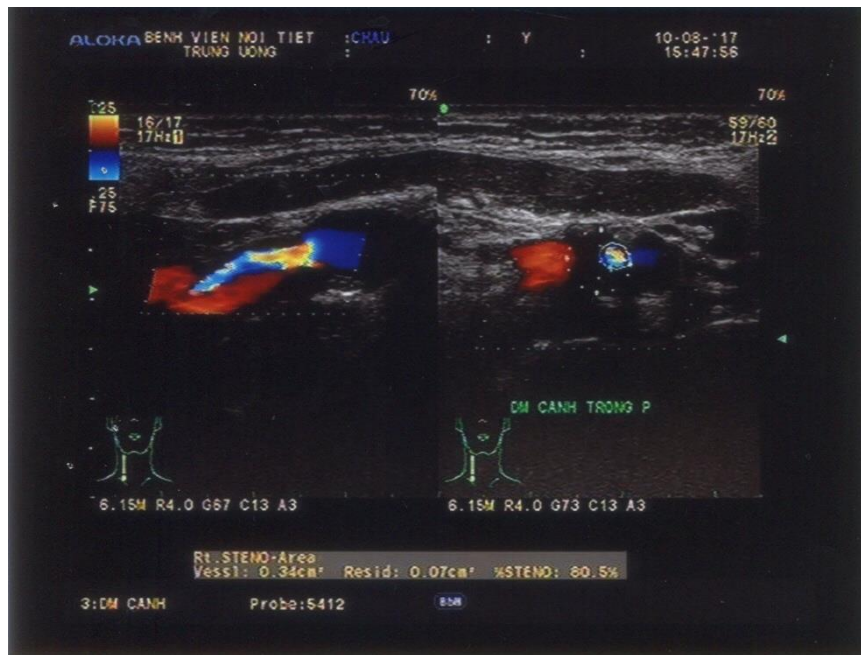
Vị trí mảng xơ vữa trên động mạch cảnh	Số XVĐMC hai bên			p
	ĐTĐ BTM (n= 189)(1)	ĐTĐ mới chẩn đoán (n=152)(2)	Không ĐTĐ (n=40)(3)	
	n(%)	n(%)	n(%)	
ĐM cảnh chung	41 (21,7%)	10 (6,6%)	1 (2,5%)	p(1,2)<0,001 p(1,3)< 0,01 p(2,3)>0,05
Hành cảnh (máng cảnh)	98 (51,9%)	33 (21,7%)	2 (5,0%)	p(1,2)< 0,001 p(1,3)<0,001 p(2,3)<0,02
ĐM cảnh trong	32 (16,9%)	6 (4,0%)	0 (0%)	p(1,2)< 0,001 p(1,3)< 0,01 p(2,3)>0,05

Nhận xét: Số mảng xơ vữa ĐMC ở các vị trí ĐM cảnh chung, máng cảnh, cảnh trong ở nhóm ĐTĐ BTM cao hơn nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán và nhóm không đái tháo đường khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Mảng xơ vữa tại vị trí máng cảnh cao nhất trong ba vị trí thăm dò khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

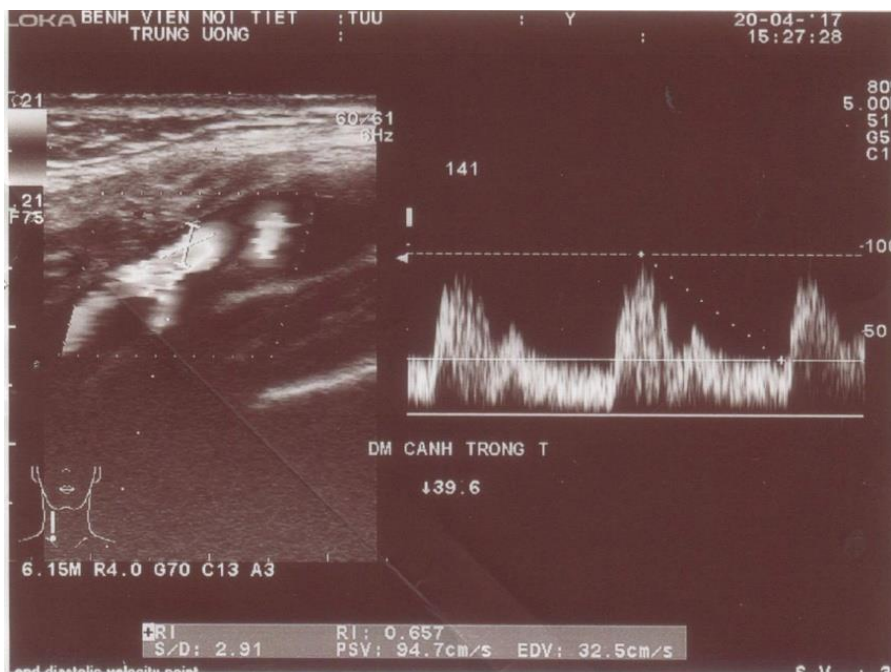


Hình 3.1: Hình ảnh siêu âm Doppler động mạch cảnh

Bệnh nhân: Vũ Ngọc Tr 66 tuổi



Hình 3.2. Bệnh nhân Vũ Ngọc Tr, 66 tuổi, Hình ảnh hẹp mạch cảnh trong phải 80%



Hình 3.3. Bệnh nhân Hoàng Khắc T, 56 tuổi, Hình ảnh hẹp mạch cảnh trong trái 78%

3.3. Tỷ lệ hẹp mạch và cấu trúc siêu âm của MXV trong các nhóm nghiên cứu

Trong nghiên cứu này, chúng tôi phát hiện có bệnh nhân có mảng xơ vữa gây hẹp mạch > 75%.

Số MXV ĐMC có biến chứng hẹp mạch

Bảng 3.17: Tỷ lệ hẹp mạch phải các nhóm nghiên cứu (Phân loại của De Bray J.M. và cs năm 1997)

SỐ MXV Tỷ lệ hẹp mạch	ĐTĐBTM (1) (n =189)		ĐTĐ mới chẩn đoán (2) (n= 152)		Không ĐTĐ (3) (n = 40)		p
	n	%	n	%	n	%	
MXV không gây hẹp mạch: Hẹp tại chỗ < 20%	144	76,19	147	96,7	3	7,5	p(1,2)<0,001 p(1,3)<0,0001 p(2,3)>0.05
MXV gây hẹp nhẹ: (Hẹp tại chỗ 20 – 50%)	31	16,40	5	3,3	0	0	p(1,2)<0,001 p(1,3)>0,05 p(2,3)>0.05
MXV gây hẹp vừa (Hẹp tại chỗ 51 → 75 %)	14	7,41	0	0	0	0	p(1,2)<0,0001

Nhận xét: Nhóm ĐTĐ BTM có tỷ lệ hẹp mạch cao hơn nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán và nhóm bình thường ở các mức độ hẹp nhẹ, hẹp vừa > 50% khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,0001).

Bảng 3.18. Đánh giá về cấu trúc siêu âm của MXV trong các nhóm nghiên cứu

Tính chất MXV	ĐTĐBTM (1) (n =171)		ĐTĐ mới chẩn đoán (2) (n= 49)		Không ĐTĐ (3) (n = 3)		p
	n	%	n	%	n	%	
Giảm âm	56	29,2	4	7,8	0	0,0	p(1,2)<0,001 p(1,3)<0,001 p(2,3)<0,001
Đồng âm	67	34,9	44	86,3	3	100,0	p(1,2)<0,0001 p(1,3)<0,001 p(2,3)<0,01
Tăng âm	48	25,0	1	2,0	0	0,0	p(1,2)<0,0001 p(1,3)<0,001 p(2,3)<0,001
Canci hóa	41	10,9	2	3,9	0	0,0	p(1,2)=0,18 p(1,3)<0,001 p(2,3)<0,001

Nhận xét: Nhóm ĐTĐ BTM có mảng xơ vữa giảm âm, đồng âm, tăng âm và mảng xơ vữa có canci hóa có tỷ lệ cao hơn so với nhóm không đái tháo đường. Có khác biệt giữa nhóm ĐTĐ BTM và nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán với nhóm người bình thường với ($p < 0,001$). Tuy nhiên chưa có sự khác biệt giữa nhóm ĐTĐ BTM với nhóm đái tháo đường mới chẩn đoán với ($p = 0,18$)

3.4. Mối liên quan giữa độ dày nội trung mạc động mạch cảnh với một số yếu tố nguy cơ xơ vữa mạch

Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng độ dày NTM động mạch cảnh gốc và độ dày NTM động mạch gốc đại diện cho xơ vữa động mạch cảnh. NTM động mạch cảnh khi đánh giá mối tương quan với các thông về lâm sàng và xét nghiệm. Chúng tôi sử dụng phân tích hồi quy tuyến tính và hồi quy logistic để đánh giá tương quan và mức độ ảnh hưởng của các yếu tố nguy cơ đối với độ dày NTM động mạch cảnh ở các bệnh nhân ĐTĐBTM.

3.4.1. Mối liên quan giữa độ dày NTM động mạch cảnh với các yếu tố nguy cơ xơ vữa mạch kinh điển

3.4.1.1. Tương quan hồi quy tuyến tính đơn biến giữa độ dày NTM động mạch cảnh với các yếu tố nguy cơ xơ vữa mạch kinh điển

Tương quan độc lập độ dày NTM động mạch cảnh trung bình và lớn nhất với các yếu tố nguy cơ trong hai nhóm ĐTĐ BTM và nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán với một số yếu tố gây xơ vữa mạch kinh điển.

Bảng 3.19. Tương quan hồi quy tuyến tính đơn biến giữa độ dày NTM động mạch cảnh với các yếu tố nguy cơ xơ vữa mạch kinh điển

Thông số	ĐTĐBTM				ĐTĐ mới mắc			
	NTM ĐMC TB (mm)		NTM ĐMC LN (mm)		NTM ĐMC TB (mm)		NTM ĐMC LN (mm)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Tuổi	0,170	<0,05	0,220	<0,01	0,111	>0,05	0,108	>0,05
Huyết áp tâm thu (mmHg)	0,176	<0,01	0,158	<0,05	0,096	>0,05	0,118	>0,05
Glucose(mmol/l)	0,024	>0,05	-0,056	>0,05	0,165	<0,05	0,186	<0,05
Cholesterol (mmol/l)	-0,022	>0,05	-0,023	>0,05	0,429	<0,001	0,316	<0,001
TC/HLD-C	0,043	>0,05	0,049	>0,05	0,452	<0,001	0,350	<0,001
Homosystein (mmol/l)	0,205	<0,01	0,176	<0,03	0,183	>0,05	0,122	>0,05
Fibrinogen(g/l)	0,037	0,632	0,040	0,601	0,046	0,584	0,038	0,649
MAU (mg/l)	0,101	>0,05	0,091	>0,05	0,097	>0,05	0,072	>0,05
LnMAU*	0,177	<0,03	0,168	<0,05	0,105	>0,05	0,073	>0,05

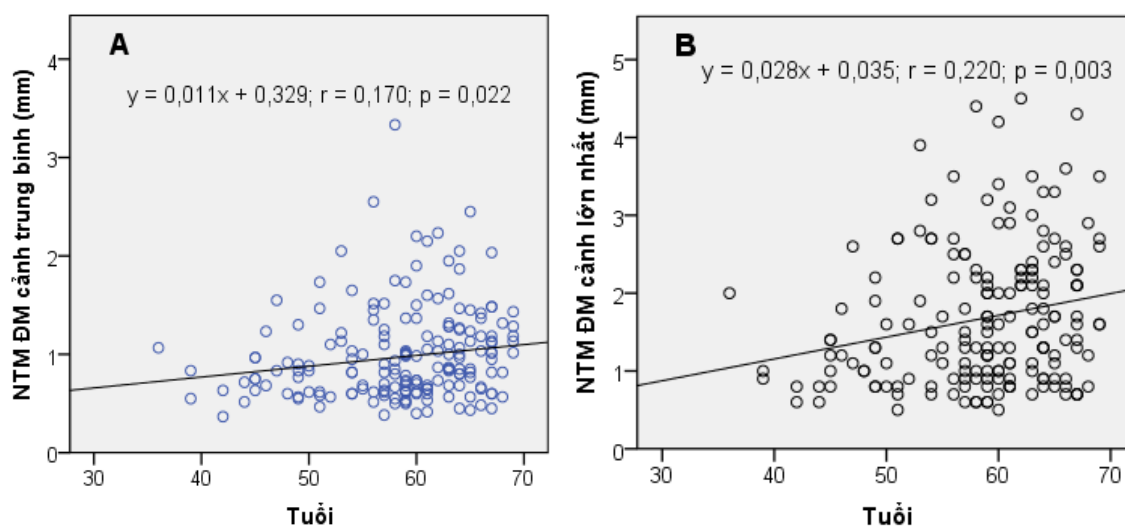
Chú thích:*: tương quan tuyến tính giữa logarit cơ số tự nhiên của MAU (LnMAU) với logarit cơ số tự nhiên của độ dày NTM động mạch cảnh trung bình và lớn nhất

cIMT: (Carotid Intima Media Thickness) độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh

NTM TB: Độ dày nội trung mạc động mạch cảnh trung bình

NTM LN: Độ dày nội trung mạc động mạch cảnh lớn nhất

Nhận xét: Ở nhóm ĐTĐBTM, độ dày NTM động mạch cảnh trung bình và lớn nhất có tương quan thuận với tuổi huyết áp tâm thu, nồng độ homosystein huyết tương. Các chỉ số độ dày NTM này không có tương quan với MAU, nhưng logarit cơ số tự nhiên độ dày NTM động mạch cảnh trung bình và lớn nhất có tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với logarit cơ số tự nhiên của MAU ở nhóm ĐTĐ BTM. Ở nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán, độ dày NTM động mạch cảnh trung bình và lớn nhất có tương quan thuận với nồng độ glucose máu, cholesterol toàn phần huyết tương và tỷ số TC/HDL-C.

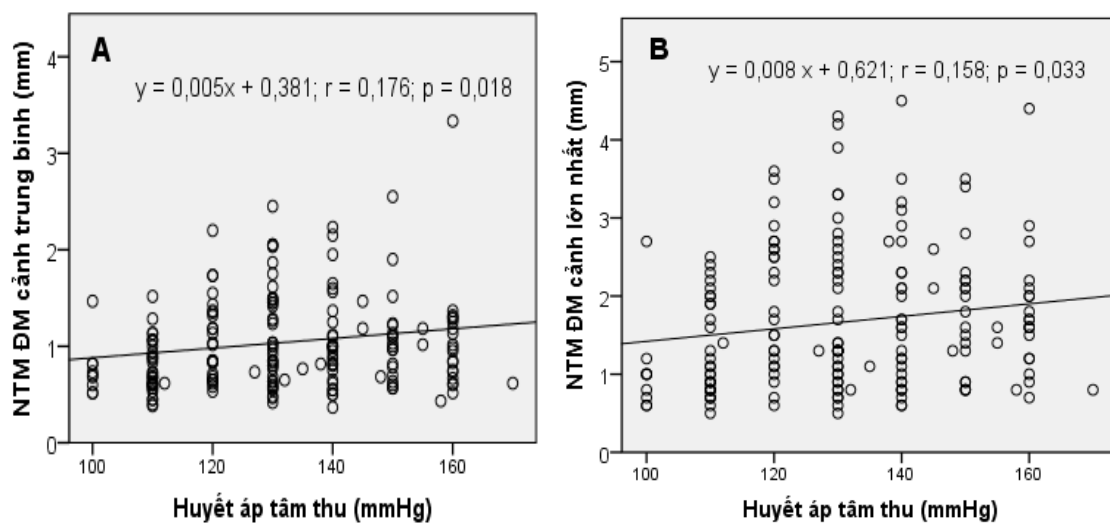


Biểu đồ 3.1. Tương quan tuyến tính giữa tuổi với NTM ĐMC trung bình (A) và lớn nhất (B)

Nhận xét: Ở nhóm ĐTĐBTM, độ dày NTM động mạch cảnh trung bình và lớn nhất có tương quan tuyến tính thuận có ý nghĩa thống kê với phương trình tuyến tính tương ứng là:

$$\text{NTMĐMC trung bình} = 0,011 \times \text{tuổi} + 0,329; r = 0,170; p = 0,022$$

$$\text{NTMĐMC lớn nhất} = 0,028 \times \text{tuổi} + 0,035; r = 0,220; p = 0,003$$

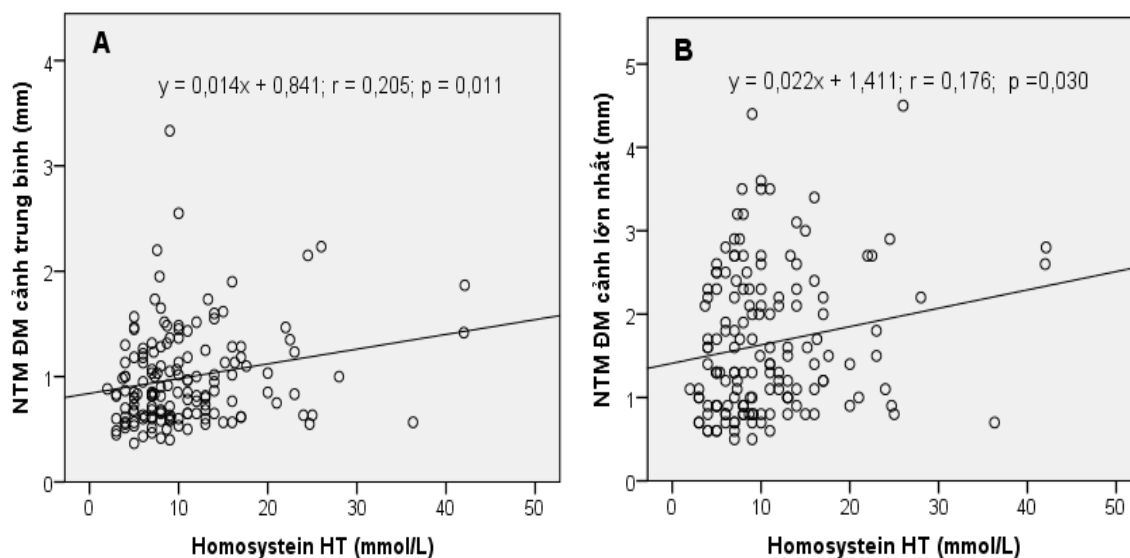


Biểu đồ 3.2. Tương quan tuyến tính giữa huyết áp tâm thu với NTM động mạch cảnh trung bình (A) và lớn nhất (B)

Nhận xét: Ở nhóm ĐTĐBTM, độ dày NTM động mạch cảnh trung bình và lớn nhất có tương quan tuyến tính thuận có ý nghĩa thống kê với huyết áp tâm thu, các phương trình tuyến tính tương ứng là:

$$\text{NTM ĐMC trung bình} = 0,005 \times \text{HA tâm thu} + 0,381; r = 0,176; p = 0,018$$

$$\text{NTM ĐMC lớn nhất} = 0,008 \times \text{HA tâm thu} + 0,621; r = 0,158; p = 0,033$$

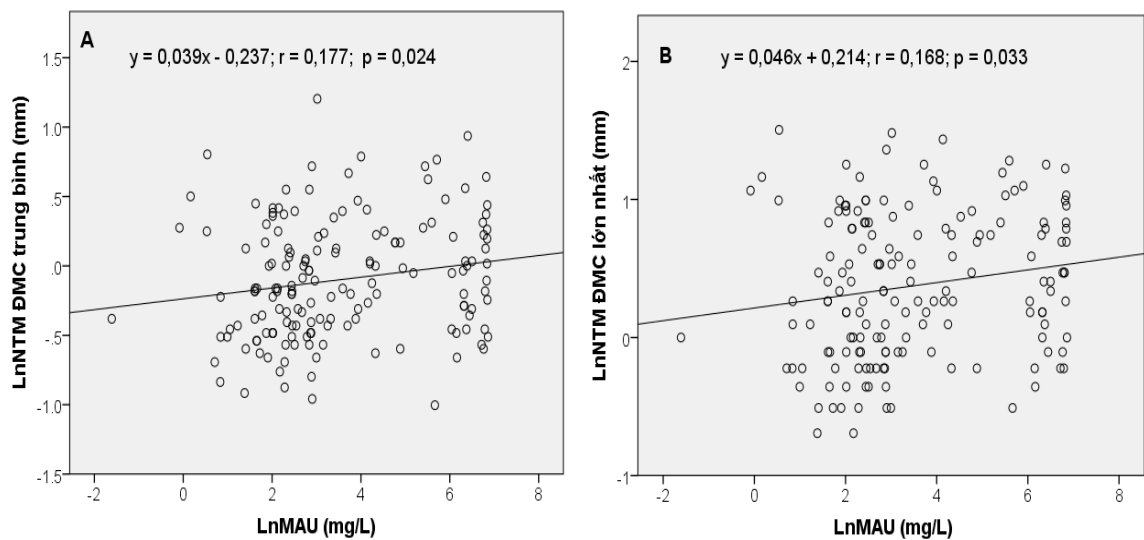


Biểu đồ 3.3. Tương quan tuyến tính giữa nồng độ homocystein huyết thanh với độ dày NTM động mạch cảnh trung bình (A) và lớn nhất (B)

Nhận xét: Ở nhóm ĐTĐBTM, NTM động mạch cảnh trung bình và lớn nhất có tương quan tuyến tính thuận có ý nghĩa thống kê với nồng độ homosystein huyết tương, các phương trình tuyến tính tương ứng là:

NTM ĐMC trung bình = $0,014 \times \text{Homosystein HT} + 0,841$; $r = 0,205$; $p = 0,011$

NTM ĐMC lớn nhất = $0,022 \times \text{Homosystein HT} + 1,411$; $r = 0,176$; $p = 0,030$.



Biểu đồ 3.4: Tương quan tuyến tính giữa logarit nồng độ MAU huyết thanh với NTM động mạch cảnh trung bình (A) và lớn nhất (B)

Nhận xét: Ở nhóm ĐTĐBTM, logarit độ dày NTM động mạch cảnh trung bình và lớn nhất có tương quan tuyến tính thuận có ý nghĩa thống kê với logarit MAU (LnMAU), các phương trình tuyến tính tương ứng là:

$\text{LnNTM ĐMC trung bình} = 0,039 \times \text{LnMAU} - 0,237$; $r = 0,177$; $p = 0,024$

$\text{LnNTM ĐMC lớn nhất} = 0,046 \times \text{LnMAU} + 0,214$; $r = 0,168$; $p = 0,033$.

Bảng 3.20. Nguy cơ xơ vữa động mạch cảnh theo các yếu tố khác nhau ở nhóm ĐTĐBTM

Thông số	Nhóm ĐTĐBTM (n = 189)		
	OR	Khoảng tin cậy 95%	p
Tuổi > 60	1,68	0,78 – 3,62	>0,05
Glucose > 7 mmol/l	1,6	0,73 – 3,53	>0,05
HbA1c>7%	1,43	0,66 – 3,09	>0,05
Cholesterol > 6,2 (mmol/l)	1,19	0,33 – 4,36	>0,05
LDL-C > 2,6 mmol/L	1,33	0,56 – 3,13	>0,05
BMI \geq 23 kg/m ²	2,21	1,05 – 4,65	<0,05
Tăng HATT	2,69	1,27 – 5,69	<0,01
MAU >20 mg/l	4,07	1,65 – 10,02	0,001
Fibrinogen>4g/l	2,01	1,01–5,69	0,07
Homosystein>14,56mmol/l*	1,82	0,85 – 4,79	>0,05
MLCT < 30 ml/ph	1,05	0,42 – 2,65	>0,05
MLCT < 45 ml/ph	1,19	0,52 – 2,75	>0,05
MLCT < 60 ml/ph	1,01	0,48 – 2,14	>0,05

Chú thích *: 14,56 mmol/L homosystein lấy bằng trung bình \pm SD giá trị của nhóm chứng (người không đái tháo đường).

Nhận xét: Nguy cơ xơ vữa mạch cảnh tăng khi có thừa cân (BMI > 23 kg/m²) với OR 2,21 (95%CI 1,05 – 4,65, p <0,05), tiền sử tăng HA với OR 2,69 (95%CI 1,27 – 5,69, p <0,01), và tăng MAU với OR 4,07 (95% CI 1,65 – 10,02, p = 0,001). Tuổi trên 60, tăng huyết áp tâm thu (> 140 mmHg), glucose máu > 7 mmol/L, tăng cholesterol toàn phần huyết tương (> 6,2 mmol/L), tăng LDL-C huyết tương (>2,6 mmol/L), tăng fibrinogen > 4g/L, tăng Homosystein huyết tương, giảm MLCT <30 ml/ph và < 45 ml/ph có tăng nguy cơ xơ vữa động mạch cảnh nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

Bảng 3.21: Liên quan độ dày nội trung mạc ĐMC theo tình trạng hút thuốc ở nhóm ĐTĐBMT

Chỉ số	Tiền sử hút thuốc lá (n = 53)	Không tiền sử hút thuốc lá (n = 136)	p
NTM TB (mm)	1,21±0,68	1,0±0,48	>0,05
NTM LN (mm)	2,11±1,58	1,9±1,74	<0,01

Nhận xét: Nhóm có tiền sử hút thuốc lá có các chỉ số độ dày NTM ĐMC cao hơn nhóm không có tiền sử hút thuốc lá ở trị số độ dày NTM LN có ý nghĩa thống kê (p<0,01).

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm các đối tượng nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới

Bảng 3.1 cho thấy 189 người bệnh đái tháo đường bệnh thận mạn, 152 người bệnh đái tháo đường mới chẩn đoán tuổi trung bình là $58,6 \pm 6,9$ nam chiếm 52,9%, nữ chiếm 47,1% và nhóm đái tháo đường mới chẩn đoán tuổi trung bình $58,1 \pm 6,0$, nam chiếm 48,0%, nữ chiếm 52,0% khác biệt không có ý nghĩa thống kê với ($p > 0,05$). Nhóm đái tháo đường bệnh thận mạn có tuổi tương đồng với nhóm đái tháo đường mới chẩn đoán cao hơn nhóm không đái tháo đường nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê với ($p > 0,05$). Trong nghiên cứu này độ tuổi nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Đặng Thị Việt Hà là $46,45 \pm 13,81$ và $46,62 \pm 15,17$ [6] do nghiên cứu của chúng tôi làm trên đối tượng người bệnh đái tháo đường bệnh thận mạn có thể hiện nay việc điều trị đái tháo đường được kiểm soát bệnh tốt hơn nên nhóm bệnh nhân này có độ tuổi cao hơn.

Khi so sánh với các nghiên cứu trên thế giới cùng là đánh giá độ dày nội trung mạc động mạch cảnh trên đối tượng người bệnh đái tháo đường typ2 bệnh thận mạn của tác giả Athanasios và cộng sự nghiên cứu trên 142 bệnh nhân đái tháo đường bệnh thận mạn các đối tượng nghiên cứu có tuổi trung bình là 68 ± 9 tuổi (45 – 90) và có 54% là nam 46% là nữ, chúng tôi nhận thấy tuổi trung bình của chúng tôi thấp hơn, có thể tuổi khác biệt này làm trên đối tượng châu Âu các biến chứng của đái tháo đường xuất hiện muộn do chăm sóc y tế và dùng thuốc kiểm soát đường và các yếu tố nguy cơ khác như HA, lipid máu... tốt hơn [16].

Nghiên cứu của Yuan C, Lai CW (2014), tác giả nhận định tuổi trên 60 làm tăng nguy cơ xơ vữa động mạch cảnh lên 2,75 lần ($p = 0,011$).

Ngoài ra tỷ lệ nam và nữ của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của tác giả Athanasios và cộng sự.

4.2. Bàn luận về đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu

4.2.1. Một số triệu chứng lâm sàng ở nhóm ĐTĐ BTM và nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán

Kết quả từ bảng 3.2 cho thấy các đối tượng nghiên cứu có triệu chứng lâm sàng như một nhóm ĐTĐ BTM chiếm 85,2%, nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán chiếm 65,8%. Biểu hiện đau cách hồi nhóm đái tháo đường bệnh thận mạn chiếm 34,9% cao hơn so với tỷ lệ 2,6% ở nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán. Tê bì chân tay 82,0% nhóm ĐTĐ BTM và 17,5% ĐTĐ mới chẩn đoán. Dấu hiệu phù 12,7% nhóm ĐTĐ BTM và 0,7% ĐTĐ mới chẩn đoán. Dấu hiệu mắt mờ nhóm ĐTĐ BTM 83,6% và 38,2% nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán. Tuy nhiên, dấu hiệu mắt mờ cho thấy những biến chứng về mạch máu nhỏ xuất hiện rất sớm trước khi bệnh được chẩn đoán ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

Các dấu hiệu còn lại như mệt, đau cách hồi, tê bì tay chân, phù, mắt mờ các dấu hiệu này là biểu hiện của biến chứng mạch máu và thần kinh ở bệnh nhân đái tháo đường chứng tỏ các bệnh nhân chọn là điển hình khác nhau giữa hai nhóm. Tuy nhiên, đây chỉ là triệu chứng chủ quan nhưng nó cũng có giá trị gợi ý những biến chứng của hai nhóm.

*** Chỉ số BMI trong nhóm ĐTĐ BTM và nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán**

Kết quả trong bảng 3.3 cho thấy nhóm ĐTĐ BTM bao gồm 189 bệnh nhân và nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán có 152 bệnh nhân có trị số BMI $24,0 \pm 4,0$ và $23,9 \pm 3,7$ trong khi đó nhóm không đái tháo đường BMI $21,6 \pm 1,1$ có sự khác biệt giữa nhóm đái tháo đường bệnh thận mạn và nhóm đái tháo đường mới chẩn đoán với nhóm không đái tháo đường $p (<0,00001)$. Hai nhóm này

có thừa cân so sánh với nghiên cứu của Đặng Thị Việt Hà chỉ số BMI trên các đối tượng bệnh thận mạn có chạy thận chu kỳ và bệnh thận mạn điều trị bảo tồn có trị số BMI $18,39 \pm 1,91$ và $20,38 \pm 2,45$ thấp hơn chỉ số BMI trong nghiên cứu của chúng tôi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả của tác giả Masami Ishiyama và cộng sự (2009) trên nhóm nghiên cứu có BMI $24,3 \pm 4,2$ nhóm nghiên cứu của chúng tôi có BMI thấp hơn có thể nhóm nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung bình trẻ hơn nhóm nghiên cứu của tác giả Masami Ishiyama và cộng sự tuổi trung bình là $62,1 \pm 9,3$ [39].

Kết quả của chúng tôi không phù hợp với nghiên cứu của các tác giả nước ngoài khác như: Chul Sik kim và CS nhóm bệnh nhân đái tháo đường týp 2 với BMI thì bề dày lớp NTM động mạch cảnh càng dày, mối tương quan chặt chẽ với $r = 0,088$ với $P = 0,031$; tác giả Yaomin Hu và CS với hệ số $r = 0,231$ với $P < 0,05$ [80] có thể do nhóm nghiên cứu của chúng tôi có chỉ số BMI không lớn như các nghiên cứu trên.

Như vậy trong nhóm bệnh nhân có yếu tố béo phì khi glucose trong máu tăng thì bề dày lớp NTM động mạch cảnh cũng tăng tuy nhiên cũng không nhiều hơn so với khi không xét yếu tố thêm yếu tố béo phì.

So sánh với nghiên cứu của tác giả Athanasios và cộng sự (2018) BMI có cao hơn BMI $30,7 \pm 5,2$, nghiên cứu này chưa thấy có khác biệt về thay đổi độ dày nội trung mạc động mạch cảnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi BMI cũng có ảnh hưởng đến NTM trung bình của người ĐTĐ mới mắc [16]. Những người béo phì có tỷ lệ ĐTĐ týp 2 tăng 3-5 lần tỷ lệ chung. Trong số 15 triệu người mắc ĐTĐ ở Hoa Kỳ thì có tới 90% trong số họ là thừa cân béo phì.

Béo phì được xem là dấu ấn của hội chứng chuyển hóa. Hội chứng chuyển hóa góp phần vào tiến triển đái tháo đường, THA, xơ vữa mạch và bệnh tim mạch nói chung.

***Bàn luận về thời gian phát hiện bệnh và microalbumin niệu**

Kết quả bảng 3.4 cho thấy trong nhóm ĐTĐ trên 10 năm có tỷ lệ 54,5% có MAU>20mg/l, nhóm 5-10 năm có tỷ lệ 30,7% trong khi đó nhóm < 5 năm là 14,8%. Tỷ lệ này nói lên biến chứng thận giai đoạn sớm khi chưa có albumin niệu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có 100% có MAU đây là dấu hiệu nói lên tổn thương màng lọc cầu thận giai đoạn đầu. Hầu hết bệnh nhân nghiên cứu đều có tổn thương thận. Tổn thương thận tăng dần theo thời gian mắc bệnh đái tháo đường.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của *Masami Ishiyama và cộng sự [38]* và phù hợp với nghiên cứu của *Hertzel C và cộng sự (2001)*, *Alberto Zanchetti và cộng sự, (1998)* *Yasar Turan và cộng sự (2019)[40],[41],[18]*.

***Tăng huyết áp**

THA tâm thu kết quả bảng 3.5 cho thấy ĐTĐ bệnh thận giai đoạn 1 và 2 là $127,3 \pm 15,9$, giai đoạn bệnh thận giai đoạn 3 là $132,7 \pm 18,1$ và bệnh thận giai đoạn 4,5 là $140,5 \pm 17,1$ (mmHg) ($p<0,001$).

Tăng huyết áp thường là yếu tố nguy cơ quan trọng và độc lập với các biến chứng mạch máu của bệnh nhân đái tháo đường. Tỷ lệ THA ở người đái tháo đường tăng gấp 2 lần so với người không bị ĐTĐ. THA là yếu tố nguy cơ quan trọng gây rối loạn chức năng nội mạc là yếu tố khởi đầu bệnh lý mạch máu. THA làm giảm rõ rệt độ giãn mạch phụ thuộc nội mạc ở bệnh nhân ĐTĐ.

Cơ chế THA trong đái tháo đường bệnh thận mạn có thể do xơ vữa mạch thận gây hẹp hoặc bệnh thận mạn làm hoạt hóa hệ renin – angiotensin aldosterol.

THA và ĐTĐ là hai nguyên nhân lớn dẫn đến suy thận mạn tính ở Mỹ (Có trên 65% trường hợp đến 80% những người bị bệnh thận mạn tính có THA và giảm mức lọc cầu thận [72]).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Alberto Zanchetti và cộng sự là cao HATT nhiều hơn cao HATTr [42].

Nghiên cứu của Vasilkova V và cộng sự trên 76 đối tượng ĐTD trên 60 tuổi thấy rằng THA làm tăng nguy cơ xơ vữa mạch và làm tăng diện tích mảng xơ vữa ($p < 0,0001$) [84].

Akiko Takenouchi & CS (2016) nghiên cứu đã đưa ra những bằng chứng ĐTD bệnh thận mạn kèm theo tăng huyết áp cho thấy việc kiểm soát HA ở mức 138/86 mmHg hoặc 132/78 mmHg dường như làm ổn định chức năng thận ở người bệnh đái tháo đường có bệnh thận mạn [85].

Nghiên cứu của Yuan C, Lai CW (2014) có kết luận từ nghiên cứu của mình kiểm soát không tốt HA làm tăng nguy cơ có nhiều mảng xơ vữa mạch tới 2,48 lần ($p = 0,027$) [86].

4.2.2. Chỉ số huyết học trong nhóm nghiên cứu

Trong bảng 3.6 cho thấy hồng cầu trong nhóm bệnh thận mạn thấp hơn so với nhóm không đái tháo đường là $4,9 \pm 0,67$ (T/l) so với $5,1 \pm 0,8$ ($p < 0,0001$). Giá trị hemoglobin trong nhóm ĐTD BTM giảm rõ rệt $127 \pm 26,9$ so với nhóm đái tháo đường mới chẩn đoán $142,3 \pm 12,8$ và nhóm không đái tháo đường $139,4 \pm 11,9$ sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,005$ và $p < 0,0001$). Do vậy nhóm đái tháo đường bệnh thận mạn có hồng cầu giảm và huyết sắc tố giảm những bệnh nhân này có thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc.

Kết quả nghiên cứu của Đặng Thị Việt Hà giá trị huyết sắc tố là $96,69 \pm 27,04$ và $95,76 \pm 18,38$ thấp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi sở dĩ như vậy do kết quả nghiên cứu đối tượng của chúng tôi trên bệnh nhân bệnh thận mạn có số ít bệnh nhân chạy thận chu kỳ.

Thiếu máu thường gặp trong nhóm ĐTD bệnh thận mạn nguyên nhân trong bệnh đái tháo đường bệnh nhân thường ăn kiêng, hoặc bệnh nhân mắc bệnh kéo dài có biểu hiện chán ăn dinh dưỡng kém.

Giá trị trung bình hemoglobin máu ở BN ĐTĐ týp 2 có tổn thương thận thấp hơn so với nhóm bệnh nhân đái tháo đường mới chẩn đoán chưa có tổn thương thận. Bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có bệnh thận mạn có biểu hiện của thiếu máu. Thiếu máu ở BN ĐTĐ týp 2 tổn thương thận có thể do một số nguyên nhân là do bản thân ĐTĐ týp 2 cũng xuất hiện một số nguyên nhân gây thiếu máu liên quan chủ yếu đến dinh dưỡng. BN ĐTĐ týp 2 thường hay kiêng khem quá mức trong ăn uống dẫn đến thiếu hụt các acid amin cần thiết, albumin gây suy dinh dưỡng. Có thể không đủ các nguyên liệu tham gia vào tổng hợp hồng cầu do đó gây thiếu máu do thiếu dinh dưỡng.

Thiếu máu còn do thận xơ hóa giảm tiết Erythropoetin do tổ chức kẽ của thận tiết ra nay bị xơ hóa làm giảm sinh hồng cầu từ tủy xương. Ngoài ra, trong suy thận bệnh nhân còn thiếu một số các nguyên liệu tạo máu để tạo nên hemoglobin như albumin, vitamin B12, acid folic ... và tạo nên hồng cầu nhỏ nhược sắc.

Fibrinogen trong nhóm ĐTĐ BTM và ĐTĐ mới chẩn đoán $11,75 \pm 31,27$ $3,85 \pm 5,99$ tăng khác biệt so với nhóm không đái tháo đường $3,04 \pm 0,7$ (g/l) đều có ý nghĩa thống kê ($p=0,001$, $p<0,001$). Không có sự khác biệt về nồng độ fibrinogen giữa nhóm đái tháo đường mới chẩn đoán và nhóm không đái tháo đường ($p>0,05$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với *Zhang J và cộng sự (2018)* và *Lee S, Lee MY và cộng sự (2015)* thấy có sự biến đổi hồng cầu ở bệnh nhân đái tháo đường bệnh thận mạn [43],[44]. Biến đổi hồng cầu về hình dạng, hồng cầu tăng kết tụ do biến đổi các fibrinogen làm tăng đông. Người ta thấy rằng fibrinogen định lượng dự báo nguyên nhân bệnh thận do đái tháo đường [43] ,[44]. Tăng Fibrinogen được biết đến là tình trạng tăng đông đã được chứng minh là nguy cơ của nhiều bệnh lý tim mạch. Đối với bệnh nhân đái tháo đường tình trạng viêm nội mạc cùng với sự tăng đông chính là nguyên nhân gây ra biến chứng gây tắc mạch.

4.2.3. Bàn luận về thông số sinh hóa máu của nhóm nghiên cứu

*Tăng đường huyết lúc đói

Kết quả tại bảng 3.7 cho thấy glucose máu lúc đói ở 3 nhóm nghiên cứu nhóm ĐTĐ BTM kiểm soát glucose máu kém hơn nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán với trị số trung bình $9,6 \pm 4$ và $8,6 \pm 3,1$, nhóm không đái tháo đường là $5,5 \pm 0,5$ (mmol/l) tất cả nhóm bệnh so với nhóm không đái tháo đường đều có khác biệt ($p < 0,00001$).

Trong đái tháo đường hiện tượng đường hóa protein không cần enzym (glycosyl hóa) là phản ứng xảy ra tức thì trong đời sống của protein.

Các sản phẩm này có thể tác động đến chức năng của nhiều loại protein và gây tác động qua vai trò trung gian gốc tự do trong quá trình gây nên các biến chứng của người bệnh ĐTĐ. Đối với thành mạch chúng gắn với các chất có trong thành mạch gây rối loạn cấu trúc 3D của protein làm thay đổi điện tích trên thành mạch và tương tác với các protein vận chuyển của mạch máu. Ngoài ra các sản phẩm tận cùng còn gắn với các protein tổ chức nhất là collagen typ III và IV của mạch máu làm thay đổi cấu trúc của thành mạch làm mất tính đàn hồi của thành mạch máu [73],[134],[117].

Kiểm soát glucose máu trong nghiên cứu của chúng tôi trên đối tượng bệnh thận mạn có trị số glucose máu thấp hơn trong nghiên cứu của Lê Thị Phương (2011) nghiên cứu biến chứng cầu thận ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

Tăng đường huyết và các biến chứng của đái tháo đường đã được nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra rằng khi đường huyết lúc đói trên 11,5 mmol/l thì tỷ lệ tử vong do các biến cố tim mạch tăng gấp 5 lần [89], [90],[91].

Nghiên cứu của *Hanefeld và cộng sự (1999)* cho thấy đường huyết ở mức 8,2 -11 mmol/l đã làm tổn thương trực tiếp đến lớp nội mạc mạch máu

thông qua hiện tượng oxy hóa là dấu hiệu sớm của xơ vữa mạch máu trên bệnh nhân đái tháo đường [45].

Gomez – Marcos MA (2016) [46] Akiko Takenouchi & CS (2016) [85] cho rằng tăng đường huyết mạn tính là yếu tố chính gây các biến chứng mạn tính trong bệnh đái tháo đường.

* HbA1c

Trong bảng 3.7 chỉ số HbA1c đánh giá kiểm soát glucose máu trong 3-4 tháng chỉ số HbA1c trong các nhóm nghiên cứu lần lượt là $7,9 \pm 2,6$, $7,8 \pm 2,5$ và $5,5 \pm 0,4$ (%) không có sự khác biệt giữa hai nhóm ĐTĐ BTM và ĐTĐ mới chẩn đoán. Nghiên cứu UKPDS đã chỉ ra điều trị đái tháo đường kiểm soát tốt HbA1c dưới 7% làm giảm 6-10% tử vong chung do đái tháo đường, giảm NMCT được 16%, giảm albumin niệu 33% [91].

Giá trị HbA1c máu khi so sánh giá trị trung bình ở đối tượng bệnh nhân cho thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tuy có thể đều ở mức cao hơn so với bình thường song sự tương đồng của 2 chỉ số quan trọng ở BN ĐTĐ tít 2. Có thể do bệnh nhân sử dụng thuốc điều trị đái tháo đường và kiểm soát ổn định đường máu lúc đói cũng như sau ăn tương đương nhau giữa hai nhóm đái tháo đường bệnh thận mạn và nhóm đái tháo đường mới chẩn đoán.

Trong nhóm ĐTĐ BTM và nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán kiểm soát HbA1c của chúng tôi tương đương như nghiên cứu của Lê Thị Phương là $9,2 \pm 2$ (%) [81].

Kết quả HbA1c trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Akiko Takenouchi và cộng sự (2016) chỉ số HbA1c trong nhóm nghiên cứu chung là $7,1 \pm 0,8$ trên 162 đối tượng người Nhật. Tuy nhiên Nhật Bản là nước phát triển chăm sóc y tế toàn diện hơn và người dân có ý thức trong việc chăm sóc sức khỏe tốt hơn tại Việt Nam. Akiko Takenouchi cũng nhận định mối liên quan giữa biến thiên HbA1c hay nói cách khác sự không ổn định của

HbA1c có liên quan đến tiên tri của bệnh thận đái tháo đường và tác giả *Choi SW và cộng sự (2011)* [47], *Akiko Takenouchi và Ayaka Tsuboi (2016)*, *Sarah Costantino (2017)* cũng đưa ra nhận định như trên. Việc kiểm soát tốt HbA1c làm gia tăng ký ức chuyển hóa. Khi HbA1c không ổn định có thể làm gia tăng biến chứng vi mạch theo cấp số nhân [40],[85].

* Lipid máu

Kết quả tại bảng 3.7 cho thấy triglycerid ở nhóm đái tháo đường bệnh thận mạn là $2,5 \pm 1,9$, nhóm đái tháo đường mới chẩn đoán là $2,5 \pm 1,8$ và nhóm bình thường là $1,7 \pm 1,1$ (mmol/l) khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh và nhóm không đái tháo đường ($p < 0,001$). Cholesterol nhóm đái tháo đường bệnh thận mạn $4,6 \pm 1,2$, nhóm đái tháo đường mới chẩn đoán $5,3 \pm 1,9$, nhóm bình thường $4,5 \pm 0,8$ (mmol/l) khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm ĐTD bệnh thận mạn với nhóm ĐTD mới chẩn đoán và nhóm không đái tháo đường ($p < 0,05$ và $p < 0,0001$). LDL trong nhóm đái tháo đường bệnh thận mạn $2,9 \pm 1,1$, nhóm đái tháo đường mới chẩn đoán là $2,9 \pm 1,0$, nhóm không đái tháo đường $2,5 \pm 0,8$ (mmol/l) khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm này ($p > 0,05$). Tuy nhiên, có sự khác biệt giữa hai nhóm ĐTD bệnh với nhóm không đái tháo đường ($p < 0,05$). Rối loạn lipid máu thường xảy ra với người bệnh đái tháo đường typ 2 và rối loạn theo hướng tăng triglycerid, giảm HDLc và tăng LDLc đặc biệt tăng LDL nhỏ và đậm đặc là yếu tố gây cơ vữa mạch. Tăng triglycerid máu là kết quả tăng bài tiết VLDL-c. Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm ĐTD BTM và nhóm ĐTD mới chẩn đoán thường có tăng triglycerid, cholesterol và tăng LDL-C [95],[96],[97],[48],[49]. Rối loạn chuyển hóa lipid gây rối loạn điều hòa trương lực mạch máu do giảm các chất giãn mạch NO và tăng các chất co mạch của nội mạc. Hơn nữa, rối loạn chuyển hóa lipid làm tăng tạo các phân tử bám dính, tăng quá trình hóa ứng động của các tế bào monocyte và tăng oxy hóa các LDL-C tạo điều kiện để

hình thành các tế bào bọt khởi đầu quá trình XVĐM [100]. Kết quả của chúng tôi phù hợp với tác giả *Amy S, Shah và cộng sự (2013)* [50].

Nghiên cứu của Contreras – Roderiguez A và cs (2015) trên 142 đối tượng gồm 77 bệnh nhân dưới 40 tuổi, 33 người trên 40 tuổi ĐTĐ typ 2 mới chẩn đoán và 35 người bình thường thấy rằng tăng diện tích mảng xơ vữa người ĐTĐ typ 2 mới chẩn đoán [102].

Nghiên cứu của Vasilkova V và cộng sự (2015) trên 76 đối tượng ĐTĐ trên 60 tuổi thấy rằng rối loạn lipid máu làm tăng diện tích mảng xơ vữa [84].

Nghiên cứu của Yuan C, Lai CW (2014) đưa ra kết luận kiểm soát tốt rối loạn lipid máu làm giảm nguy cơ xơ vữa động mạch cảnh 2,41 lần ($p=0,037$) [86].

* **Microalbumin niệu**

Kết quả bảng 3.4 và 3.7 cho thấy MAU trong nhóm đái tháo đường bệnh thận mạn là $174,62 \pm 129,0$ (mg/l), nhóm đái tháo đường mới mắc $35,2 \pm 95,8$ cao hơn nhóm bình thường là $21,2 \pm 45,5$ (mg/l) khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm ($p < 0,01$, $p < 0,0001$) và khác biệt rất lớn giữa nhóm đái tháo đường bệnh thận mạn với đái tháo đường mới chẩn đoán và nhóm người bình thường, không có sự khác biệt giữa nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán với nhóm không đái tháo đường ($p > 0,05$). Như vậy, đái tháo đường bệnh thận mạn có MAU rất cao sau đó đến đái tháo đường mới mắc.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với tác giả *Hertzel C, Gerstein, MD, MSc và cộng sự (2001)* [40] nhóm đái tháo đường có tăng MAU làm tăng nguy cơ tim mạch, tăng tỷ lệ chết và tỷ lệ biến chứng của bệnh.

Microalbumin niệu là dấu hiệu sớm để đánh dấu nguy cơ tim mạch cho bệnh nhân đái tháo đường typ 2. Nội mạc mao mạch cầu thận điều hoà tích cực trương lực, tính thấm qua mạch đối với các đại thực bào và các đại phân tử, nó cũng tham gia điều hoà thành phần của chất nền dưới nội mạc và sự tăng sinh tế bào cơ trơn, cũng như sự duy trì cân bằng giữa đông máu và ly

giải fibrin. Chức năng này được thực hiện thông qua chất trung gian NO, prostanoid, endothelin, yếu tố hoạt hoá plasminogen và các cytokin khác dẫn đến dày màng đáy cầu thận, tăng nhẹ chất nền của gian mạch.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của *Suliman ME, Yilmaz MI* (2008) [51], *Esteve - Bonetti và cộng sự*(2001) [13], *Nakade Y, Toyama T và cộng sự* (2015) [61], *Yoon HE, Kim ES* (2015) và cộng sự nghiên cứu trên 521 người ĐTĐ typ 2 tại Hàn Quốc cho thấy tăng MAU là yếu tố độc lập gây xơ vữa mạch máu làm tăng diện tích mảng xơ vữa (95%CI, 1,44-5,11, p=0,002) [54].

* Homocysteine

Kết quả bảng 3.7 cho thấy nồng độ homosystein ở nhóm đái tháo đường bệnh thận mạn $10,8 \pm 6,85$, đái tháo đường mới chẩn đoán $9,3 \pm 5,3$ và nhóm không đái tháo đường $7,3 \pm 3,5$ có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), nhưng giữa hai nhóm không đái tháo đường và nhóm đái tháo đường mới chẩn đoán không có sự khác biệt ($p > 0,05$), chứng tỏ rằng nồng độ homosystein tăng rất sớm từ khi đái tháo đường mới được chẩn đoán. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của *Kuldi H, Kiziltunc E và cộng sự* (2017) khi nghiên cứu nồng độ homosystein trên 390 bệnh nhân đái tháo đường typ 2 mới chẩn đoán thấy nồng độ homosystein $> 12,5 \mu\text{mol/l}$ làm tăng chỉ số khối lượng cơ thất trái và khi tăng $> 13,5 \mu\text{mol/l}$ sẽ làm dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh với độ nhạy 67,5% và độ đặc hiệu 63,1% [55].

Nồng độ homocysteine tăng dần song song với giảm chức năng thận. Người ta đã phát hiện có liên quan giữa tăng homocysteine với tăng độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh ở các bệnh nhân suy thận. Nguy cơ xơ vữa mạch tăng cao gấp 3,6 lần ở người có nồng độ homocysteine $> 27 \mu\text{mol/l}$ so với người có nồng độ homocysteine thấp hơn $27 \mu\text{mol/l}$. Cơ chế của homocysteine gây tổn thương mạch máu thì còn chưa thật sự rõ ràng, tuy nhiên homocysteine có thể gây tổn thương nội mạc mạch máu, rối loạn chức

năng nội mạc, làm tăng sinh tế bào cơ trơn và tăng kết dính bạch cầu đơn nhân tại mạch máu [26].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với tác giả *Lubomirova M, Tzoncheva A và cộng sự (2007)* và *Held C, Sumner G và cộng sự (2008)*, *Kuldi H, Kiziltunc E và cộng sự (2017)* [55],[56],[25] là tăng nồng độ homosystein ở nhóm đái tháo đường bệnh thận mạn so với nhóm đái tháo đường mới mắc và nhóm người bình thường có liên quan với sự tăng creatinin có liên quan đến xơ vữa động mạch. Theo tác giả *Held C, Sumner G và cộng sự [56]* thì tăng nồng độ homosystein còn liên quan đến mảng xơ vữa và xơ cứng động mạch cảnh.

*** Bàn luận về Albumin máu, protein TP và creatinin**

Kết quả từ bảng 3.7 cho thấy nồng độ creatinin tăng dần ở nhóm đái tháo đường mới chẩn đoán $80,8 \pm 54,0$ nhóm đái tháo đường bệnh thận mạn $153,2 \pm 15,2$ ($\mu\text{mol/l}$) hai nhóm này khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$) so với nhóm không đái tháo đường $80,0 \pm 14,0$ ($\mu\text{mol/l}$). Do giảm mức lọc cầu thận trong các bệnh nhân đái tháo đường mới chẩn đoán và đái tháo đường bệnh thận mạn.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với hầu hết các tác giả khi nghiên cứu bệnh thận đái tháo đường [42],[49],[104].

Bàn luận về nồng độ Protein toàn phần, albumin ở bệnh nhân đái tháo đường bệnh thận mạn giảm so với đái tháo đường mới chẩn đoán và nhóm không đái tháo đường. Protein toàn phần ở các nhóm $70,1 \pm 7,9$, $71,5 \pm 11,3$ và $72,3 \pm 4,9$ (g/l) khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm đái tháo đường bệnh thận mạn và nhóm đái tháo đường mới chẩn đoán với nhóm không đái tháo đường ($p < 0,01$, $p < 0,001$). Albumin máu ở các nhóm nghiên cứu cũng giảm nhiều nhất ở nhóm đái tháo đường bệnh thận mạn $40,8 \pm 5,8$ (g/l), nhóm đái tháo đường mới chẩn đoán $43,5 \pm 5,0$ (g/l) so với nhóm đái tháo đường mới chẩn đoán và nhóm không đái tháo đường $41,8 \pm 4,1$ (g/l) khác biệt có ý nghĩa thống

kê ($p < 0,05$, $p < 0,0001$). Điều này được giải thích có thể albumin mất qua đường bài niệu, kết quả cũng phù hợp với các tác giả đưa ra mất albumin qua nước tiểu trong bệnh thận đái tháo đường dẫn đến thiếu máu và các nguyên liệu tạo máu [40],[44].

4.3. Bàn luận về kết quả siêu âm động mạch cảnh

Kết quả bảng 3.8 cho thấy cho thấy đường kính động mạch cảnh tại 3 vị trí cảnh gốc, máng cảnh và cảnh trong lớn hơn ở nhóm ĐTD BTM $7,8 \pm 1,0$ mm so với nhóm ĐTD mới chẩn đoán $7,3 \pm 1,0$ mm và nhóm không ĐTD $7,1 \pm 0,8$ mm khác biệt có ý nghĩa thống kê với ($p=0,0001$). Tương tự ở các vị trí máng cảnh và cảnh trong cũng cho kết quả khác biệt như ở động mạch cảnh gốc với ($p < 0,0001$).

Vận tốc tâm thu (Vs) tại động mạch cảnh gốc tăng ở nhóm ĐTD BTM $86,7 \pm 20,4$ cm/s và nhóm ĐTD mới chẩn đoán $84,6 \pm 18,3$ m/s không có khác biệt so với nhóm không đái tháo đường $84,3 \pm 19,3$ ($p > 0,05$) tại vị trí máng cảnh và động mạch cảnh trong $73,6 \pm 25,1$ cm/s, $68,4 \pm 16,8$ cm/s và $67,4 \pm 13,0$ cm/s ($p < 0,01$, $p < 0,05$).

Vận tốc tâm trương (Vd) tăng ở vị trí động mạch cảnh trong ở nhóm đái tháo đường bệnh thận mạn $23,9 \pm 6,9$ (cm/s), nhóm đái tháo đường mới chẩn đoán $24,1 \pm 6,3$ cm/s, nhóm không đái tháo đường $25,8 \pm 6,5$ không có sự khác biệt ($p > 0,05$). Tương tự như vậy tại vị trí máng cảnh các trị số (Vd) tương ứng như sau $23,5 \pm 6,5$, $22,2 \pm 6,0$ và $23,6 \pm 5,9$ ($p=0,1$), tại vị trí cảnh trong ở các nhóm thứ tự như sau $24,8 \pm 8,0$, $22,3 \pm 6,7$, $23,1 \pm 7,1$ và có sự khác biệt giữa các nhóm ($p < 0,01$).

Sức cản động mạch (RI) đều tăng hơn ở nhóm ĐTD BTM và nhóm ĐTD mới chẩn đoán so với nhóm không đái tháo đường tại 3 vị trí của động mạch cảnh có sự khác biệt ($p=0,02$, $p=0,03$, $p < 0,01$). Chỉ số sức cản động mạch tăng báo hiệu thành mạch cứng hơn dẫn tới đàn hồi thành mạch

kém dần. Đặc biệt trên người bệnh đái tháo đường có biến chứng thận mạn quá trình xơ cứng động mạch xảy ra nhanh hơn.

Siêu âm Doppler là phương pháp thăm dò mạch máu không xâm nhập dễ áp dụng với hiệu quả cao, chính vì vậy trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng siêu âm Doppler mạch máu để đánh giá các tổn thương mạch máu ở các bệnh nhân ĐTĐ BTM, bệnh nhân ĐTĐ mới chẩn đoán và những người không đái tháo đường.

Theo chúng tôi sự khác biệt về đường kính giữa hai nhóm có thể do các yếu tố của ĐTĐ týp 2 tác động lên thành mạch, gây tổn thương xơ vữa động mạch, không chỉ ảnh hưởng tới lớp NTM mà còn ảnh hưởng tới toàn bộ cấu trúc thành mạch, làm cho đường kính động mạch tăng lên. Bên cạnh đó động mạch cảnh phải và động mạch cảnh trái khác nhau về cấu trúc giải phẫu nhưng không có sự khác nhau về đường kính.

Điều này phù hợp với cơ chế tăng diện tích mảng xơ vữa và tăng độ giãn nở động mạch ở bệnh nhân đái tháo đường nói chung cũng như bệnh nhân ĐTĐ BTM. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của *Đặng Thị Việt Hà (2011)* nghiên cứu siêu âm Doppler động mạch cảnh, động mạch đùi trên các đối tượng suy thận mạn [6].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của *Elise Dalmas, PHD và cộng sự (2013)* khi tiến hành siêu âm Doppler động mạch cảnh ở 232 đối tượng bệnh nhân ĐTĐ mới chẩn đoán 6 tháng với glucose máu trên 7 mmol/l và 132 người bình thường chưa có tiền sử bệnh lý tim mạch cho thấy người ĐTĐ làm tăng hoạt hóa quá trình xơ vữa động mạch.

4.3.1. Bàn luận về độ dày nội trung mạc động mạch cảnh ở nhóm nghiên cứu

Kết quả bảng 3.9 cho thấy độ dày trung bình lớp nội trung mạc động mạch cảnh gốc ở người đái tháo đường bệnh thận mạn, đái tháo đường mới chẩn đoán

ở bên phải và bên trái $1,0 \pm 1,1\text{mm}$, $0,9 \pm 0,6\text{ mm}$ không có sự khác biệt ($p>0,05$). Nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán $0,6 \pm 0,3\text{mm}$, $0,7 \pm 0,2\text{ mm}$ khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$), ở nhóm không ĐTĐ bên trái và bên phải $0,7 \pm 0,3\text{ mm}$, $0,6 \pm 0,2\text{ mm}$ khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Cũng tương tự như vậy tại vị trí máng cảnh và động mạch cảnh trong độ dày nội trung mạc động mạch cảnh bên trái và bên phải không có sự khác biệt với ($p>0,05$).

Nhận xét từ bảng 3.12 cho thấy độ dày trung bình nội trung mạc động mạch cảnh gốc trong các nhóm nghiên cứu đái tháo đường bệnh thận mạn $1,14 \pm 1,1\text{ mm}$, nhóm đái tháo đường mới chẩn đoán $0,75 \pm 0,34\text{ mm}$, nhóm không ĐTĐ $0,72 \pm 0,31\text{ mm}$ khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,001$, $p<0,00001$). Tuy nhiên nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán và nhóm không ĐTĐ không có sự khác biệt ($p>0,05$). Như vậy nhóm đái tháo đường bệnh thận mạn có độ dày trung bình nội trung mạc động mạch cảnh dày nhất . Tại vị trí máng cảnh và động mạch cảnh trong cũng có sự khác biệt ($p<0,00001$, $P<0,00001$, $P<0,05$).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các tác giả trong và ngoài nước như trong bảng 4.1 và 4.2.

Độ dày nội trung mạc động mạch cảnh dự đoán nhiều biến chứng bệnh lý khác như thận, tim, não ... thậm trí có thể tiên lượng được bệnh lý đái tháo đường bệnh thận mạn. Do vậy đây là một xét nghiệm thăm dò không chảy máu ít tốn kém nhưng rất có giá trị trong chẩn đoán và tiên lượng bệnh.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của *Alberto Zanchettivaf cộng sự (1998, Yasar Turan và cộng sự (2019) và Athanasios Roumeliotis và cộng sự (2019)* [18],[38],[41] ở bệnh nhân đái tháo đường có độ dày nội trung mạc động mạch cảnh cao hơn nhóm bình thường, bệnh nhân đái tháo đường bệnh thận mạn có độ dày nội trung mạc động mạch cảnh cao hơn

nhóm đái tháo đường mới chẩn đoán. Sự rối loạn độ dày nội trung mạc động mạch cảnh do rối loạn chuyển hóa lipid, tăng triglycerid, tăng LDLc và giảm HDLc. Bên cạnh đó, có một số yếu tố thuận lợi như hút thuốc, THA, tăng homosystein.

Tesneem Z và CS (2013) đã đưa ra những bằng chứng về vai trò của siêu âm Doppler động mạch cảnh trên người bình thường có giá trị trong đánh giá nguy cơ tim mạch và bệnh mạch vành [110].

Ahmad Alizadeh và CS (2012) đã đưa ra những lợi ích của việc siêu âm Doppler động mạch cảnh trên người ĐTĐ và người không đái tháo đường dựa trên đo độ dày nội trung mạc động mạch cảnh để tiên đoán nguy cơ tim mạch và đột quỵ ở người đái tháo đường. Nếu được kiểm soát tốt glucose, HA, lipid máu giảm được nguy cơ được nguy cơ 25% bệnh mạch vành và bệnh lý mạch máu não [111].

Bosevski M, Stojanovska L (2015) bằng siêu âm Doppler động mạch cảnh 207 bệnh nhân ĐTĐ typ2 đã đưa ra kết luận độ dày nội trung mạc động mạch cảnh là yếu tố nguy cơ mạch máu ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2. Tác giả đưa ra giá trị trung bình NTM TB và NTM LN $0,9178 \pm 0,1447$ mm và $1,121 \pm ,02366$ mm và hàng năm NTM LN tăng $0,07$ mm/năm [112].

Naoto Katakami và CS (2014) bằng siêu âm Doppler động mạch cảnh trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2 đã chỉ ra việc siêu âm Doppler động mạch cảnh là yếu tố tiên lượng cho bệnh tim mạch và bệnh mạch máu não.

Kaedw Ishikawa Okayama & CS (2013) IMT tăng $0,03 \pm 0,11$ mm/ năm [113].

Nghiên cứu DIAD (Detection of Ischemia in Asymtomatic Diabetes) phát hiện có hơn 22% có thiếu máu cục bộ ở người ĐTĐ không có triệu chứng. Điều đó chứng tỏ rất dễ bỏ qua những trường hợp này nếu không được siêu âm mạch máu [114].

*** So sánh độ dày nội trung mạc động mạch cảnh với các tác giả trên thế giới và Việt Nam**

Bảng 4.1. So sánh độ dày nội trung mạc động mạch cảnh gốc với các tác giả trên thế giới [84],[49], [50],[104], [115],[113], [116],[110]

Tác giả	Đối tượng	NTM TB (mm)
Chúng tôi (2019) (n= 381)	ĐTĐ BTM	1,14±1,1
	ĐTĐ mới chẩn đoán	0,75±0,34
	Nhóm không đái tháo đường	0,72±0,31
Jamal Ahmad (2004) (n=86) [49]	ĐTĐ typ 2	0,77 ± 0,15
	Nhóm bình thường	0,53 ± 0,16
Anna Kablak- Ziembicka (2006) (n=415) [104]	ĐTĐ	0,96 ± 0,14
	Nhóm 1 yếu tố nguy cơ	1,13 ± 0,26
	Nhóm có 2 yếu tố nguy cơ	1,47 ± 0,33
	Nhóm có 3 – 4 yếu tố nguy cơ	1,91 ± 0,42
Toshihiko Inukai (2005) (n=27) [115]	ĐTĐ typ 2	0,7 ± 0,2
Kaedw Ishikawa Okayama & CS (2013) (n=324) [113]	ĐTĐ typ2	1,05± 0,23
Amy S . Shah & CS(2013) (n=224) [50]	ĐTĐ typ 2 trẻ tuổi	0,52± 0,08
	(tuổi TB 18)	0,47 ± 0,08
		0,39 ± 0,08
Chiara Giannarelli & CS (2012) (n= 183) [58]	ĐTĐ typ2	0,79±0,14
	THA	0,71±0,16
	Người bình thường	0,63±0,12

Bảng 4.2. So sánh độ dày nội trung mạc động mạch cảnh gốc với các tác giả ở Việt Nam

Tác giả	Đối tượng	NTM TB
Đặng Thị Việt Hà (2011) (n=261) [6]	STMT- ĐTBT	0,836±0,11
	TNTCK	0,893±0,111
Nguyễn Văn Tuyên (2010) (n=63)	Suy thận mạn tính	0,82±0,24
Chúng tôi (2019) (n= 381)	ĐTĐ BTM	1,0±1,1
	ĐTĐ mới chẩn đoán	0,6±0,3
	Nhóm không ĐTĐ	0,7±0,3

Kết quả trong bảng 3.9 và 3.20 cho thấy độ dày NTM động mạch cảnh trong nhóm ĐTĐ BTM của chúng tôi tương đương với nhóm ĐTĐ có từ 1 -2 yếu tố nguy cơ ở các nước châu Âu nghiên cứu tại Ba Lan của Anna Kablak Ziembicka [104].

Như vậy bệnh nhân ĐTĐ BTM làm tăng độ dày NTM động mạch cảnh tương đương với nhóm nguy cơ cao tại các nước châu Âu.

Tại vị trí cảnh gốc độ dày NTM động mạch cảnh của chúng tôi tương đương như nghiên cứu của tác giả Kaedw Ishikawa Okayama & CS tại Nhật Bản [113].

Độ dày NTM động mạch cảnh trong nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Kaedw Ishikawa Okayama & CS (2013) [113] nghiên cứu trên đối tượng người Nhật Bản có thể trong nghiên cứu này tác giả lấy tuổi nghiên cứu tương đương với nhóm nghiên cứu của chúng tôi. Nhóm tuổi trong nghiên cứu này trên những đối tượng đại tháo đường chưa có nguy cơ tim mạch, còn nghiên cứu của chúng tôi đối tượng ĐTĐ mới chẩn đoán có tuổi trung bình $58,1 \pm 6,0$.

So sánh với các nghiên cứu Chiara Giannarelli & CS (2012) [58] thì độ dày NTM động mạch cảnh của chúng tôi cao hơn có thể do độ tuổi của nghiên

cứu này tác giả đo tại ba vị trí cảnh gốc, máng cảnh và cảnh trong tương ứng là $0,52 \pm 0,08$, $0,47 \pm 0,08$ và $0,39 \pm 0,08$ do tác giả chọn mẫu trên những đối tượng người ĐTD trẻ tuổi $18,1 \pm 3,1$. So sánh với một số nghiên cứu trong nước độ dày NTM động mạch cảnh của chúng tôi trong nhóm ĐTD BTM cao hơn trong nghiên cứu của tác giả *Đặng Thị Việt Hà (2011)* điều này cũng có thể do tuổi trung bình trong nhóm nghiên cứu của tác giả Đặng Thị Việt Hà thấp hơn 46.45 ± 13 . Cũng tương tự như vậy so với nghiên cứu của tác giả *Nguyễn Văn Tuyên (2010)* có thể do nghiên cứu của chúng tôi trên các đối tượng ĐTD BTM còn nghiên cứu của Nguyễn Văn Tuyên là những bệnh nhân suy thận mạn tính không mắc đái tháo đường.

Ngoài ra, độ dày nội trung mạc động mạch cảnh còn phụ thuộc vào chế độ chăm sóc y tế, chăm sóc về dinh dưỡng và tập luyện, nên nghiên cứu của chúng tôi trên những đối tượng bệnh nhân ở những vùng nông thôn khác nhau của Miền Bắc Việt Nam chế độ chăm sóc về phương diện y tế cũng như dinh dưỡng và luyện tập còn hạn chế nên có sự khác biệt với một số tác giả trong nước.

*** Bàn luận về độ dày NTM động mạch cảnh gốc theo nhóm tuổi**

Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi trong bảng 3.10 cho thấy nhóm tuổi 30 -49 nhóm ĐTD BTM độ dày nội trung mạc động mạch cảnh cao hơn nhóm ĐTD mới chẩn đoán và nhóm không đái tháo đường $0,89 \pm 0,32$ mm, $0,64 \pm 0,11$ mm, $0,67 \pm 0,21$ mm nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê với ($p > 0,05$). Nhưng từ nhóm tuổi 50 - 59 và 60-69 độ dày trung bình NTM động mạch cảnh trong nhóm bệnh thân mạn là $1,16 \pm 1,4$ mm, nhóm ĐTD mới chẩn đoán là $0,75 \pm 0,38$ mm và lứa tuổi 60 – 69 là $1,18 \pm 0,97$ mm và $0,78 \pm 0,32$ mm so với nhóm không ĐTD $0,74 \pm 0,41$ sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,001$).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với tác giả *Jamal Ahmad và cộng sự (2005)* [26] trong nghiên cứu của tác giả này cũng cho kết quả độ dày nội trung mạc động mạch cảnh tăng dần theo tuổi và khác nhau giữa các đối

tượng đái tháo đường và không đái tháo đường và đặc biệt khác nhau giữa các đối tượng đái tháo đường mới mắc và đái tháo đường bệnh thận mạn. Đây là đối tượng có nội trung mạc động mạch cảnh dày nhất. Cũng theo tác giả này thì độ dày nội trung mạc động mạch cảnh còn phụ thuộc rất nhiều vào lipid máu sau ăn, lượng chylomicron nếu càng cao càng dẫn đến xơ vữa động mạch càng nhiều. Do vậy, khuyến cáo chú ý chế độ ăn cho bệnh nhân đái tháo đường đặc biệt bệnh nhân đái tháo đường bệnh thận mạn.

Tăng độ dày NTM là yếu tố tiên lượng cho bệnh mạch vành cấp và đột quy [118, 119].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của *Đặng Thị Việt Hà (2011)* với độ dày trung bình động mạch cảnh là 0,948 mm và 1,07 mm ở nhóm suy thận mạn điều trị bảo tồn và nhóm chạy thận nhân tạo chu kỳ [120].

Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của *Nguyễn Văn Tuyên (2010)* nghiên cứu 63 bệnh nhân suy thận mạn tính cho thấy sự khác biệt về độ dày NTM động mạch cảnh ở lứa tuổi trên 50 lớn hơn độ tuổi dưới 50 khác biệt có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,05$).

Theo khuyến cáo của *Hội Tim Mạch Châu Âu (2003)* lấy độ dày NTM động mạch cảnh $> 0,9$ mm là dày [38].

Chúng tôi lấy ngưỡng dày NTM động mạch cảnh khi $> 0,9$ mm. Bots M.L (1996) trong nghiên cứu của mình cho thấy khi độ dày NTM động mạch cảnh gốc từ 1-1,1 mm thì đường kính trong của lòng động mạch đã bắt đầu bị giảm [75]. Tác giả Toshihiko Inukai (2005) trong nghiên cứu của mình nhận thấy khi NTM động mạch cảnh gốc $> 1,0$ mm cho là dày [115]. Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm bệnh nhân ĐTD BTM có độ dày NTM động mạch cảnh gốc ở lứa tuổi trên 50 là $1,16 \pm 1,4$ như vậy là nguy cơ hẹp lòng mạch động mạch cảnh là rất cao.

Bằng phương pháp phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến thể hiện trên biểu đồ 3.1 chúng tôi thấy có mối tương quan thuận giữa tuổi với độ dày NTM động mạch cảnh ở nhóm ĐTĐ BTM Ở nhóm ĐTĐBTM, NTM động mạch cảnh trung bình và lớn nhất có tương quan tuyến tính thuận có ý nghĩa thống kê với phương trình tuyến tính tương ứng là:

$$\text{NTM trung bình} = 0,011 \times \text{tuổi} + 0,329; r = 0,170; p = 0,022$$

$$\text{NTM lớn nhất} = 0,220 \times \text{tuổi} + 0,035; r = 0,220; p = 0,003$$

Kết quả của chúng tôi phù hợp với Đặng Thị Việt Hà (2011) khi nghiên cứu NTM động mạch cảnh theo tuổi bằng phương pháp phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến cho kết quả ($r = 0,425$, $r = 0,338$, $p < 0,001$).

Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Anna Kablak-Ziembicka (2006) nghiên cứu trên 415 bệnh nhân bao gồm cả bệnh nhân đái tháo đường và không đái tháo đường thấy rằng độ dày NTM động mạch cảnh có liên quan đến tuổi trong nhóm nghiên cứu và độ dày NTM động mạch cảnh là yếu tố tiên đoán sớm cho bệnh lý tim mạch do xơ vữa [104].

Jamal Ahmad và CS (2005) khi nghiên cứu 92 bệnh nhân đái tháo đường cũng có kết quả tương tự. Jamal Ahmad cho rằng tăng độ dày lớp NTM động mạch cảnh là yếu tố tiên lượng cho bệnh mạch vành và bệnh mạch máu não[49].

Athsnasios Roumeliotis và CS (2019) đánh giá độ dày NTM động mạch cảnh ở hai giá trị NTM trung bình và NTM lớn nhất ở 142 bệnh nhân ĐTĐ BTM khi phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến cũng thấy có mối tương quan thuận về tuổi với độ dày NTM động mạch cảnh với ($r = 0,217$, $p = 0,01$ và $r = 0,21$, $p = 0,012$).

Tuy nhiên chúng tôi không thấy có sự tăng độ dày NTM động mạch cảnh ở nhóm ĐTĐ mới mắc.

Qua các số liệu trên cho thấy tuổi là một yếu tố nguy cơ cho xơ vữa mạch ở bệnh nhân đái tháo đường có bệnh lý thận mạn. Việc chúng ta cần làm cho bệnh nhân là quản lý các yếu tố nguy cơ để hạn chế được tiến triển

của bệnh thận mạn qua đó có thể hạn chế tốc độ xơ vữa mạch máu của bệnh nhân đái tháo đường bệnh thận mạn.

*** Bàn luận về độ dày nội trung mạc động mạch cảnh trung bình phải và trái theo giới ở nhóm nghiên cứu**

Từ bảng 3.11 cho thấy nhóm ĐTĐ BTM độ dày NTM động mạch cảnh ở nam và nữ tại vị trí cảnh gốc, máng cảnh và cảnh trong nam và nữ $1,27 \pm 1,22$ mm, $1,79 \pm 0,94$ mm, $0,92 \pm 0,73$ mm và $0,99 \pm 0,92$ mm, $1,43 \pm 0,75$ mm và $1,16 \pm 1,94$ mm có khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,01$) tại vị trí cảnh gốc và máng cảnh. Trong nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán độ dày NTM động mạch cảnh không có sự khác biệt về giới. Tuy nhiên tại vị trí máng cảnh có sự khác biệt về độ dày NTM động mạch cảnh giữa nam và nữ ($p < 0,05$), còn tại vị trí động mạch cảnh trong độ dày NTM động mạch cảnh không có sự khác biệt giữa nam và nữ ($p > 0,05$).

Như vậy, nam có xu hướng có độ dày NTM động mạch cảnh cao hơn nữ ở cùng lứa tuổi trong nhóm ĐTĐ BTM. Điều này có thể do nam có yếu tố nguy cơ hút thuốc lá hơn nữ, chế độ thuốc điều trị và luyện tập và sự tuân thủ điều trị không nghiêm ngặt bằng bệnh nhân nữ.

Nhóm đái tháo đường mới mắc không có sự khác biệt về độ dày NTM động mạch cảnh ở nam và nữ cả 2 vị trí động mạch cảnh gốc và động mạch cảnh trong ($p > 0,05$).

Athanasios Roumeliotis & CS (2019) nghiên cứu trên 142 bệnh nhân tuổi trung bình 68 tuổi. Trong nghiên cứu tác giả lấy độ dày NTM động mạch cảnh mức $< 0,86$ mm là bình thường và $\geq 0,86$ mm là dày. Kết quả của Athanasios Roumeliotis & CS cũng thấy tỷ lệ bệnh nhân nam dày NTM động mạch cảnh nhiều hơn nữ 41/27.

*** Bàn luận về độ dày NTM động mạch cảnh theo mức lọc cầu thận**

Từ bảng 3.13 cho thấy có sự tăng độ dày NTM động mạch cảnh ở giai đoạn bệnh thận mạn giai đoạn 1, 2, 3, 4 nhưng khác biệt không có ý

nghĩa thống kê với ($p > 0,05$). Độ dày NTM động mạch cảnh tăng rõ rệt ở từng giai đoạn bệnh thận mạn. Athanasios Roumeliotis & CS chỉ ra bệnh nhân bệnh thận đái tháo đường có nguy cơ tăng gấp 2 lần các biến cố tim mạch so với dân số nói chung. Khi MLCT thấp dẫn đến xơ vữa động mạch ngoại biên và sự hiện diện của mảng bám trong động mạch cảnh eGFR thấp hơn ($\beta = 0,333$, $p = 0,003$).

ĐTĐ làm gia tăng tốc độ của xơ vữa động mạch đặc biệt là các mạch máu lớn và các biến chứng của nó là nguy cơ độc lập đối với xơ vữa động mạch. Cơ chế bệnh sinh cơ bản trong bệnh mạch máu lớn trong đái tháo đường. Tăng đường huyết và tác hại của việc tăng đường huyết đã trực tiếp làm thay đổi chức năng nội mô hoặc gián tiếp ảnh hưởng đến chức năng nội mô bằng cách kích hoạt tổng hợp các yếu tố tăng trưởng, các cytokin, các yếu tố vận mạch làm thúc đẩy tiến trình xơ vữa mạch [137].

Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Văn Tuyên (2010) và Đặng Thị Việt Hà (2011) thấy độ dày NTM động mạch cảnh dày lên theo mức độ suy thận. Tất cả các bệnh nhân suy thận giai đoạn III, IV, V trong nghiên cứu này đều có sự tăng có ý nghĩa độ dày NTM động mạch cảnh [16].

Nghiên cứu của Yuan C, Lai CW (2014) nhận định chính ĐTĐ bệnh thận mạn làm tăng nguy cơ xơ vữa mạch lên 7,8 lần ($p = 0,016$) [86].

Momeni, Dyani MA (2015) cũng cho kết quả tương tự [59].

Ngoài ra điều này được giải thích theo tác giả Alan Hinderliter và cộng sự (2015) [60] khi nghiên cứu 198 bệnh nhân MLCT < 50 ml/ph/1,73m² (29 ± 12) thấy rằng độ dày nội trung mạc động mạch cảnh là một trong những dấu hiệu báo trước bệnh suy thận mạn ở người đái tháo đường nhưng chưa tìm thấy mối liên quan trên người bệnh thận mạn có lọc máu, nó là dấu hiệu có giá trị dự báo nguy cơ hơn là giá trị MLCT ước tính theo tác giả Lubomirova M và cộng sự (2007) [25]. Tác giả Lubomirova M và cộng sự thấy rằng độ dày nội trung mạc động mạch cảnh là dấu hiệu dự đoán sự phá hủy

mạch máu sớm ở bệnh nhân thận mạn tính trước khi thận thay đổi chức năng (tính từ giai đoạn 0) do vậy nó có giá trị hơn thông số MLCT ước tính.

Tác giả *Ali Momeni và cộng sự (2015)* [59] cho rằng MLCT ước tính có tương quan nghịch với độ dày nội trung mạc động mạch cảnh ở bệnh nhân ĐTD BTM.

*** Bàn luận về độ dày NTM động mạch cảnh theo trị số huyết áp**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi bảng 3.14, bảng 3.19 và biểu đồ 3.2 cho thấy độ dày NTM động mạch cảnh tăng cao có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân có tăng huyết áp so với người không tăng huyết áp với ($p < 0,05-0,01$) đặc biệt tại vị trí cảnh gốc và máng cảnh ở nhóm tăng HA dày hơn rõ rệt so với các vị trí khác và so với nhóm không tăng huyết áp. Độ dày NTM tại cảnh gốc và máng cảnh cao trên 1 cm ($1,35 \pm 1,52$ mm và $1,7 \pm 0,88$). Nhóm ĐTD mới chẩn đoán tại vị trí hành cảnh $1,04 \pm 0,63$ mm. Bằng phương pháp phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến, trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy có mối tương quan thuận ở tất cả các bệnh nhân ĐTD BTM giữa độ dày NTM ĐMC trung bình cũng như lớn nhất với trị số HATT ($r=0,176$, $p < 0,01$ và $r=0,158$, $p < 0,05$) và tại biểu đồ 3.2 ($r = 0,176$; $p = 0,018$) và ($r = 0,176$; $p = 0,033$).

Nhưng tại vị trí cảnh trong không có sự khác biệt độ dày NTM ĐMC giữa hai nhóm tăng huyết áp và không tăng huyết áp ($p > 0,05$).

Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của *Đinh Thị Thu Hương (2004)*, *Nguyễn Văn Tuyên (2010)* và *Đặng Thị Việt Hà (2011)*, [6],[139].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của tác giả *Bùi Chí Hiền (2011)* [9]. Vì vậy việc kiểm soát huyết áp ở nhóm bệnh nhân đái tháo đường đóng vai trò quan trọng trong việc làm giảm tỷ lệ biến chứng tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường tít 2. Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với tác giả *Ali Momeni và cộng sự (2015)* [59] trong nghiên cứu của tác giả cho thấy độ dày nội trung mạc động mạch cảnh có liên quan đến HATT khi nghiên cứu trên 338 bệnh nhân đái tháo đường. Bên cạnh đó, một số tác

giả khác cũng có cùng nghiên cứu như chúng tôi như nghiên cứu của *Kaede Ishikawa Okayama (2013)*, *Tasneem Z, Naqvi (2013)* và *Ahmad Alizadeh (2012)* cũng cho kết quả tương tự [29],[31],[64].

THA và ĐTD là 2 nguyên nhân lớn dẫn đến bệnh lý tim mạch cũng chính là yếu tố nguy cơ xơ vữa mạch và được coi là yếu tố tiên lượng tiến triển sớm xơ vữa mạch [124].

Ở giai đoạn sớm tăng huyết áp cũng làm giảm điều hòa hoạt tính tổng hợp NO tác động có hại tới chức năng tế bào nội mô. Ở các mạch máu lớn tăng huyết áp gây xơ vữa mạch do kích thích chuyển các vệt mỡ thành các tổn thương xơ vữa [125].

Rối loạn chức năng nội mạc ở người ĐTD có THA chủ yếu do tình trạng thiếu NO của tế bào nội mạc do giảm quá trình oxy hóa của L-arginin thành NO [143].

Huyết áp tâm thu cũng là yếu tố nguy cơ độc lập và có ý nghĩa với tăng độ dày nội trung mạch động mạch cảnh với ($p < 0,01$ và $< 0,05$). Trong nghiên cứu của chúng tôi nếu bệnh nhân có tăng huyết áp tâm thu sẽ làm tăng dày NTM động mạch cảnh lên 2,69 lần với $p < 0,01$.

THA liên quan đến tăng độ dày động mạch cảnh như trong nghiên cứu của *Jhoji T, Ekart R và Wyman R.A, Athanasios Roumeliotis & CS, Chiara Giannarelli & CS, Akiko Takenouch* [15],[58],[85],[128],[129].

Theo kết quả của các tác giả nước ngoài khác cũng tương tự như: *Yuan C, Lai CW và CS* nhóm bệnh nhân đái tháo đường tít 2 bệnh thận mạn nhận thấy nguy cơ xơ vữa mạch cảnh với THA có khác biệt với nhóm không THA với $P = 0,005$ [86].

Như vậy tăng huyết áp là một yếu tố ảnh hưởng tới độ dày NTM động mạch cảnh, khi huyết áp càng cao sẽ càng làm tăng nguy cơ xơ vữa mạch đặc biệt trên những bệnh nhân đái tháo đường bệnh thận mạn.

*** Bàn luận về độ dày NTM động mạch cảnh rối loạn lipid máu và hẹp mạch cảnh**

Bảng 3.15, 3.16, 3.17 nhận thấy số người có mảng xơ vữa trong nhóm đái tháo đường bệnh thận mạn 81 chiếm 42,9% nhiều hơn nhóm đái tháo đường mới chẩn đoán 23 người chiếm 15,1% và nhóm không đái tháo đường có 2 người có mảng xơ vữa chiếm 5% khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$). Vị trí mảng xơ vữa tại bảng 3.16 cho thấy nhóm đái tháo đường bệnh thận mạn vị trí mảng cảnh số người có mảng xơ vữa nhiều nhất 98 bệnh nhân chiếm 51,9%, sau đó là vị trí động mạch cảnh chung có 41 bệnh nhân có mảng xơ vữa chiếm 21,7%, vị trí động mạch cảnh trong có 32 bệnh nhân có mảng xơ vữa chiếm tỷ lệ 16,9% khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Tính trên phương diện bệnh nhân có mảng xơ vữa cho thấy ở bảng 3.17 cho thấy số bệnh nhân có vị trí mảng xơ vữa gây hẹp nhẹ 20-50% lòng mạch ở các nhóm ĐTD BTM có 31 bệnh nhân chiếm 16,4% và ĐTD mới chẩn đoán có 5 bệnh nhân chiếm 3,3% so với nhóm không ĐTD không có bệnh nhân xơ vữa trên 2 vị trí khác biệt có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,0001$). Với mảng xơ vữa gây hẹp mạch vừa hẹp 51-75% lòng mạch ở nhóm ĐTD BTM có 14 bệnh nhân chiếm 7,41%, nhóm ĐTD mới chẩn đoán không có bệnh nhân nào hẹp mạch vừa và nhóm không đái tháo đường không có người nào hẹp nhẹ và hẹp vừa khác biệt có ý nghĩa thống kê với nhóm bệnh ($p < 0,0001$).

Từ bảng 3.19 cho thấy ở nhóm ĐTD mới chẩn đoán, độ dày NTM động mạch cảnh trung bình và lớn nhất có tương quan thuận nồng độ cholesterol toàn phần huyết tương và tỷ số TC/HDL-C khác biệt có ý nghĩa thống kê ($r = 0,452$, $p < 0,001$ và $r = 0,35$, $p < 0,001$).

Xơ vữa mạch thông thường bắt đầu bằng sự khuếch tán và luôn giữ các lipoprotein sinh xơ vữa vào tế bào nội mô của thành động mạch dẫn đến hình thành một tổ chức đậm gọi là mảng xơ vữa hay atheromatous hoặc fibrifatty (mảng bám) bao gồm hỗn hợp các đại thực bào, tế bào lympho, các tế bào cơ

tron (SMCs), các mảnh cholesterol thoái hóa, các mảnh vụn hoại tử và các tế bào bọt [64].

Giai đoạn đầu là những vệt mỡ, lõi lipid được bao phủ trong một nắp xơ rồi các mảng bám xơ tiến hóa từ các vệt béo thông qua sự tích tụ của mô liên kết với sự gia tăng của tế bào cơ trơn tràn ngập chất béo. Tổn thương này lấn sâu vào lớp dưới nội mạc và quá trình này cứ diễn tiến như vậy làm cho động mạch ngày càng nhiều các mảng bám xơ [32].

Nồng độ cholesterol máu cao là một trong những yếu tố nguy cơ cao của bệnh mạch vành do sự bắt giữ các LDL bị biến đổi bởi các receptor thu dọn (scavenger receptor A – SRA) SRA không giống như receptor LDL. Các dạng LDL có thể bị bắt giữ bởi SRA là LDL bị oxy hóa, LDL ngưng kết, LDL chứa các phức hợp miễn dịch... trong đó LDL bị oxy hóa đóng vai trò quan trọng. Khi nồng độ LDL huyết tương tăng cao dẫn đến tăng kết monocyte vào tế bào nội mạc động mạch đồng thời tăng tốc độ đi vào lớp trong thành động mạch (intima) của LDL [135].

Theo tác giả Elise Dalmas và cộng sự (2013) [42] bên cạnh những phản ứng miễn dịch trên còn có sự làm tăng phản ứng viêm do CRP hs tăng, tăng các chất trung gian gây viêm tại mô mỡ như IL-6, SE – selectin, MMP- 9 (matrix metalloproteinase 9), MPO (myeloperoxidase), sICAM-1 (soluble intracellular adhesion molecule 1), sVCAM (soluble vascular cell adhesion molecule 1) và tPAI-1 (tissue plasminogen activator inhibitor 1), cathepsin S, cystatin C và CD 14 các chất này gây nên xơ cứng thành mạch.

Đánh giá nguy cơ tử vong ở những bệnh nhân có nồng độ cholesterol trên 250 mg/dl cao hơn gấp 4 lần so với người có nồng độ cholesterol <100 mg/dl.

Những bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn IV, V thường có rối loạn lipid máu và liên quan đến xơ vữa động mạch cảnh và dày nội trung mạc động mạch cảnh với thiếu máu cơ tim, tăng cholesterol và LDL nhỏ và đậm đặc, nhưng điều này không phải xảy ra trong tất cả các nghiên cứu [130].

L.Pacifico, E. Bonci, G Andreoli, R. Di Miscio, C.V. Lombardo (2013) thấy có mối tương quan giữa nồng độ cholesterol > 159 mg/dl, HDL <60 mg/dl, Triglycerid > 48 mg/dl đã có ảnh hưởng tới độ dày nội trung mạch động mạch cảnh ở những đối tượng nguy cơ trên các đối tượng trẻ tuổi có rối loạn chuyển hóa lipid [131].

Kết quả trong 3.19 bằng phương pháp phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến chúng tôi thấy được mối liên quan thuận giữa nồng độ cholesterol >6,2 mmol/l với độ dày NTM động mạch cảnh và làm tăng nguy cơ xơ vữa mạch ở nhóm đái tháo đường mới chẩn đoán cả ở hai giá trị NTM trung bình và NTM lớn nhất với ($r=0,429$, $p<0,001$) và ($r=0,316$, $p<0,001$). Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với *L.Pacifico E. Bonci, G Andreoli, R. Di Miscio, C.V. Lombardo (2013)*, nhưng không phù hợp với nghiên cứu của *Akiko Takenouch (2016)* có thể do độ tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của tác giả này.

Trên các bệnh nhân bệnh thận mạn thường có tăng ure máu cùng với tăng cholesterol và người đái tháo đường typ 2 thường có tăng triglycerid và tăng LDLc giảm HDL-C làm tăng thêm quá trình xơ vữa mạch [132].

Nghiên cứu của Yuan C, Lai CW (2014) nghiên cứu trên 106 người Trung Quốc đái tháo đường bệnh thận mạn có các yếu tố nguy cơ xơ vữa mạch từ nhẹ đến nặng nhận định quá trình xơ vữa động mạch cảnh là một bệnh mạn tính cùng với tăng độ cứng thành động mạch với sự phát triển của mảng bám động mạch. Trong nghiên cứu này cho thấy rối loạn lipid máu cùng với THA và bệnh thận mạn gây tăng lực xé trong mạch máu và gây lực bất thường đến nội mạc, mức cholesterol lưu thông trong máu lớn hơn và stress oxy hóa cũng nghiêm trọng hơn. Tuy nhiên, vai trò của tuổi trên 60 và rối loạn lipid máu làm tăng nguy cơ xơ vữa mạch lên 2,41 lần (95% CI 1,05 – 5,51, $p=0,037$) [86].

Khi Glucose trong máu tăng thì bề dày lớp NTM động mạch cảnh cũng tăng. Kết quả trong bảng 3.19 ở nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán khi glucose > 7 mmol/l có tương quan thuận với độ dày NTM động mạch cảnh trung bình và lớn nhất ($r=0,165$, $p<0,05$), ($r=0,186$, $p<0,05$). Tuy nhiên cũng không tăng nhiều hơn so với khi không xét thêm yếu tố cholestrol. Như vậy trong nhóm bệnh nhân đái tháo đường có tăng cholesterol thì bề dày lớp NTM ĐM cảnh tăng lên.

*** Bàn luận về độ dày NTM động mạch cảnh với tăng nồng độ Homosystein**

Kết quả bảng 3.19, 3.20 và biểu đồ 3.3 cho thấy nồng độ homosystein có mối liên quan thuận với NTM trung bình và NTM lớn nhất trong nhóm ĐTĐ BTM ($r = 0,205$, $p<0,01$) và ($r=0,176$, $p< 0,03$). Nguy cơ xơ vữa mạch khi có nồng độ homosystein cao >14,56 mmol/l là 1,82 lần (95% CI 0,85 – 4,79). Nguy cơ xơ vữa mạch do mức homosystein trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn ở một số nghiên cứu nêu trên có thể do nồng độ homosystein trong nhóm không ĐTĐ của chúng tôi cao hơn trong nghiên cứu *Haraki T, Takegoshi, Kitoh C & CS (2001)*.

Homosystein là một chất giống acid amin cystein, nó có thể được chuyển thành methionin khi được metyl hóa hoặc có thể tạo thành cystein. Homosystein là một chất oxy hóa mạnh. Chất này thoái hóa nhờ vitamin B6 và vitamin B12 do vậy nếu thiếu vitamin này homosystein tăng cao trong máu. Ngoài ra, chất này còn tăng cao do hút thuốc. Đây là một chất tăng cao khi tế bào nội mô bị tổn thương như viêm mạch máu, nó tạo nên xơ cứng mạch, thiếu máu, tạo nên cục máu đông do vậy nó liên quan đến biến chứng bệnh lý mạch vành và đột quỵ.

Homosystein là yếu tố có ảnh hưởng tới tiến triển của xơ vữa mạch.

Nồng độ homocysteine tăng dần song song với giảm chức năng thận. Người ta đã phát hiện có liên quan giữa tăng homocysteine với tăng độ dày

lớp nội trung mạc động mạch cảnh ở các bệnh nhân suy thận. Nguy cơ xơ vữa mạch tăng cao gấp 3,6 lần ở người có nồng độ homocysteine $> 27 \mu\text{mol/l}$ so với người có nồng độ homocysteine thấp hơn $27 \mu\text{mol/l}$. Cơ chế của homocysteine gây tổn thương mạch máu thì còn chưa thật sự rõ ràng, mặc dù vậy homocysteine có thể gây tổn thương nội mạc mạch máu, rối loạn chức năng nội mạc, làm tăng sinh tế bào cơ trơn và tăng kết dính bạch cầu đơn nhân tại mạch máu.

Tăng homocysteine là yếu tố nguy cơ độc lập cho các biến chứng tim mạch và mạch máu như bệnh tim thiếu máu cục bộ và các tai biến mạch máu khác ở bệnh nhân có tăng ure máu và bệnh nhân suy thận.

Nghiên cứu của Held C, Sumner G & CS (2008) nghiên cứu trên 923 bệnh nhân đái tháo đường có nguy cơ cao bệnh mạch máu thấy nồng độ homosystein cao có liên quan thuận với độ dày NTM động mạch cảnh ($r=0,12$, $p<0,001$) [56].

Nghiên cứu của Haraki T, Takegoshi, Kitoh C & CS (2001) trên những bệnh nhân đái tháo đường bệnh thận giai đoạn cuối thấy nồng độ Homosystein $39,1 \pm 27,2$ so với nhóm chứng khỏe mạnh $8,8 \pm 2,7$ thấy mảng bám động mạch ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng ($p<0,001$) và nguy cơ 6,62 lần (95% CI 1,15 – 3,38) [133].

Nghiên cứu của Lubomirova M & (2007) thấy nồng độ homosystein có mối liên quan thuận với độ dày NTM động mạch cảnh ($r=0,344$, $p<0,015$) và có mối liên quan nghịch với mức lọc cầu thận ($r= -0,303$, $p<0,003$) [25].

Tăng nồng độ homosystein là tăng stress oxy hóa, ức chế tổng hợp NO, làm dày lớp cơ trơn thành mạch rối loạn chức năng nội mạc thành mạch thúc đẩy quá trình đông máu tạo cục máu đông vì tăng tổng hợp fibrinogen yếu tố X, yếu tố V, kéo dài đời sống tiểu cầu. Vì vậy, homosystein được xem như một yếu tố làm nặng thêm việc dày thành động mạch nói chung và thành động

mạch cảnh nói riêng, làm tăng HA, biến chứng bệnh thận mạn, biến chứng tim mạch.

*** Bàn luận về nồng độ fibrinogen trong nhóm nghiên cứu**

Fibrinogen tăng trong bệnh ĐTĐ so với người không đái tháo đường cùng nhóm tuổi, điều này có sự liên quan đến biến chứng vi mạch và mạch máu [2].

Từ bảng 3.6 nồng độ fibrinogen trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi nhóm ĐTĐ BTM và nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán so với nhóm bình thường thứ tự như $11,75 \pm 31,27$, $3,85 \pm 5,99$, $3,04 \pm 0,7$. Nhóm ĐTĐ bệnh thận mạn có giá trị fibrinogen tăng đột biến khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm nghiên cứu ($p= 0,001$, $p< 0,001$). Tuy nhiên, không có sự khác biệt giữa nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán và nhóm không ĐTĐ ($p>0,05$).

Từ 3.20 ở nhóm ĐTĐBTM, độ dày NTM động mạch cảnh trung bình và lớn nhất có tương quan thuận nồng độ fibrinogen và nguy cơ xơ vữa mạch khi fibrinogen tăng $> 4\text{g/l}$ là 2,01 lần ($p=0,07$).

Lee S, Lee MY & CS (2015) nghiên cứu về thay đổi huyết học và thay đổi độ nhớt của máu đóng vai trò quan trọng trong biến chứng vi mạch ở bệnh nhân đái tháo đường ở các giai đoạn của bệnh thận mạn và đưa ra bằng chứng đánh giá vai trò có thể là dấu hiệu sớm của biến chứng thận trong đái tháo đường, tác giả thấy được sự biến dạng hồng cầu và sự thay đổi nồng độ fibrinogen cao trong huyết tương ở bệnh nhân đái tháo đường bệnh thận mạn giai đoạn sớm. Fibrinogen là yếu tố dự báo độc lập có liên quan tuyến tính nghịch với mức lọc cầu thận ($r = -0,328$, $p < 0,05$) [43].

Zhang J, Wang Y, Zhang R & CS (2018) nghiên cứu trên bệnh nhân đái tháo đường bệnh thận mạn thấy rằng nồng độ fibrinogen. Trong nghiên cứu này tác giả lấy mức tăng khi fibrinogen $> 3,3 \text{ g/l}$ có liên quan độc lập với bệnh thận mạn là 1,64 lần (95% CI, 1,22 – 2,22, $p=0,001$) [44].

Bệnh nhân có fibrinogen tăng cao thì có nguy cơ mắc bệnh thận giai đoạn cuối gấp 8,81 lần đây là nguy cơ dự báo bệnh nặng thêm và tử vong của bệnh nhân. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của tác giả *Zhang J và cộng sự (2018)* và *Lee S, Lee MY và cộng sự (2015)* [43], [44].

Fibrinogen là một chất tiết để làm kết dính giữa các tế bào qua 2 phân tử ICAM-1 và TLR-4 (Toll like receptor 4) thường có ở nội mạc, tế bào mô mỡ và tế bào viêm. Khi nó gắn vào ICAM và TLR 4 thì sẽ làm điều hòa tính thấm nội mạc thành mạch và làm phá hủy tế bào mỡ gây viêm. Fibrinogen là một glycoprotein tan trong máu và đóng vai trò quan trọng trong quá trình đông máu. Nó cũng góp phần quan trọng trong phản ứng viêm và là một trong những yếu tố bệnh nguyên có vai trò làm trầm trọng thêm tiến triển của bệnh thận. Fibrinogen tăng là một trong những yếu tố chỉ điểm của hiện tượng viêm cấp vì nó đóng vai trò quan trọng trong điều hòa viêm. Nếu có receptor ở các tế bào khác nhau, việc tăng fibrinogen plasma phối hợp với THA, đái tháo đường và góp phần vào yếu tố bệnh nguyên trong bệnh thận Đái tháo đường. Vì vậy người ta có thể xem như nồng độ fibrinogen là một yếu tố nguy cơ giống như là độ dày NTM ĐMC. Một lí do vừa làm tăng fibrinogen là do homocystein kích thích làm tăng fibrinogen gây viêm.

Bệnh nhân ĐTĐ BTM tăng fibrinogen cao nên dễ gây kết dính hồng cầu và tiểu cầu hình thành fibrin, xâm nhập vào thành mạch và tăng sinh các tế bào cơ trơn mạch máu. Kết quả này cũng có thể cho thấy thêm vai trò của fibrinogen trong biến chứng tim mạch của bệnh nhân ĐTĐ BTM.

*** Bàn luận độ dày NTM động mạch cảnh với microalbumin niệu trong nhóm nghiên cứu**

Kết quả tại bảng 3.19 cho thấy có mối tương quan thuận giữa độ dày NTM ĐMC trung bình và lớn nhất trong nhóm ĐTĐ BTM khi làm thuật toán logarit cơ số tự nhiên của microalbumin niệu với ($r=0,177$, $p<0,03$ và $r=0,168$, $p<0,05$).

Từ bảng 3.20 cho thấy khác biệt về giá trị MAU làm tăng nguy cơ dày NTM động mạch cảnh lên 4,07 lần ($p=0,001$).

Tại biểu đồ 3.4 cho thấy có mối liên quan tuyến tính thuận giữa logarit nồng độ MAU huyết thanh với NTM ĐMC trung bình và lớn nhất với ($r=0,177$, $p=0,024$) và ($r=0,168$, $p=0,033$).

Microalbumin niệu là chỉ số sớm và được sử dụng rộng rãi trong theo dõi người bệnh ĐTD và là yếu tố dự đoán nguy cơ tim mạch cao cho bệnh nhân đái tháo đường.

Dấu hiệu chỉ điểm của tăng microalbumin niệu là biến chứng mạch máu.

Microalbumin niệu là hậu quả của việc kiểm soát kém glucose máu mạn tính kèm thêm kiểm soát HA không đạt mục tiêu.

Khi có tăng microalbumin niệu làm cho rối loạn chức năng nội mạc mạch máu, dày lớp nội trung mạc mạch cảnh, phì đại thất trái, xuất hiện bệnh lý thận và mắt [11], [12], [32], [65].

Bệnh đái tháo đường có liên quan đến viêm cấp và mạn tính dẫn đến xơ vữa động mạch. Bằng xét nghiệm sớm MAU chúng ta có thể phát hiện sớm bệnh thận ĐTD [1], [8], [18].

Trong nghiên cứu của G. M London và T.B Deuke (1997) và nghiên cứu của A Guerin, B Pannier và cộng sự (2007) cho thấy rằng độ dày NTM ĐMC dự báo tỷ lệ tử vong do tim mạch sớm cho người bệnh thận giai đoạn cuối cao hơn 30 lần so với dân số chung [36],[37].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với *Ali Momeni và cộng sự (2015)* và Hertz C và cộng sự, [59],[66] cho thấy nồng độ MAU tăng ở các bệnh nhân ĐTD BTM, ĐTD mới chẩn đoán hơn nhóm không đái tháo đường đây là dự báo bệnh thận, biến chứng tim mạch. Cơ chế do MAU là một trong những marker dự đoán bệnh thận trong đái tháo đường, ngoài ra nó là nguy cơ cho bệnh tim mạch. Cũng giống như nồng độ albumin trong nước tiểu nó phối hợp với những yếu tố làm tăng tính thấm tế bào nội mạc cầu thận

và làm tế bào nội mạc cầu thận rối loạn chức năng. Vì vậy, nó có thể là một trong các yếu tố làm rối loạn chức năng vi mạch, các mạch máu nhỏ và mạch máu lớn. Trong giai đoạn đầu những tổn thương vi mạch còn nhỏ, giai đoạn sau khi các tổn thương lớn dần làm lọc albumin ra nước tiểu. MAU còn liên quan đến độ xơ cứng của thành mạch nói chung và thành động mạch cảnh nói riêng đối với bệnh nhân đái tháo đường typ 2 [54]. Do đó, MAU cũng là yếu tố dự báo xơ vữa động mạch cảnh.

Sjöblom P, Nystrom FH & CS (2014) nghiên cứu thấy có liên quan giữa độ dày nội trung mạc động mạch cảnh với mức bài xuất microalbumin niệu [67].

Turan Y, Turan E (2019) cho thấy nguy cơ xơ vữa mạch ở người có MAU dương tính có nguy cơ xơ vữa động mạch cảnh cao hơn 3,15 lần (OR: 3,15, $p=0,024$). Khi MAU dương tính làm tăng độ dày NTM động mạch cảnh so với người MAU âm tính $0,76 \pm 0,1$, $0,71 \pm 0,1$ ($p=0,001$) [18].

*** Bàn luận độ dày NTM động mạch cảnh với thói quen hút thuốc trong nhóm nghiên cứu**

Kết quả bảng 3.21 cho thấy nhóm có tiền sử hút thuốc lá có các chỉ số NTM lớn nhất cao hơn nhóm không có tiền sử hút thuốc lá ($p<0,01$).

Chất nicotin trong thuốc lá làm xơ vữa động mạch và làm tăng quá trình viêm do vậy làm tăng độ dày nội trung mạc động mạch cảnh.

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ không hút thuốc nhiều hơn hút thuốc, trong khi đó đối tượng nam bệnh thận mạn bản thân họ cũng được khuyến cáo ngưng thuốc khi mắc bệnh đái tháo đường. Nghiên cứu của chúng tôi kết quả tương tự như *Phạm Chí Hiền (2011)* [9].

Nhiều nghiên cứu cho rằng thuốc lá cũng làm tổn thương nội mạc và gây nên những rối loạn làm phát sinh, thúc đẩy quá trình XVĐM. Đồng thời xác định ảnh hưởng hút thuốc kể cả chủ động và bị động đến bề dày lớp NTM động mạch cảnh. Nghiên cứu *Vigili de Kreutzenberg* khi nghiên cứu trên 662

người ĐTĐ, trong nghiên cứu này đã chỉ ra rằng độ dày NTM ĐMC có giá trị phân tầng nguy cơ đối với các biến cố tim mạch trong tương lai. Ngoài ra, nghiên cứu cho thấy hút thuốc tăng nguy cơ xơ vữa mạch 2.32 lần so với người không hút thuốc lá (OR= 2,32, p=0,0067) [20].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của tác giả Kong C và cộng sự, Akiko Takenouchi (2016) [68], [85] cho rằng hút thuốc lá cùng với tăng triglycerid, tăng cholesterol, tăng LDLc và giảm HDLc thúc đẩy tiến triển của dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh.

4.3.2. Bàn luận về mảng xơ vữa và hẹp mạch trong nhóm nghiên cứu

Kết quả từ bảng 3.15, 3.16, 3.17 cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có mảng xơ vữa trong nhóm ĐTĐ BTM cao hơn nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán và nhóm không bệnh 42,9%, 15,1% và 5% (p<0,0001).

Chúng tôi nhận thấy tại vị trí máng cảnh ở các nhóm nghiên cứu đều có tỷ lệ mảng xơ vữa cao nhất với tỷ lệ ở các nhóm là 51,9%, 21,7% và 5,0% (p<0,02 - 0,001).

Từ số liệu bảng 3.17 cho thấy tỷ lệ bệnh nhân trong nhóm ĐTĐ BTM xơ vữa mạch gây hẹp nhẹ và hẹp vừa chiếm 16,4% và 7,41% có khác biệt so với nhóm đái tháo đường mới chẩn đoán và nhóm không ĐTĐ (p<0,001 và <0,0001).

Độ dày nội trung mạc động mạch cảnh là dấu hiệu báo trước của xơ vữa động mạch. Khi đã có mảng xơ vữa thì sự tiến triển của độ dày NTM động mạch cảnh gốc là vị trí xác định để theo dõi sớm tình trạng xơ vữa mạch [41].

Kết quả từ bảng 3.18 các mảng xơ vữa của nhóm bệnh nhân ĐTĐ BTM có tỷ lệ tăng âm cao 25% so với nhóm ĐTĐ mới được chẩn đoán chiếm 2% . Trong nghiên cứu của Savage, Clarker và cộng sự (1998) đã cho thấy trên bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu có tỷ lệ xơ vữa mạch 50% so với nhóm chứng là 11,45% [69]. Đồng thời, tỷ lệ mảng xơ vữa canxi hóa trong nhóm ĐTĐ BTM cao hơn nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống

kê với $p=0,18$. Tuy nhiên, có sự khác biệt về tỷ lệ MXV canxi hóa giữa nhóm ĐTĐ BTM và nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán với nhóm người bình thường khác biệt có ý nghĩa ($p<0,001$).

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh mảng xơ vữa động mạch cảnh tiên lượng cho nguy cơ tử vong tim mạch và nhồi máu cơ tim. Khi có mảng xơ vữa thường có kèm theo các yếu tố nguy cơ tim mạch như bệnh tim mạch, bệnh mạch vành và nặng nữa là canxi hóa mạch vành. Trong nghiên cứu của Thomas W Jax (2010) khi điều trị tốt người ĐTĐ như việc kiểm soát tốt glucose ngay từ khi mới được chẩn đoán giúp giảm biến chứng tim mạch nhờ vai trò “trí nhớ chuyên hóa”, điều này làm giảm mảng xơ vữa còn là yếu tố tiên lượng tử vong do tim mạch và/hoặc nhồi máu cơ tim cũng như giảm thiểu bệnh lý võng mạc cũng như bệnh lý thận cho người bệnh đái tháo đường [15], [28].

Nghiên cứu của Vigili de Kreutzenberg (2010) nghiên cứu trên nhóm 148 bệnh nhân đái tháo đường có 73% bệnh nhân có mảng xơ vữa. Qua nghiên cứu cho thấy độ dày NTM ĐMC là nơi thăm dò đánh giá xơ vữa rất hữu ích. Độ dày NTM ĐMC liên quan đến bệnh mạch vành đối với người ĐTĐ và người tiền ĐTĐ. Ngoài ra, độ dày NTM ĐMC có liên quan đến biến chứng võng mạc hoặc albumin niệu vi lượng và là yếu tố chỉ điểm cho bệnh lý võng mạc và bệnh lý thận. Những bệnh nhân có canxi hóa mạch cảnh dễ bị biến chứng võng mạc hơn [20].

Ngoài ra canxi hóa mạch máu phát triển tổn thương xơ vữa mạch, ngoài ra còn phụ thuộc vào tuổi, đái tháo đường và tăng ure máu. Mảng xơ vữa bị canxi hóa sẽ nặng hơn gấp 4 lần so với mảng xơ vữa không có canxi hóa [141].

Từ những bằng chứng trên cho thấy tăng ure máu có vai trò trung gian hoặc thúc đẩy canxi hóa mạch máu và dẫn tới xơ cứng động mạch và làm giảm tưới máu mạch vành ở bệnh nhân bệnh thận mạn [142].

Tác hại của các yếu tố nguy cơ có thể làm tiến triển nhanh bệnh thận mạn. Thường ở bệnh nhân đái tháo đường bệnh thận mạn thường có thêm tăng cholesterol hoặc tăng triglycerid, giảm HDL-C, tăng LDL-C nhỏ và đậm đặc cũng làm tiến triển thêm hiện tượng xơ vữa mạch máu trên lâm sàng.

So sánh với nghiên cứu của Đặng Thị Việt Hà (2011) cho thấy tỷ lệ bệnh nhân hẹp mạch trong nhóm chạy thận chu kỳ là 34 bệnh nhân chiếm 58,63% trong suy thận mạn tính điều trị bảo tồn là 97 bệnh nhân chiếm 47,78%.

Như vậy tỷ lệ bệnh nhân có mảng xơ vữa trong nghiên cứu của Đặng Thị Việt Hà có cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi. Sở dĩ có kết quả như vậy là do chúng tôi nghiên cứu trên đối tượng ĐTĐ BTM và ĐTĐ mới mắc. Trong nghiên cứu của Đặng Thị Việt Hà nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhân đã chạy thận chu kỳ và nhóm suy thận điều trị bảo tồn có MLCT thấp $23,54 \pm 14,6$. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân đái tháo đường cũng có nhiều nguy cơ tăng xơ vữa mạch như tăng đường huyết mạn tính, có rối loạn lipid máu, THA, tăng MAU, tăng fibrinogen, tăng homosystein nên nhiều nguy cơ về tim mạch [10].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của *Nezami N, Ghabili K & CS(2018)* cho thấy tương quan thuận với mức xơ vữa mạch cảnh ở bệnh nhân đái tháo đường bệnh thận mạn [21].

Nghiên cứu của *Athanasios Roumeliostis & CS (2019)*, tỷ lệ xơ vữa động mạch cảnh trong cả hai động mạch cảnh là 82,3%, so với 52,7%, ($p < 0,001$) [16].

Nghiên cứu của *Lawal OM, Balogun MO & CS (2019)* cũng chỉ ra rằng bệnh thận đái tháo đường làm tăng nguy dày nội trung mạc động mạch cảnh, tăng nguy cơ bệnh tim mạch và là yếu tố tiên đoán xơ vữa động mạch sớm [17].

Akiko Takenouchi & CS (2016) cho rằng bệnh thận mạn đái tháo đường làm tăng tiến triển của xơ vữa động mạch [85].

Nghiên cứu của Yuan C, Lai CW (2014), trong nghiên cứu tác giả đưa ra nhận định về kết quả trong các đối tượng nghiên cứu của mình khi phân tích trên những bệnh nhân có xơ vữa mạch yếu tố ảnh hưởng nhiều nhất là MLCT [86]

Những kết quả thu được từ nghiên cứu của chúng tôi đã đưa ra được phần nào về những biến đổi tim và mạch máu đồng thời xảy ra và làm dày lên lớp nội trung mạc động mạch cảnh.

Trong nghiên cứu chúng tôi đã đánh giá độ dày nội trung mạc động mạch và các yếu tố nguy cơ xơ vữa mạch trên bệnh nhân đái tháo đường bệnh thận mạn cũng như bệnh nhân đái tháo đường mới mắc. Chúng tôi nhận thấy việc chẩn đoán xơ vữa mạch đối với bệnh nhân đái tháo đường bệnh thận mạn cũng như bệnh nhân đái tháo đường mới mắc là rất thiết thực để đưa ra những giải pháp kiểm soát tốt các yếu tố nguy cơ liên quan như tăng đường huyết, THA, rối loạn chuyển hóa lipid, kiểm soát cân nặng cũng như các yếu tố nguy cơ tim mạch khác. Kết quả nghiên cứu phần nào giúp được cho những bệnh nhân đái tháo đường mới mắc được kiểm soát tốt các yếu tố nguy cơ xơ vữa mạch ngay từ khi đái tháo đường mới được chẩn đoán để phòng ngừa các biến chứng tim mạch cũng như các biến chứng khác làm giảm tuổi thọ cũng như giảm chất lượng cuộc sống của người bệnh đái tháo đường nói riêng và những người bệnh có các yếu tố nguy cơ xơ vữa mạch khác.

KẾT LUẬN

1. Về tổn thương động mạch cảnh ở các bệnh nhân đái tháo đường bệnh thận mạn:

1.1. Độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh

Nội trung mạc động mạch cảnh gốc nhóm ĐTD BTM $1,14 \pm 1,1$ mm, nhóm ĐTD mới chẩn đoán $0,75 \pm 0,34$ mm và người không đái tháo đường $0,72 \pm 0,31$ mm khác biệt với $p < 0,001 - 0,00001$. Không có sự khác biệt giữa nhóm ĐTD mới chẩn đoán với nhóm không ĐTD ($p > 0,05$).

Nội trung mạc động mạch cảnh vị trí máng cảnh nhóm ĐTD BTM $1,62 \pm 0,87$ mm, nhóm ĐTD mới chẩn đoán $1,07 \pm 0,6$ mm và người không đái tháo đường $0,86 \pm 0,35$ mm. Khác biệt với $p < 0,05 - 0,00001$.

Nội trung mạc động mạch cảnh vị trí cảnh trong nhóm ĐTD BTM $1,04 \pm 1,43$ mm, nhóm ĐTD mới chẩn đoán $0,59 \pm 0,56$ mm và người không đái tháo đường $0,45 \pm 0,21$ mm. Khác biệt với $p < 0,05 - 0,00001$.

1.2. Tính chất của mảng xơ vữa động mạch cảnh

Tỷ lệ bệnh nhân có mảng xơ vữa trong nhóm đái tháo đường bệnh thận mạn là 81 bệnh nhân chiếm 42,9%, nhóm đái tháo đường mới chẩn đoán có 23 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 15,1% và nhóm không đái tháo đường có 2 người có mảng xơ vữa chiếm 5%. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$. Tỷ lệ bệnh nhân có mảng xơ vữa và hẹp mạch ở các bệnh nhân ĐTD bệnh thận mạn cao hơn so với nhóm đái tháo đường mới chẩn đoán và nhóm không ĐTD ($p < 0,0001$).

Nhóm đái tháo đường bệnh thận mạn có tỷ lệ bệnh nhân có mảng xơ vữa gây hẹp nhẹ 31 bệnh nhân chiếm 16,4%, gây hẹp vừa có 14 bệnh nhân chiếm 7,41% nhóm ĐTD mới chẩn đoán có 5 bệnh nhân XVM có hẹp nhẹ và không có bệnh nhân nào gây hẹp vừa. Khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm đái tháo đường mới chẩn đoán và nhóm không đái tháo đường ($p < 0,0001$)

Nhóm ĐTĐ BTM có mảng xơ vữa giảm âm, đồng âm, tăng âm và mảng xơ vữa có calci hóa có tỷ lệ cao hơn có ý nghĩa so với nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán nhóm không đái tháo đường với $p < 0,01 - 0,0001$.

2. Về mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ gây xơ vữa mạch với độ dày nội trung mạc động mạch cảnh ở các nhóm ĐTĐ bệnh thận mạn tính

Nguy cơ xơ vữa mạch cảnh tăng khi có thừa cân ($BMI \geq 23 \text{ kg/m}^2$) với OR 2,21 (95%CI 1,05 – 4,65, $p < 0,05$), tiền sử tăng HATT với OR 2,69 (CI 95% 1,27 – 5,69, $p < 0,01$) và tăng MAU với OR 4,07 (CI95% 1,65 – 10,02, $p = 0,001$). Tăng fibrinogen làm tăng nguy cơ xơ vữa mạch cảnh lên 2,01 lần (CI 95% 1,01 – 5,69, $p=0,07$). Tuổi trên 60, tăng huyết áp tâm thu ($> 140 \text{ mmHg}$), glucose máu $> 7 \text{ mmol/L}$, HbA1c $> 7\%$, tăng cholesterol toàn phần huyết tương ($> 6,2 \text{ mmol/L}$), tăng LDL-C huyết tương ($> 2,6 \text{ mmol/L}$), tăng tỷ số TC/HDL-C > 5 tăng nguy cơ xơ vữa động mạch cảnh. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Hút thuốc làm tăng nguy cơ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh NTM lớn nhất ($p < 0,01$).

Tuổi cao, HATT cao, tăng nồng độ homosystein và tăng microalbumin niệu có tương quan tuyến tính thuận với độ dày NTM động mạch cảnh trung bình và NTM động mạch cảnh lớn nhất ($p < 0,05 - 0,01$).

KIẾN NGHỊ

1. Cần siêu âm động mạch cảnh bằng phương pháp đo độ dày nội trung mạc ĐMC trên người bệnh ĐTD để phát hiện sớm các nguy cơ tim mạch cho bệnh nhân đặc biệt bệnh nhân ĐTD BTM và ĐTD mới chẩn đoán.
2. Hướng nghiên cứu tiếp theo siêu âm Doppler động mạch cảnh, nhằm phát hiện mảng xơ vữa giảm âm khó phát hiện bằng máy siêu âm 2D tại vị trí động mạch cảnh gốc và ở lứa tuổi cao hơn nữa.
3. Đối với bệnh thận mạn do đái tháo đường cần làm siêu âm động mạch cảnh 6 tháng/lần do có giá trị dự báo nguy cơ suy thận hơn chỉ số MLCT ước tính.
4. Các chỉ số như Fibrinogen, MAU, homosystein là các chỉ tiêu bổ sung cho tiên lượng cần được xét nghiệm trên bệnh nhân đái tháo đường nói chung và ĐTD BTM nói riêng.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Nguyễn Thị Ngọc Huyền (2015). *Bước đầu nhận xét đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có biến chứng bệnh lý thận mạn*, Hội nghị khoa học nghiên cứu sinh lần thứ 21.
2. Nguyễn Thị Ngọc Huyền (2016). Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có biến chứng bệnh lý thận mạn, *Tạp chí Nội tiết – Đái tháo đường*, số 22 – 2016.
3. Nguyễn Thị Ngọc Huyền (2017). *Cơ chế xơ vữa mạch máu trong đái tháo đường*, *Tạp chí Nội Tiết – Đái tháo đường*, số 23-2017
4. Nguyễn Thị Ngọc Huyền, (2019). Đánh giá một số yếu tố nguy cơ xơ vữa mạch cảnh ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có bệnh thận mạn, *Tạp chí Nội tiết – Đái tháo đường*, tháng 9 – 2019.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Văn Công (2002), *Góp phần nghiên cứu mối liên quan giữa microalbumin và tổn thương mạch máu lớn ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2*, Luận văn thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
2. Bộ Y Tế Viện Huyết học- Truyền máu Trung Ương (2018), *Một số huyền đề huyết học-truyền máu*, tr. 237-243.
3. Phạm Minh Thông (2009), *Nguyên lý siêu âm Doppler mạch*, Bài giảng chẩn đoán hình ảnh, ed, NXB Y học, Hà Nội, 291-316.
4. Đỗ Trung Quân (2015), *Chẩn đoán đái tháo đường và điều trị*, Nhà xuất bản Giáo dục Hà Nội.
5. Hội tim mạch quốc gia việt nam (2015), *Khuyến cáo về chẩn đoán điều trị rối loạn lipid máu*
6. Đặng Thị Việt Hà (2010), "Đánh giá các chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân suy thận mạn", *Tạp chí y học thực hành số 5*, P. 43-46.
7. Nguyễn Văn Tuyên (2013), *Nghiên cứu nồng độ Homocystein ở bệnh nhân đái tháo đường bệnh thận mạn* Đại học Y Hà Nội, Đại học Y Hà Nội.
8. Nguyễn Khoa Diệu Vân (1999), *Nghiên cứu giá trị của Microalbumin niệu trong chẩn đoán sớm bệnh cầu thận do đái tháo đường*, Luận văn tốt nghiệp BS chuyên khoa cấp II, Đại học Y Hà Nội.
9. Phạm Chí Hiền (2011), *Nghiên cứu bề dày nội trung mạc động mạch cảnh bằng phương pháp siêu âm ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2*, Luận văn BS chuyên khoa cấp II, Đại học Y Hà Nội.
10. Đặng Thị Việt Hà (2011), *Nghiên cứu tổn thương động mạch cảnh, động mạch đùi bằng siêu âm Doppler ở bệnh nhân suy thận mạn tính*, Luận Án Tiến Sĩ Y Học, Trường Đại học Y Hà Nội.
11. Nguyễn Thành Công và Nguyễn Thy Khuê (2005), "Hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân ĐTĐtyp2", *Kỷ yếu toàn văn các công trình nghiên cứu khoa học hội nghị khoa học toàn quốc chuyên ngành Nội tiết chuyển hóa lần thứ II.*, P. 319-331.
12. Nguyễn Xuân Ninh (2004), *Bệnh thiếu máu do thiếu sắt và biện pháp phòng chống*, Một số huyền đề huyết học truyền máu Vol. 1, Nhà xuất bản Y học.
13. L. d'Esteve-Bonetti, J. Amar, H. Hanair-BROUTIN và các cộng sự. (2001), "[Microalbuminuria, pulse wave velocity and common carotid artery intima-media thickness in type 2 diabetes]", *Arch Mal Coeur Vaiss*, **94(8)**, P. 795-8.
14. Wilhelm Schäberle (2004), *Ultrasonography in Vascular Diagnosis, A Therapy-Oriented Textbook and Atlas*.
15. Fraizer M.C. và Keevil J.G. Wyman R.A. (2005), "Ultrasound detected carotid plaque as a screening tool for advanced subclinical atherosclerosis", *American Heart Journal*, P. 1081 - 1085.
16. A. Roumeliotis, S. Roumeliotis, S. Panagoutsos và các cộng sự. (2019), "Carotid intima-media thickness is an independent predictor of all-cause mortality and cardiovascular morbidity in patients with diabetes mellitus type 2 and chronic kidney disease", *Ren Fail*, **41(1)**, P. 131-138.
17. O. M. Lawal, M. O. Balogun, A. O. Akintomide và các cộng sự. (2019), "Carotid Intima-Media Thickness: A Surrogate Marker for Cardiovascular Disease in

- Chronic Kidney Disease Patients", *Clin Med Insights Cardiol*, **13**, P. 1179546819852941.
18. Y. Turan và E. Turan (2019), "Aortic Stiffness Index And Carotid Intima-Media Thickness Are Independently Associated With The Presence Of Microalbuminuria In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus", *Diabetes Metab Syndr Obes*, **12**, P. 1889-1896.
 19. G. M. London, A. P. Guérin, S. J. Marchais và các cộng sự. (2003), "Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality", *Nephrol Dial Transplant*, **18(9)**, P. 1731-40.
 20. S. V. de Kreutzenberg, A. Coracina, A. Volpi và các cộng sự. (2011), "Microangiopathy is independently associated with presence, severity and composition of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes", *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, **21(4)**, P. 286-93.
 21. N. Nezami, K. Ghabili, B. Shokouhi-Gogani và các cộng sự. (2018), "The Relationship between Carotid and Femoral Artery Intima-Media Thickness and Histopathologic Grade of Atherosclerosis in Patients with Chronic Kidney Disease", *Nephron*, **139(2)**, P. 159-169.
 22. G. Lessey, K. Stavropoulos và V. Papademetriou (2019), "Mild to moderate chronic kidney disease and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus", *Vasc Health Risk Manag*, **15**, P. 365-373.
 23. Z. A. Massy, O. Ivanovski, T. Nguyen-Khoa và các cộng sự. (2005), "Uremia accelerates both atherosclerosis and arterial calcification in apolipoprotein E knockout mice", *J Am Soc Nephrol*, **16(1)**, P. 109-16.
 24. Rossert J., Levin A. và Roger S.D.(2002): "32(1): p. 177 - 184 (2002), "Hypertension and chronic renal failure", *American Journal of Kidney Diseases*, P. 177-184.
 25. M. Lubomirova, A. Tzoncheva, J. Petrova và các cộng sự. (2007), "Homocystein and carotid atherosclerosis in chronic renal failure", *Hippokratia*, **11(4)**, P. 205-9.
 26. Noha Mohamed AbdelMaboud và Hytham Haroon Elsaid (2013), "Endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis as evidenced by the measurement of flow mediated dilatation of brachial artery and carotid intima media thickness in patients with rheumatoid arthritis", *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, **44(2)**, P. 237-243.
 27. G. A. Block, T. E. Hulbert-Shearon, N. W. Levin và các cộng sự. (1998), "Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study", *Am J Kidney Dis*, **31(4)**, P. 607-17.
 28. T. W. Jax (2010), "Metabolic memory: a vascular perspective", *Cardiovasc Diabetol*, **9**, P. 51.
 29. Diabetes care "The journal of clinical and applied research and education" (2013), S33. (2013), *Diabetes care*, S33.
 30. S. De Cosmo, F. Viazzi, A. Pacilli và các cộng sự. (2016), "Predictors of chronic kidney disease in type 2 diabetes: A longitudinal study from the AMD Annals initiative", *Medicine (Baltimore)*, **95(27)**, P. e4007.
 31. Goldschmidt- Clermont P.J., Creager M.A. và Lorsordo D.W. (2005), "Atherosclerosis 2005 - Recent discoveries and novel hypotheses", *Circulation*, **112**, P. 3348-3353.

32. MD Xue Qiao Zhao, FACC , (2016), "Pathogenesis of atherosclerosis", *Uptodate 2016*.
33. Ali Ghadirpour, Mohamad-Kazem Tarzamni, Mohammad Naghavi-Behzad và các cộng sự. (2014), "Renal vascular Doppler ultrasonographic indices and carotid artery intima-media thickness in diabetic nephropathy".
34. H. Ito, Y. Komatsu, M. Mifune và các cộng sự. (2010), "The estimated GFR, but not the stage of diabetic nephropathy graded by the urinary albumin excretion, is associated with the carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study", *Cardiovasc Diabetol*, **9**, P. 18.
35. M. Baumgarten và T. Gehr (2011), "Chronic kidney disease: detection and evaluation", *Am Fam Physician*, **84(10)**, P. 1138-48.
36. A. Guerin, B. Pannier và G. London (2007), "Atherosclerosis versus arterial stiffness in advanced renal failure", *Adv Cardiol*, **44**, P. 187-198.
37. G. M. London và T. B. Drueke (1997), "Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure", *Kidney Int*, **51(6)**, P. 1678-95.
38. European Stroke initiative recommendation for stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery (2003), *Cerebrovasc Dis.*, , 16, 311-337.
39. M. Ishiyama, E. Suzuki, J. Katsuda và các cộng sự. (2009), "Associations of coronary artery calcification and carotid intima-media thickness with plasma concentrations of vascular calcification inhibitors in type 2 diabetic patients", *Diabetes Res Clin Pract*, **85(2)**, P. 189-96.
40. S. Costantino, F. Paneni, R. Battista và các cộng sự. (2017), "Impact of Glycemic Variability on Chromatin Remodeling, Oxidative Stress, and Endothelial Dysfunction in Patients With Type 2 Diabetes and With Target HbA1c Levels", **66(9)**, P. 2472-2482.
41. A. Zanchetti, M. G. Bond, M. Hennig và các cộng sự. (1998), "Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis", *J Hypertens*, **16(7)**, P. 949-61.
42. E. Dalmas, J. F. Kahn, P. Giral và các cộng sự. (2013), "Intima-media thickness in severe obesity: links with BMI and metabolic status but not with systemic or adipose tissue inflammation", *Diabetes Care*, **36(11)**, P. 3793-802.
43. S. Lee, M. Y. Lee, J. S. Nam và các cộng sự. (2015), "Hemorheological Approach for Early Detection of Chronic Kidney Disease and Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes", *Diabetes Technol Ther*, **17(11)**, P. 808-15.
44. J. Zhang, Y. Wang, R. Zhang và các cộng sự. (2018), "Serum fibrinogen predicts diabetic ESRD in patients with type 2 diabetes mellitus", *Diabetes Res Clin Pract*, **141**, P. 1-9.
45. M. Hanefeld, C. Koehler, F. Schaper và các cộng sự. (1999), "Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals", *Atherosclerosis*, **144(1)**, P. 229-35.
46. M. A. Gomez-Marcos, L. Gomez-Sanchez, M. C. Patino-Alonso và các cộng sự. (2016), "Association between markers of glycemia and carotid intima-media thickness: the MARK study", *BMC Cardiovasc Disord*, **16(1)**, P. 203.
47. S. W. Choi, M. H. Shin, W. J. Yun và các cộng sự. (2011), "Association between hemoglobin A1c, carotid atherosclerosis, arterial stiffness, and peripheral arterial

- disease in Korean type 2 diabetic patients", *J Diabetes Complications*, **25(1)**, P. 7-13.
48. P. A. Gerber, C. Thalhammer, C. Schmied và các cộng sự. (2013), "Small, dense LDL particles predict changes in intima media thickness and insulin resistance in men with type 2 diabetes and prediabetes--a prospective cohort study", *PLoS One*, **8(8)**, P. e72763.
 49. J. Ahmad, B. Hameed, G. Das và các cộng sự. (2005), "Postprandial hypertriglyceridemia and carotid intima-media thickness in north Indian type 2 diabetic subjects", *Diabetes Res Clin Pract*, **69(2)**, P. 142-50.
 50. A. S. Shah, E. M. Urbina, P. R. Khoury và các cộng sự. (2013), "Lipids and lipoprotein ratios: contribution to carotid intima media thickness in adolescents and young adults with type 2 diabetes mellitus", *J Clin Lipidol*, **7(5)**, P. 441-5.
 51. Desbien A.M., Chonchol M., Gnahn H. và các cộng sự. (2008), "Kidney function and progression of carotid intima media thickness in a community study", *American Journal of Kidney Diseases*, **51**, P. 584-593.
 52. Clade A. R, Lerman A và Lerman L. O (2005), "Kidney in early atherosclerosis", *Hypertension*, P. 1041-1049.
 53. G. M. London (2005), "Vascular disease and atherosclerosis in uremia", *Nefrologia*, **25 Suppl 2**, P. 91-5.
 54. H. E. Yoon, E. S. Kim, E. Y. Mo và các cộng sự. (2015), "High normal albuminuria is associated with arterial stiffness and carotid atherosclerosis in Korean patients with type 2 diabetes", *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, **25(8)**, P. 787-94.
 55. H. Kundi, E. Kiziltunc, I. Ates và các cộng sự. (2017), "Association between plasma homocysteine levels and end-organ damage in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients", *Endocr Res*, **42(1)**, P. 36-41.
 56. C. Held, G. Sumner, P. Sheridan và các cộng sự. (2008), "Correlations between plasma homocysteine and folate concentrations and carotid atherosclerosis in high-risk individuals: baseline data from the Homocysteine and Atherosclerosis Reduction Trial (HART)", *Vasc Med*, **13(4)**, P. 245-53.
 57. J. Steinberger, D. R. Jacobs, S. Raatz và các cộng sự. (2005), "Comparison of body fatness measurements by BMI and skinfolds vs dual energy X-ray absorptiometry and their relation to cardiovascular risk factors in adolescents", *Int J Obes (Lond)*, **29(11)**, P. 1346-52.
 58. C. Giannarelli, E. Bianchini, R. M. Bruno và các cộng sự. (2012), "Local carotid stiffness and intima-media thickness assessment by a novel ultrasound-based system in essential hypertension", *Atherosclerosis*, **223(2)**, P. 372-7.
 59. A. Momeni, M. A. Dyani, M. Sedehi và các cộng sự. (2015), "Association between common carotid artery intima-media thickness and proteinuria in type 2 diabetic patients", *Iran J Kidney Dis*, **9(4)**, P. 311-5.
 60. A. Hinderliter, R. L. Padilla, B. W. Gillespie và các cộng sự. (2015), "Association of carotid intima-media thickness with cardiovascular risk factors and patient outcomes in advanced chronic kidney disease: the RRI-CKD study", *Clin Nephrol*, **84(1)**, P. 10-20.
 61. Y. Nakade, T. Toyama, K. Furuichi và các cộng sự. (2015), "Impact of kidney function and urinary protein excretion on intima-media thickness in Japanese patients with type 2 diabetes", *Clin Exp Nephrol*, **19(5)**, P. 909-17.

62. A. Yildiz, S. Tepe, H. Oflaz và các cộng sự. (2004), "Carotid atherosclerosis is a predictor of coronary calcification in chronic haemodialysis patients", *Nephrol Dial Transplant*, **19(4)**, P. 885-91.
63. J. A. Beckman, M. A. Creager và P. Libby (2002), "Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management", *Jama*, **287(19)**, P. 2570-81.
64. I. Perrotta và S. Aquila (2015), "The role of oxidative stress and autophagy in atherosclerosis", *Oxid Med Cell Longev*, **2015**, P. 130315.
65. Diabetes and chronic kidney disease (2010), *American Journal of kidney diseases*, **XX**.
66. H. C. Gerstein, J. F. Mann, Q. Yi và các cộng sự. (2001), "Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals", *Jama*, **286(4)**, P. 421-6.
67. P. Sjoblom, F. H. Nystrom, T. Lanne và các cộng sự. (2014), "Microalbuminuria, but not reduced eGFR, is associated with cardiovascular subclinical organ damage in type 2 diabetes", *Diabetes Metab*, **40(1)**, P. 49-55.
68. C. Kong, L. Nimmo, T. Elatrozy và các cộng sự. (2001), "Smoking is associated with increased hepatic lipase activity, insulin resistance, dyslipidaemia and early atherosclerosis in Type 2 diabetes", *Atherosclerosis*, **156(2)**, P. 373-8.
69. T. Savage, A. L. Clarke, M. Giles và các cộng sự. (1998), "Calcified plaque is common in the carotid and femoral arteries of dialysis patients without clinical vascular disease", *Nephrol Dial Transplant*, **13(8)**, P. 2004-12.
70. Nguyễn Hải Thủy (1996), *Nghiên cứu phương pháp thăm dò thành động mạch bằng siêu âm B MODE để phát hiện sớm các thương tổn động mạch cảnh và động mạch chi dưới bệnh nhân tiểu đường không phụ thuộc insuline*, Bộ Y Tế, Trường Đại Học Y Hà Nội.
71. Burdick L., Periti M. và Salvaggio A. (1994), "Relation between carotid artery atherosclerosis and time on dialysis. A non-invasive study in vivo", *Clinical Nephrology*, **42(2)**, P. 121-126.
72. Phạm Thăng (1999), *Cơ chế bệnh sinh của xơ vữa động mạch Bệnh động mạch chi dưới*, Vol. 21-28 Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
73. Trần Đăng Đăng Khoa và Võ Tam (2010), *Tạp chí tim mạch học Việt Nam* **59**, P. 336-340.
74. Phạm Minh Thông (2009), *Nguyên lý siêu âm Doppler mạch* Bài giảng chẩn đoán hình ảnh, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
75. Bots M.L., Evan G.W. và Riley W.A. (2004), "Ultrasound measurement of Atherosclerosis, Response: carotid intima-media thickness measurements in intervention studies", *Stroke*, **35(5)**, P. 87-88.
76. National High Blood Pressure Education Program (2003), "Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure", *JNC 7 Express*, P. 3.
77. Eric de Groot ., Hovingh G.K. và Wiegman A. (2004), "Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis", *Circulation*, **109(Suppl III)**, P. 33-38.
78. Đặng Đức Hậu (2008), *Xác suất thống kê*, Nhà xuất bản Y học.
79. American Diabetes Association (2016), "Standards of Medical Care in Diabetes-2016".
80. Yaomin Hu, Wei Liu, Rong Huang và các cộng sự. (2010), "Postchallenge plasma glucose excursions, carotid intima-media thickness, and risk factors for

- atherosclerosis in Chinese population with type 2 diabetes", *Atherosclerosis*, **210(1)**, P. 302-306.
81. Lê Thị Phương (2011), *Nghiên cứu biến chứng cầu thận ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 tại bệnh viện đa khoa tỉnh Thái Bình*, Luận văn thạc sỹ y học, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
 82. Mann J và Toeller M (2001), "Type 2 diabetes aetiology and environmental factors", *The epidemiology of diabetes mellitus*, P. 113-139.
 83. Bộ Y tế (2013), *Bệnh nội tiết chuyển hóa*, Nhà xuất bản giáo dục, Đại học Y Hà Nội.
 84. V Vasilkova, T Mokhort, E Naumenko và các cộng sự. (2015), "4B. 06: EFFECT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE, DYSLIPIDEMIA AND HYPERTENSION ON CAROTID ATHEROSCLEROSIS IN ELDERLY PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES", *Journal of hypertension*, **33**, P. e54.
 85. A. Takenouchi, A. Tsuboi, M. Kurata và các cộng sự. (2016), "Carotid Intima-Media Thickness and Visit-to-Visit HbA1c Variability Predict Progression of Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetic Patients with Preserved Kidney Function", **2016**, P. 3295747.
 86. C. Yuan, C. W. Lai, L. W. Chan và các cộng sự. (2014), "Cumulative effects of hypertension, dyslipidemia, and chronic kidney disease on carotid atherosclerosis in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus", **2014**, P. 179686.
 87. Mai Thế Trạch và Nguyễn Thy Khuê (2003), *Nội tiết đại cương*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội.
 88. Đỗ Trung Quân (1998), *Bệnh đái tháo đường* Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
 89. Jay S Skyler (2004), "Effects of glycemic control on diabetes complications and on the prevention of diabetes", *Clinical diabetes*, **22(4)**, P. 162-166.
 90. UK Prospective Diabetes Study Group (1998), "Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)", *The Lancet*, **352(9131)**, P. 854-865.
 91. UK Prospective Diabetes Study Group (1998), "Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)", *The lancet*, **352(9131)**, P. 837-853.
 92. Schimidt, Ann Marie, Yan và các cộng sự. (2002), "Hypertension and chronic renal failure", *American Journal of Kidney Diseases.*, **32(1)**, P. 177-184.
 93. Nguyễn Thị Bích Đào và Mai Thế Trạch (2003), "Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng bệnh nhân đái tháo đường typ2", *Tạp chí y học thực hành*, **8**, P. 41-43.
 94. Rossert J., Levin A. và Roger S.D. (2002), "Hypertension and chronic renal failure", *American Journal of Kidney Diseases.*, **32(1)**, P. 177-184.
 95. "Diabetes kinetic of insulin release in health and type 2 diabetes" (2002), *ADA, Diaeaz* **51(0012-1797)**, P. S1-S284
 96. "By the IWG on the diabetic foot" (1999), *International Consensus on the diabetes foot by the international working group on diabetes foot*.
 97. Paul Robertson R (2003), "diabetes type 2 non insulin dependent on diabetes mellitus", *El Servier Inc.*, P. 404-411.
 98. Phạm Thắng, Dương Đức Hoàng và Trần Đức Thọ (2000), "Bước đầu nghiên cứu bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh người bình thường bằng phương pháp siêu âm".

99. L. D'Marco, M. J. Puchades, J. L. Gorritz và các cộng sự. (2020), "Epicardial Adipose Tissue, Adiponectin and Leptin: A Potential Source of Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease", **21(3)**.
100. SF O'Brien, GF Watts, DA Playford và các cộng sự. (1997), "Low-density lipoprotein size, high-density lipoprotein concentration, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes", *Diabetic medicine*, **14(11)**, P. 974-978.
101. Nguyễn Thế Khánh và Phạm Tử Dương (2005), *Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học.
102. Alicia Contreras-Rodriguez, Rita A Gómez-Díaz, Janet Tanus-Hajj và các cộng sự. (2015), "Carotid intima-media thickness, ankle-arm index, and inflammation profile in Mexican patients with early and late onset type 2 diabetes", *Revista de Investigación Clínica*, **67(4)**, P. 240-249.
103. Đỗ Thị Tính (2010), "Nghiên cứu sự xuất hiện của Microalbumin và Macroalbumin niệu ở bệnh nhân đái tháo đường typ 1", *Tạp chí Y học thực hành*.
104. European Society Of Cardiology (2012), *European Journal of Preventive Cardiology*, **19(4)**.
105. Bo Feldt-Rasmussen, Knut Borch-Johnsen, Torsten Deckert và các cộng sự. (1994), "Microalbuminuria: an important diagnostic tool", *Journal of Diabetes and its Complications*, **8(3)**, P. 137-145.
106. Nguyễn Nghiêm Luật (1997), "Giá trị của Microalbumin niệu trong chẩn đoán lâm sàng", *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, **4(4)**, P. 43-47.
107. Lê Văn Sỹ (2000), *Nghiên cứu độ dày nội trung mạc ở người bình thường và người có yếu tố nguy cơ xơ vữa động mạch và siêu âm mạch*, Luận văn thạc sỹ y học, Đại học Y Hà Nội.
108. Cheal KL et al (2004), "Relationship to Insulin Resistance of the Adult Treatment Panel III(ATP III) Diagnostic Criteria for Identification of the Metabolic Syndrome", *Diabetes*, **53**, P. S35-S36.
109. Ross R. (1999), "Atherosclerosis- An inflammatory disease", *The New England Journal of Medicine*, **January 14**, P. 115-126.
110. Tasneem Z Naqvi và Ming-Sum Lee (2014), "Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment", *JACC: Cardiovascular Imaging*, **7(10)**, P. 1025-1038.
111. Ahmad Alizadeh, Ali Roudbari, Abtin Heidarzadeh và các cộng sự. (2012), "Ultrasonic measurement of common carotid intima-media thickness in type 2 diabetic and non-diabetic patients", *Iranian Journal of Radiology*, **9(2)**, P. 79.
112. Marijan Bosevski và Lily Stojanovska (2015), "Progression of carotid-artery disease in type 2 diabetic patients: a cohort prospective study", *Vascular health and risk management*, **11**, P. 549.
113. Kaede Ishikawa Okayama, Tomoya Mita, Masahiko Gosho và các cộng sự. (2013), "Carotid intima-media thickness progression predicts cardiovascular events in Japanese patients with type 2 diabetes", *Diabetes research and clinical practice*, **101(3)**, P. 286-292.
114. Naoto Katakami, Hideaki Kaneto và Iichiro Shimomura (2014), "Carotid ultrasonography: A potent tool for better clinical practice in diagnosis of atherosclerosis in diabetic patients", *Journal of diabetes investigation*, **5(1)**, P. 3-13.

115. Toshihiko Inukai, R Yamamoto, M Suetsugu và các cộng sự. (2005), "Small low-density lipoprotein and small low-density lipoprotein/total low-density lipoprotein are closely associated with intima-media thickness of the carotid artery in Type 2 diabetic patients", *Journal of Diabetes and its Complications*, **19(5)**, P. 269-275.
116. L Pacifico, E Bonci, G Andreoli và các cộng sự. (2014), "Association of serum triglyceride-to-HDL cholesterol ratio with carotid artery intima-media thickness, insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents", *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, **24(7)**, P. 737-743.
117. "Diabetes and Cardiovascular Disease" (2001), *Time to Act*, P. 47- 48.
118. ML Bots, AW Hoes, Albert Hofman và các cộng sự. (1999), "Cross-sectionally assessed carotid intima-media thickness relates to long-term risk of stroke, coronary heart disease and death as estimated by available risk functions", *Journal of internal medicine*, **245(3)**, P. 269-276.
119. Daniel H O'Leary, Joseph F Polak, Richard A Kronmal và các cộng sự. (1999), "Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults", *New England Journal of Medicine*, **340(1)**, P. 14-22.
120. Lê Thị Việt Hà (2010), "Đánh giá các chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân suy thận mạn", *Tạp chí y học thực hành* **5**, P. 43 -46.
121. A. Palanca, E. Castelblanco, À Betriu và các cộng sự. (2019), "Subclinical atherosclerosis burden predicts cardiovascular events in individuals with diabetes and chronic kidney disease", **18(1)**, P. 93.
122. Vũ Đình Hải (2004), *Rối loạn lipid đối với xơ vữa động mạch-chẩn đoán và điều trị*, Chương trình sinh hoạt khoa học.
123. Nguyễn Lâm Việt (2007), *Thực hành bệnh tim mạch*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
124. Sander D., Kukla C. và Klingelhofer J. (2000), "Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis a 3 -year follow-up study", *Circulation*, **102**, P. 1536 - 1541.
125. Chade A.R., Lerman A. và Lerman L.O. (2005), "Kidney in early atherosclerosis", *Hypertension*, **1042- 1049**.
126. National Cholesterol Education Program (2001), "ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference".
127. "Diabetes and chronic kidney disease" (2010), *American Journal of kidney diseases*, **XX**.
128. Ekart R., Hojs R., Fabian T.H. và các cộng sự. (2005), "Predictive value of carotid intima media thickness in hemodialysis patients", *Artificial Organs*, **29(8)**, P. 615 - 619.
129. Shoji T., Emoto M., Tsutomu T. và các cộng sự. (2002), "Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure", *Kidney International*, P. 2187 - 2192.
130. Wendelhag I., Wiklund O. và Wikstrand J. (1993), "Atherosclerotic changes in the femoral and carotid arteries in familial hypercholesterolemia: Ultrasonographic assesment of intima media thickness and plaque occurrence", *Arterioscler Thromb* **13**, P. 1404 - 1411.
131. Karin E, Bornfeld và Ira Tabas (2011), "Insulin Resistance, Hyperglycemia, and Atherosclerosis", P. 575 –585.

132. Mailloux L.U. và Haley W.E. (1998), "Hypertension in the ESRD patient : pathophysiology, therapy, outcomes, and directions", *Kidney International* . , **45**, P. 876 - 883.
133. T Haraki, T Takegoshi, C Kitoh và các cộng sự. (2001), "Hyperhomocysteinemia, diabetes mellitus, and carotid atherosclerosis independently increase atherosclerotic vascular disease outcome in Japanese patients with end-stage renal disease", *Clinical nephrology*, **56(2)**, P. 132-139.
134. "The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance" (2011), *Diabetes*, P. 369- 414.
135. Ferdinando Giacco và Michael Brownlee (2010), "Oxidative stress and diabetic complications", P. 1058 – 1070.
136. Goran K. Hansson (2001), "Immune mechanism in atherosclerosis" *Arterioscler Thromb Vasc Bio* ", P. 1877 – 1889.
137. Duygu Onat, David Brillon và Paolo C. Colombo (2012), "Human Vascular endothelial Cells: A Model System for Studying Vascular Inflammation in Diabetes and Atherosclerosis", *HHS Public Access*.
138. "Diabetes care" (2014), 28. *American Diabetes Association*.
139. Nguyễn Văn Tuyên (2013), *Nghiên cứu nồng độ Homocystein ở bệnh nhân đái tháo đường bệnh thận mạn*, luận văn thạc sỹ y học.
140. Nguyễn Lâm Việt (2003), *Rối loạn chuyển hóa lipid*, Thực hành bệnh tim mạch, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
141. Schäberle W (2004), *Ultrasonography in vascular diagnosis*, A Therapy - Oriented Textbook and Atlas. Springer.
142. Hörl W.H. (2004), "Atherosclerosis and uremic retention solutes", *Kidney International*, **66**, P. 1719-1731.
143. Thái Hồng Quang (2012), *Thực hành lâm sàng bệnh đái tháo đường*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Hành chính:

Số:.....Bác sĩ điều trị:.....

Họ và tên BN:.....

Tuổi:..... Giới: Nam/nữ.....

Địa chỉ:..... Điện thoại.....

Ngày vào viện:..... Ngày ra viện:

Lý do vào viện:

Tiền sử:

- Gia đình liên quan đến ĐTD: Có Không

Mấy người bị: Ai: Ông/Bà/Bố/Mẹ/Anh/Chị/Em/Con/Cháu.

- Gia đình liên quan đến cao HA: Có Không

Mấy người bị: Ai: Ông/Bà/Bố/Mẹ/Anh/Chị/Em/Con/Cháu.

- Tiền sử đẻ con trên 4000gr Có Không

- Tiền sử hút thuốc: Có Không

- Tiền sử tăng huyết áp: Có Không

- Tiền sử bệnh lý thận: Có Không

- Tiền sử bệnh tật khác : Có Không

Ghi rõ:.....

Bệnh sử:

• Thời gian phát hiện bệnh: tại cơ sở YT:

• Các triệu chứng cơ năng:

○ Liên quan đến ĐTD

Khát, uống nhiều: có/không. SL: Đau cách hồi : có/không

Đi tiểu nhiều : có/không. SL: Tê bì chân tay: có/không

Mệt mỏi : có/không. Mắt nhìn mờ : có/không

Thăm khám lâm sàng:

Chiều cao:.....m Cân nặng.....kg BMI.....

Vòng eo:.....cm Vòng hông: cm

HA:...../.....mmHg ABI :

Tim: Nhịp: đều / không đều Tần số:

Phổi:

Mắt: + Thị lực: MFMT.....

+ Tôn thương: MF.....MT.....

Điện tim đồ:

Bộ phận khác:.....

Chẩn đoán:.....

Các xét nghiệm sinh hóa và siêu âm doppler động mạch cảnh:

Chỉ số	Ngày khám
ĐM lúc đói	
HbA1c (%)	
Insulin máu (nếu có)	
Urê (mmol/l)	
Creatinin (mmol/l)	
SGOT/SGPT (U/L)	
TG(mmol/l)	
TC(mmol/L)	
HDL-c(mmol/L)	
LDL- c(mmol/l)	
Fe huyết thanh	
hs-CRP	
Protein máu	
Homocystein	
CTM: HC Hb Ht BC CTBC %N % L TC	
Đông máu cơ bản	
Điện giải đồ	
Xét nghiệm nước tiểu	
MAU, Creatinine niệu	
SAOB	
ĐTĐ	
XQ tim phổi	

Siêu âm doppler động mạch cảnh :

Họ và tên:

Tuổi:

Giới:

Khoa:

Phòng:

Số giường:

Chẩn đoán:

KẾT QUẢ

	Mạch	D (đường kính) (mm)	NTM (độ dày lớp nội trung mạc (mm)	Vs (vận tốc tâm thu) (cm/s)	Vd (vận tốc tâm trương) (cm/s)	RI (sức cản)	MXV (mảng xơ vữa)	Canxi hóa	% hẹp mạch
P	Cảnh gốc								
	Máng cảnh								
	Cảnh trong								
T	Cảnh gốc								
	Máng cảnh								
	Cảnh trong								

Ngày tháng năm

Bác sĩ siêu âm

PHỤ LỤC
CÁC BIẾN SỐ VÀ CHỈ SỐ NGHIÊN CỨU

Nhóm biến số/chỉ số	TT	Tên biến số	TT	Tên chỉ số	
Các đặc điểm chung	1.	Tuổi			
	2.	Giới			
	3.	Tiền sử gia đình ĐTD			
	4.	Tiền sử gia đình cao HA			
	5.	Tiền sử đẻ con trên 4000 gr	6.	Tiền sử hút thuốc	
	7.	Tiền sử tăng huyết áp	8.	Tiền sử bệnh thận	
	9.	Tiền sử bệnh tật khác			
	10.	Thời gian phát hiện bệnh			
	11.	Triệu chứng cơ năng liên quan ĐTD			
	12.	Khát, uống nhiều	13.	Đau cách hồi	
	14.	Đi tiểu nhiều	15.	Tê bì chân tay	
	16.	Mệt mỏi	17.	Mắt nhìn mờ	
	18.	Chiều cao	19.	Cân nặng	
	20.	BMI			
	21.	Vòng eo			
	22.	Vòng hông			
	23.	HA	24.	ABI	
	25.	Nhịp tim	26.	Tần số	
	27.	Phổi			
		28.	Thị lực MT, MF	29.	Tổn thương MT, MF
		30.	Điện tim đồ		

Nhóm biến số/chỉ số	TT	Tên biến số	TT	Tên chỉ số
Tình trạng glucose, lipid và calci máu LK1	31.	ĐM lúc đói		
	32.	HbA1c	33.	
	34.	Insulin máu		
	35.	Ure		
	36.	Creatinin		
	37.	SGOT/SGPT		
	38.	TG	39.	TC
	40.	HDL-c	41.	LDL- c
	42.	Fe huyết thanh	43.	Protein máu
	44.	Homosystein	45.	CTM: HC Hb Ht BCCTBC%N % LTC
	46.	Đông máu cơ bản	47.	Điện giải đồ
	48.	Xét nghiệm nước tiểu	49.	MAU, Creatinine niệu
	50.	SAOB	51.	ĐTĐ
	52.	XQ tim phổi		
Siêu âm Doppler động mạch cảnh	53.	D (đường kính) (mm)	54.	NTM (độ dày lớp nội trung mạc (mm)
			55.	Vs (vận tốc tâm thu) (cm/s)
			56.	Vd (vận tốc tâm trương) (cm/s)
	57.	RI (sức cản)	58.	MXV (mảng xơ vữa)
			59.	Canxi hóa
			60.	% hẹp mạch