

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



LÂM MỸ HẠNH

**ĐÁNH GIÁ MỐI LIÊN QUAN GIỮA FMD
ĐỘNG MẠCH CẢNH TAY VÀ TÌNH TRẠNG
STRESS OXY HOÁ Ở ĐỐI TƯỢNG
TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2020

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

BỘ Y TẾ

LÂM MỸ HẠNH

**ĐÁNH GIÁ MỐI LIÊN QUAN GIỮA FMD
ĐỘNG MẠCH CẢNH TAY VÀ TÌNH TRẠNG
STRESS OXY HOÁ Ở ĐỐI TƯỢNG
TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG**

Chuyên ngành : NỘI TIẾT

Mã số : 62720145

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. ĐỖ TRUNG QUÂN

HÀ NỘI - 2020

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận án này, tôi đã nhận được sự giúp đỡ của rất nhiều người.

Tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến PGS. TS. Đỗ Trung Quân, giảng viên Bộ môn Nội tổng hợp - Trường Đại học Y Hà Nội, người thầy nhiệt tâm và trách nhiệm, luôn động viên, chia sẻ mọi khó khăn, hướng dẫn tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện luận án này.

Xin chân thành cảm ơn PGS. TS. Ngô Quý Châu, nguyên chủ nhiệm và PGS. TS. Đỗ Gia Tuyền, chủ nhiệm Bộ môn Nội tổng hợp - Trường Đại học Y Hà Nội đã giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện luận án.

Xin chân thành cảm ơn quý GS, PGS, TS trong Ban Giám hiệu, Phòng Đào tạo Sau đại học - Trường Đại học Y Hà Nội. Các Thầy, Cô đã nhiệt tình giúp đỡ và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi hoàn thành khoá học và luận án

Xin cảm ơn Ban lãnh đạo bệnh viện Bạch Mai, khoa Khám chữa bệnh theo yêu cầu, trung tâm Điện quang, khoa Hoá sinh - bệnh viện Bạch Mai, TS Nguyễn Thị Diệp Anh, khoa Hoá sinh - viện Dinh Dưỡng quốc gia đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi thực hiện luận án và xin đặc biệt cảm ơn những người đã đồng ý tham gia vào nghiên cứu, giúp tôi có được số liệu cho luận án.

Xin cảm ơn Bố, Mẹ, Chồng, các con và gia đình đã chịu nhiều khó khăn để tôi có được mọi điều kiện thuận lợi hoàn thành luận án này.

Cuối cùng, xin được cảm ơn các anh, chị, bạn bè và đồng nghiệp đã quan tâm, động viên tôi trong quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tác giả

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là nghiên cứu sinh, chuyên ngành Nội tiết, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Đỗ Trung Quân.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ 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 16 tháng 11 năm 2020

Người viết cam đoan

Lâm Mỹ Hạnh

CHỮ VIẾT TẮT

ADA	: American Diabetes Association Hiệp hội đái tháo đường Mỹ
ĐTĐ	: Đái tháo đường
FMD	: Flow mediated dilation Độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy
GPx	: Glutathione peroxidase
HATT	: Huyết áp tâm thu
HATTr	: Huyết áp tâm trương
HDL-Cholesterol	: High density lipoprotein cholesterol Cholesterol lipoprotein tỉ trọng cao
Hs-CRP	: Reactive protein C
IDF	: Internation Diabetes Foundation Tổ chức đái tháo đường thế giới
LDL-Cholesterol	: Low density lipoprotein cholesterol Cholesterol lipoprotein tỉ trọng cao
NO	: Nitric oxide
NPDN	: Nghiệm pháp dung nạp glucose Protein phản ứng C
SOD	: Superoxide dismutase
THA	: Tăng huyết áp
VXĐM	: Vữa xơ động mạch
WHO	: World Health Organization Tổ chức Y tế thế giới

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN	3
1.1. Tiền đái tháo đường.....	3
1.1.1. Định nghĩa.....	3
1.1.2. Dịch tễ học	3
1.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán:	4
1.1.4. Tiền đái tháo đường và nguy cơ biến cố tim mạch:.....	5
1.1.5. Một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở đối tượng tiền đái tháo đường ..	6
1.2. Rối loạn chức năng nội mạc mạch máu và ý nghĩa của độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay	11
1.2.1. Cấu trúc và chức năng của nội mạc mạch máu.....	11
1.2.2. Vai trò của rối loạn chức năng nội mạc mạch máu và nguy cơ biến cố tim mạch	11
1.2.3. Các phương pháp đánh giá rối loạn chức năng nội mạc ở mạch máu ngoại biên và ý nghĩa của phương pháp đo độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay	15
1.3. Mối liên quan giữa stress oxy hoá với tăng glucose máu.....	24
1.3.1. Khái niệm stress oxy hoá	24
1.3.2. Mối liên quan giữa stress oxy hoá với các biến chứng mạch máu do đái tháo đường.....	25
1.4. Vai trò của enzyme SOD và GPx với độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở đối tượng tăng glucose máu	29
1.5. Một số nghiên cứu tại Việt Nam và trên thế giới có liên quan.....	36
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	43
2.1. Đối tượng tham gia.....	43
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng tham gia.....	44
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	45
2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu	45
2.3. Phương pháp nghiên cứu	45

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu.....	45
2.3.2. Cỡ mẫu nghiên cứu	46
2.3.3. Phương pháp chọn mẫu.....	46
2.3.4. Phương tiện nghiên cứu:	47
2.3.5. Các bước tiến hành nghiên cứu.....	47
2.3.6. Các biến số và chỉ số nghiên cứu	60
2.4. Phương pháp xử lý số liệu	62
2.5. Đạo đức trong nghiên cứu	65
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	66
3.1. Một số đặc điểm của mẫu nghiên cứu	66
3.2. Độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở đối tượng tiền đái tháo đường	71
3.3. Hoạt tính enzyme SOD, GPX ở đối tượng tiền đái tháo đường.....	77
3.4. Mối liên quan giữa độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với hoạt tính enzyme SOD, GPx và một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở đối tượng tiền đái tháo đường	81
Chương 4: 102BÀN LUẬN.....	102
4.1. Một số đặc điểm của mẫu nghiên cứu	102
4.2. Độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay, hoạt tính enzyme SOD và GPx ở các đối tượng tiền đái tháo đường.....	104
4.2.1. Đường kính động mạch cánh tay trước khi tạo kích thích tăng dòng chảy và độ giãn tuyệt đối của động mạch cánh tay	104
4.2.2. Độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay	106
4.2.3. Hoạt tính enzyme SOD ở các đối tượng tham gia nghiên cứu.....	113
4.2.4. Hoạt tính enzyme GPx:	119
4.3. Mối liên quan giữa độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với hoạt tính enzyme SOD, GPx và một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở đối tượng tiền đái tháo đường	122
4.3.1. Mối tương quan giữa độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với hoạt tính SOD, GPx	122

4.3.2. Độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với tuổi.....	128
4.3.3. Độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với giới.....	129
4.3.4. Độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay và tình trạng hút thuốc lá.....	130
4.3.5. Độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay và chỉ số khối cơ thể	131
4.3.6. Độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay và vòng bụng.....	131
4.3.7. Độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay và huyết áp	133
4.3.8. Độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với glucose máu.....	134
4.3.9. Độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với bilan lipid.....	137
4.3.10. Độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với hs-CRP	138
4.3.11. Độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với tình trạng kháng insulin.....	139
4.3.12. Mô hình hồi quy logistic đa biến giữa độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với hoạt tính enzyme SOD, GPX và một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở các đối tượng tiền đái tháo đường.....	141
KẾT LUẬN	142
KIẾN NGHỊ	144
NHỮNG ĐIỂM HẠN CHẾ CỦA LUẬN ÁN	145
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1:	So sánh các phương pháp đánh giá chức năng nội mạc	23
Bảng 2.1.	Phân độ béo phì áp dụng cho người Châu Á.....	49
Bảng 2.2.	Định nghĩa và phân loại tăng huyết áp theo ESH/ESC 2013	50
Bảng 2.3.	Tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn lipid máu theo ATP III.....	54
Bảng 2.4.	Các biến số về đặc điểm nhân trắc	60
Bảng 2.5.	Các biến số về đặc điểm lâm sàng.....	60
Bảng 2.6.	Các biến số xét nghiệm máu.....	61
Bảng 2.7.	Các biến số chỉ số stress oxy hoá	62
Bảng 2.8.	Các biến số siêu âm đánh giá FMD.....	62
Bảng 2.9.	Các mức nguy cơ tim mạch trong vòng 10 năm.....	63
Bảng 3.1.	Phân bố các đối tượng tham gia theo nhóm tuổi	66
Bảng 3.2.	Phân bố các đối tượng tham gia theo giới tính.....	66
Bảng 3.3.	Một số đặc điểm lâm sàng của các đối tượng tham gia.....	67
Bảng 3.4.	Phân bố tình trạng hút thuốc lá ở các đối tượng tham gia.....	68
Bảng 3.5.	Phân bố tình trạng tăng huyết áp ở các đối tượng tham gia nghiên cứu	68
Bảng 3.6.	Một số đặc điểm cận lâm sàng của các đối tượng tham gia nghiên cứu	69
Bảng 3.7.	Đường kính động mạch cánh tay trước khi tạo kích thích tăng dòng chảy (D1) của các đối tượng tham gia.....	71
Bảng 3.8.	Độ giãn tuyệt đối của động mạch cánh tay sau kích thích gây tăng dòng chảy (D2-D1) ở các đối tượng tham gia nghiên cứu.....	71
Bảng 3.9.	FMD động mạch cánh tay ở các đối tượng tham gia nghiên cứu	73
Bảng 3.10.	FMD động mạch cánh tay theo nhóm tuổi ở các đối tượng tiền ĐTĐ.....	74
Bảng 3.11.	FMD động mạch cánh tay ở các phân nhóm tiền ĐTĐ.....	75
Bảng 3.12.	Tỉ lệ giảm FMD động mạch cánh tay ở các đối tượng tham gia nghiên cứu	75
Bảng 3.13.	Tỉ lệ giảm FMD động mạch cánh tay ở các phân nhóm tiền ĐTĐ..	76
Bảng 3.14.	Hoạt tính enzyme SOD ở các đối tượng tham gia nghiên cứu ..	77
Bảng 3.15.	Hoạt tính enzyme SOD ở các phân nhóm tiền ĐTĐ	78

Bảng 3.16.	Hoạt tính enzyme SOD theo nhóm tuổi ở đối tượng tiền ĐTD	79
Bảng 3.17.	Hoạt tính enzyme GPx ở các đối tượng tham gia nghiên cứu...	79
Bảng 3.18.	Hoạt tính enzyme GPx ở các phân nhóm tiền ĐTD	80
Bảng 3.19.	Hoạt tính enzyme GPx theo nhóm tuổi ở đối tượng tiền ĐTD .	81
Bảng 3.20.	Hoạt tính enzyme SOD ở đối tượng tiền ĐTD có FMD giảm và bình thường.....	81
Bảng 3.21.	Hoạt tính enzyme GPx ở đối tượng tiền ĐTD có FMD giảm và bình thường.....	82
Bảng 3.22.	Giá trị FMD động mạch cánh tay theo giới ở đối tượng tiền ĐTD	84
Bảng 3.23.	Giá trị trung bình FMD động mạch cánh tay ở đối tượng tiền ĐTD có hút thuốc lá và không hút thuốc lá.....	84
Bảng 3.24.	FMD động mạch cánh tay ở đối tượng tiền ĐTD có BMI cao và bình thường.....	85
Bảng 3.25.	Mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với BMI ở đối tượng tiền ĐTD, ĐTD typ 2	85
Bảng 3.26.	FMD động mạch cánh tay ở đối tượng tiền ĐTD có vòng bụng tăng và bình thường.....	86
Bảng 3.27.	Mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với vòng bụng ở đối tượng tiền ĐTD, ĐTD typ 2	86
Bảng 3.28.	FMD động mạch cánh tay ở đối tượng tiền ĐTD có và không có THA	87
Bảng 3.29.	Mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với HbA1c ở đối tượng tiền ĐTD, ĐTD typ 2	90
Bảng 3.30.	FMD động mạch cánh tay ở các đối tượng tiền ĐTD có nồng độ Cholesterol toàn phần ở mức có nguy cơ và bình thường....	91
Bảng 3.31.	Mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với nồng độ Cholesterol toàn phần ở đối tượng tiền ĐTD, ĐTD typ 2.....	91
Bảng 3.32.	FMD động mạch cánh tay ở các đối tượng tiền ĐTD có nồng độ Triglyceride ở mức có nguy cơ và bình thường	92
Bảng 3.33.	Mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với nồng độ Triglyceride ở đối tượng tiền ĐTD, ĐTD typ 2	92
Bảng 3.34.	FMD động mạch cánh tay ở các đối tượng tiền ĐTD có nồng độ LDL-Cholesterol ở mức có nguy cơ và bình thường	93

Bảng 3.35.	Mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với nồng độ LDL-Cholesterol ở đối tượng tiền ĐTĐ, ĐTĐ typ 2	93
Bảng 3.36.	FMD động mạch cánh tay ở các đối tượng tiền ĐTĐ có nồng độ HDL-Cholesterol ở mức có nguy cơ và bình thường	94
Bảng 3.37.	Mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với nồng độ HDL-Cholesterol ở đối tượng tiền ĐTĐ, ĐTĐ typ 2	94
Bảng 3.38.	Giá trị hs-CRP ở nhóm không RLCH glucose theo các mức của tứ phân vị	95
Bảng 3.39.	FMD động mạch cánh tay ở các đối tượng tiền ĐTĐ có nồng độ hs-CRP ở mức có nguy cơ và bình thường.....	95
Bảng 3.40.	Mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với nồng độ CRP-hs ở đối tượng tiền ĐTĐ, ĐTĐ typ 2	96
Bảng 3.41.	Giá trị HOMA-IR ở nhóm không RLCH glucose theo các mức của tứ phân vị	96
Bảng 3.42.	FMD động mạch cánh tay ở các đối tượng tiền ĐTĐ có và không có đề kháng insulin theo chỉ số HOMA-IR.....	97
Bảng 3.43.	Mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với HOMA-IR ở đối tượng tiền ĐTĐ, ĐTĐ typ 2	97
Bảng 3.44.	Mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với nồng độ Insulin huyết tương lúc đói ở đối tượng tiền ĐTĐ, ĐTĐ typ 2	98
Bảng 3.45.	Mô hình hồi quy logistics đa biến giữa FMD động mạch cánh tay với hoạt tính enzyme SOD, GPx và một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở các đối tượng tiền ĐTĐ	99
Bảng 3.46.	Phương trình dự đoán tỉ lệ xuất hiện giảm FMD (< 7,5%) dựa vào mô hình hồi quy logistic đa biến cho nhóm tiền đái tháo đường	101

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ, ĐỒ THỊ VÀ SƠ ĐỒ

Biểu đồ 1.1.	Số người mắc rối loạn dung nạp glucose theo nhóm tuổi năm 2017 và dự báo năm 2045	4
Biểu đồ 3.1.	Tỉ lệ đối tượng tiền ĐTĐ có giảm FMD	76
Sơ đồ 1.1.	Đo FMD bằng siêu âm doppler động mạch cánh tay	20
Sơ đồ 1.2.	Mối liên quan giữa FMD động mạch cánh tay và stress oxy hoá ở đối tượng tăng glucose máu.....	35
Sơ đồ 2.1.	Sơ đồ nghiên cứu	43
Đồ thị 3.1.	Mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với hoạt tính enzyme SOD ở đối tượng tiền ĐTĐ, ĐTĐ typ 2	82
Đồ thị 3.2.	Mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với hoạt tính enzyme GPx ở đối tượng tiền ĐTĐ, ĐTĐ typ 2	83
Đồ thị 3.3.	Mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với tuổi ở đối tượng tiền ĐTĐ, ĐTĐ typ 2	83
Đồ thị 3.4.	Mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với huyết áp tâm thu ở đối tượng tiền ĐTĐ, ĐTĐ typ 2.....	87
Đồ thị 3.5.	Mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với huyết áp tâm trương ở đối tượng tiền ĐTĐ, ĐTĐ typ 2	88
Đồ thị 3.6.	Mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với nồng độ glucose máu lúc đói ở đối tượng tiền ĐTĐ, ĐTĐ typ 2.....	89
Đồ thị 3.7.	Mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với nồng độ glucose 2 giờ sau NPDN glucose ở đối tượng tiền ĐTĐ	90

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tiền ĐTĐ là thuật ngữ được sử dụng để phân biệt những người có khiếm khuyết chuyển hoá glucose tiềm tàng và có nguy cơ tiến triển thành ĐTĐ typ 2.

Ngày nay, tiền ĐTĐ được xếp vào nhóm có nguy cơ cao mắc ĐTĐ và các bệnh lý tim mạch. Chương trình phòng chống bệnh ĐTĐ Mỹ cho biết, nguy cơ tiến triển thành ĐTĐ typ 2 hàng năm ở những người bị rối loạn dung nạp glucose là 11%, còn ở những người có cả rối loạn dung nạp glucose và rối loạn glucose máu lúc đói thì nguy cơ này tăng gấp nhiều lần [1]. Tóm lại, nguy cơ tiến triển thành ĐTĐ typ 2 ở những đối tượng mắc tiền ĐTĐ tăng cao gấp 6 lần so với người bình thường [2]. Song song với nguy cơ tiến triển thành ĐTĐ typ 2 thì những người mắc tiền ĐTĐ có nguy cơ mắc các bệnh lý tim mạch và tử vong do bệnh lý tim mạch cao gấp 2 - 3 lần người có mức dung nạp glucose bình thường. Ở Úc, các nghiên cứu cho thấy các yếu tố nguy cơ tim mạch như tăng nồng độ triglyceride, giảm nồng độ HDL-cholesterol huyết thanh, THA và béo bụng tăng cao ở những người trưởng thành mắc tiền ĐTĐ so với những người có mức dung nạp glucose bình thường [2]. Việc phát hiện sớm nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch ngay từ giai đoạn tiền ĐTĐ có một vai trò quan trọng, giúp phòng ngừa các biến cố trong tương lai hoặc có các biện pháp theo dõi, điều trị sớm giúp làm chậm tiến triển của biến chứng, giảm chi phí cho người bệnh cũng như gánh nặng bệnh tật cho xã hội. Do đó, nhu cầu phát hiện sớm nguy cơ biến cố tim mạch ở giai đoạn tiền ĐTĐ hiện đang trở thành một nhu cầu cấp thiết của y học hiện đại với mục tiêu phòng bệnh hơn chữa bệnh.

Với mục tiêu như vậy, nên ngày càng có nhiều nghiên cứu đi sâu vào những thay đổi mạch máu từ giai đoạn sớm khi chưa có biểu hiện VXDĐM trên lâm sàng, trong đó phải kể đến các nghiên cứu về biến đổi chức năng nội mạc mạch máu. Ở giai đoạn tiền ĐTĐ, bên cạnh sự thay đổi của các thông số

truyền thống như nồng độ glucose máu, bilan lipid người ta còn thấy có dấu ấn của tình trạng viêm, rối loạn chức năng nội mạc mạch máu, tình trạng stress oxy hoá và hệ thần kinh tự động tăng lên. Có thể đánh giá rối loạn chức năng nội mạc mạch máu bằng nhiều phương pháp khác nhau, trong đó đo giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay bằng siêu âm sau nghiệm pháp gây tắc mạch tạm thời hiện là phương pháp có độ tin cậy cao và được sử dụng nhiều nhất hiện nay [3],[4]. Cơ chế quan trọng gây giảm giãn mạch qua trung gian dòng chảy ở đối tượng tiền ĐTĐ được cho là do giảm hoạt tính NO nội mạc dưới tác dụng của gốc superoxide được tăng tạo ở những đối tượng này. Như vậy, khi có sự mất cân bằng giữa quá trình sinh gốc tự do và quá trình đào thải chúng trong cơ thể - tình trạng stress oxy hoá - sẽ dẫn đến những thay đổi chức năng nội mạc mạch máu, là tiền đề dẫn đến các biến cố tim mạch sau này. Trên Thế giới đã có một số nghiên cứu đánh giá vai trò của stress oxy hoá trong bệnh ĐTĐ cũng như các biến chứng mạch máu của bệnh, tuy nhiên ở Việt Nam chưa có một nghiên cứu nào về biến đổi của một số enzyme chống oxy hoá và mối liên quan của các enzyme này với các biến đổi sớm của mạch máu ở đối tượng ĐTĐ typ 2 mới phát hiện khi chưa có biểu hiện VXDM trên siêu âm doppler cũng như ở giai đoạn rất sớm là tiền ĐTĐ. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: ***“Đánh giá mối liên quan giữa FMD động mạch cánh tay và tình trạng stress oxy hoá ở đối tượng tiền đái tháo đường”***.

Đề tài được thực hiện với hai mục tiêu:

- 1. Nghiên cứu độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay (FMD), hoạt tính enzyme SOD, GPx ở đối tượng tiền đái tháo đường.***
- 2. Nghiên cứu mối liên quan giữa độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay (FMD) với hoạt tính enzyme SOD, GPx và một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở đối tượng tiền đái tháo đường.***

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. Tiền đái tháo đường

1.1.1. Định nghĩa

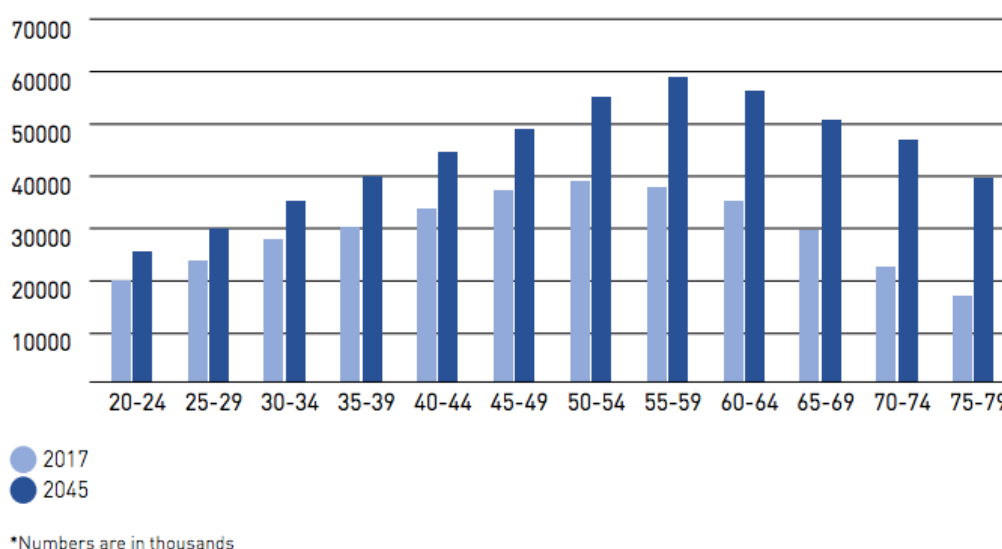
Tiền đái tháo đường là tình trạng nồng độ glucose máu tăng cao hơn mức bình thường nhưng chưa đủ tiêu chuẩn để chẩn đoán là ĐTĐ. Theo khuyến cáo mới nhất của ADA 2019, tiền ĐTĐ được định nghĩa là tình trạng rối loạn glucose máu lúc đói và/hoặc rối loạn dung nạp glucose và/hoặc HbA1c từ 5,7-6,4% [5].

1.1.2. Dịch tễ học

Tỉ lệ mắc tiền ĐTĐ thay đổi tùy thuộc vào tiêu chuẩn được sử dụng để chẩn đoán và các chủng tộc người khác nhau. Trong một nghiên cứu thuần tập trên 1547 người Mỹ trưởng thành, tần suất mắc tiền ĐTĐ tăng từ 19,8% lên 34,6% khi tiêu chuẩn nồng độ glucose máu đói giảm từ 110mg/dl xuống còn 100mg/dl [6]. Một nghiên cứu khác trên người da trắng và Đông Nam Á cho thấy tần suất mắc rối loạn glucose máu lúc đói khoảng 36% theo tiêu chuẩn của WHO (1999) và khoảng 53,1% theo tiêu chuẩn của ADA (2003). Đồng thời, tần suất mắc rối loạn dung nạp glucose khoảng 45,5% theo tiêu chuẩn của WHO (1999) giảm xuống còn 23,8% theo tiêu chuẩn của ADA (2003) [7].

Theo số liệu thống kê của Tổ chức đái tháo đường Thế giới (IDF) năm 2017, trên Thế giới có 352,1 triệu người tuổi từ 20 - 79 mắc rối loạn dung nạp glucose, chiếm 7,3% dân số, trong đó 72,3% số người mắc sống ở các nước có thu nhập trung bình và thấp. Theo dự đoán, đến năm 2045, số người mắc rối loạn dung nạp glucose sẽ tăng lên 587 triệu người, chiếm 8,3% dân số Thế giới [8].

Figure 3.10 Number of people* with impaired glucose tolerance by age group, 2017 and 2045



Biểu đồ 1.1. Số người mắc rối loạn dung nạp glucose theo nhóm tuổi năm 2017 và dự báo năm 2045

(Nguồn: *Diabetes Atlas: International Diabetes Federation 8th edition (2017)*) [8]

Không có sự khác biệt về tần suất mắc rối loạn dung nạp glucose giữa nam và nữ. Tại Việt nam, theo số liệu điều tra của tác giả Phạm Ngọc Minh (2016), tỉ lệ tiền ĐTĐ ở nhóm tuổi 30 - 69 tại miền Bắc Việt Nam trong giai đoạn 2011 - 2013 là 13,5%, con số này dự đoán sẽ tăng lên 15,7% vào năm 2035 [9].

1.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán:

Áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán của Tổ chức y tế Thế giới (WHO 1999) [10], đối tượng được chẩn đoán là tiền ĐTĐ khi thỏa mãn ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau:

- + $6,1 \text{ mmol/l} \leq$ nồng độ glucose máu lúc đói $< 7 \text{ mmol/l}$
- + $7,8 \text{ mmol/l} \leq$ nồng độ glucose máu 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose $< 11,1 \text{ mmol/l}$

Ngoài tiêu chuẩn chẩn đoán của WHO 1999, hiện nay trên Thế giới có một số tiêu chuẩn chẩn đoán tiền ĐTĐ cũng được áp dụng như:

- Tiêu chuẩn chẩn đoán tiền ĐTĐ của Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA 2019): [11]

+ $5,6 \text{ mmol/l} \leq \text{nồng độ glucose máu lúc đói} \leq 6,9 \text{ mmol/l}$

+ $7,8 \text{ mmol/l} \leq \text{nồng độ glucose máu 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose} \leq 11 \text{ mmol/l}$

+ $5,7\% \leq \text{HbA1c} \leq 6,4\%$

- Tiêu chuẩn chẩn đoán tiền ĐTĐ của NICE 2012: [12]

+ $6,1 \text{ mmol/l} \leq \text{nồng độ glucose máu lúc đói} \leq 6,9 \text{ mmol/l}$

+ $7,8 \text{ mmol/l} \leq \text{nồng độ glucose máu 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose} \leq 11 \text{ mmol/l}$

+ $6,0\% \leq \text{HbA1c} \leq 6,4\%$

1.1.4. Tiền đái tháo đường và nguy cơ biến cố tim mạch:

Các biến cố mạch máu lớn ở các đối tượng tiền ĐTĐ bao gồm: biến cố tim mạch, tai biến mạch não và bệnh mạch máu ngoại biên. Các biến cố này đã xuất hiện ở nhiều đối tượng ĐTĐ typ 2 ngay từ khi mới phát hiện, tuy nhiên khởi phát cũng như tiến triển thầm lặng của các biến cố đã xuất hiện ngay từ giai đoạn tiền ĐTĐ, vì thực tế cho thấy các yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống như rối loạn lipid máu, béo phì và THA xuất hiện khá nhiều ở các đối tượng mắc tiền ĐTĐ [13], [14]. Các yếu tố này góp phần gây rối loạn đáp ứng giãn mạch phụ thuộc nội mạc, rối loạn chức năng cơ trơn thành mạch, tăng độ xơ cứng động mạch và cuối cùng là vỡ xơ động mạch. Kết quả nghiên cứu MESA (multi-ethnic study of atherosclerosis) mới đây cho thấy những đối tượng mắc rối loạn glucose máu đói có tần suất mắc nhồi máu cơ tim thầm lặng cao hơn so với người không có rối loạn glucose máu đói (3,5% & 1,4%) [15]. Nghiên cứu J-ECOH của Huanhuan.HU (2018) là một nghiên cứu đa trung tâm thực hiện tại Nhật đánh giá và theo dõi các đối tượng tiền ĐTĐ liên tục trong vòng 4 năm cho thấy so với những người bình thường, những người mắc tiền ĐTĐ dai dẳng trong suốt 4 năm có nguy cơ mắc bệnh tim mạch cao với OR (95%CI) là 2,88 (1,56 - 5,32) và sau khi điều chỉnh các yếu tố như BMI, hút

thuốc lá, tăng huyết áp và rối loạn lipid máu thì nguy cơ ở những đối tượng tiền ĐTĐ vẫn cao hơn người bình thường với OR (95%CI) là 2,62 (1,31 - 5,25). Riêng đối với những người mới mắc tiền ĐTĐ 1 năm trước khi kết thúc nghiên cứu thì chỉ số OR là 1,72 (1,12 - 2,64) so với người bình thường sau khi điều chỉnh các yếu tố nguy cơ tim mạch khác như BMI, hút thuốc lá, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, và OR là 2,13 (1,32 - 3,43) nếu chưa điều chỉnh các yếu tố nguy cơ tim mạch khác. Như vậy, nguy cơ xuất hiện bệnh tim mạch ở những người mắc tiền ĐTĐ cao gấp 2,6 lần so với người bình thường, do đó việc chẩn đoán và điều trị sớm ở các đối tượng tiền ĐTĐ là rất quan trọng trong dự phòng biến cố tim mạch tương lai [16].

Hiện nay, rất khó để phân biệt liệu tình trạng tiền ĐTĐ là nguyên nhân trực tiếp của biến cố tim mạch hay chỉ góp phần như một yếu tố nguy cơ bởi có mối liên quan mật thiết giữa tình trạng tiền ĐTĐ với các yếu tố nguy cơ tim mạch. Nghiên cứu của Bamberg F (2016) cho thấy mức độ các yếu tố nguy cơ như béo phì, rối loạn lipid máu, tăng huyết áp tăng dần từ giai đoạn bình thường đến tiền ĐTĐ và cuối cùng là giai đoạn ĐTĐ. Và qua phân tích đa biến, tác giả cũng quan sát thấy có sự thay đổi của hệ tim mạch (mảng xơ vữa, các thông số chức năng tim) cũng như những thay đổi về chuyển hoá (gan thoái hoá mỡ và nhiễm mỡ tạng) tăng lên ở những đối tượng mắc tiền ĐTĐ. Kết quả này củng cố quan điểm tiền ĐTĐ có mối liên quan trực tiếp với các biến cố mạch máu lớn và mạch máu nhỏ, do đó chúng ta phải lưu tâm hơn đến giai đoạn sớm này để có biện pháp điều trị phòng ngừa kịp thời [17].

1.1.5. Một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở đối tượng tiền đái tháo đường

- Tuổi và giới

Tần suất mắc tiền ĐTĐ ở nam cao hơn nữ. Tuy nhiên, nghiên cứu của S.M. Haffner cho thấy các đối tượng nữ giới mắc tiền ĐTĐ có nguy cơ tim mạch cao hơn so với nam giới nguyên nhân có thể do tỉ lệ nữ giới béo phì cao hơn kèm theo đó là tình trạng kháng insulin ở nữ giới cũng cao hơn nam giới [18].

Tỉ lệ mắc tiền ĐTĐ tăng dần theo tuổi, nguyên nhân của tình trạng này là do khi tuổi càng cao thì chức năng tế bào beta càng suy giảm và càng có xu hướng kháng insulin nhiều hơn. Thêm vào đó, khi tuổi càng cao, con người càng có xu hướng giảm hoạt động thể lực kết hợp với cân nặng tăng lên càng làm tăng nguy cơ mắc tiền ĐTĐ. Nghiên cứu của Kivity Shaye, MD cho thấy các đối tượng rối loạn glucose máu lúc đói trên 50 tuổi có nguy cơ mắc biến cố tim mạch cao hơn so với nhóm dưới 50 tuổi [19]

- Hút thuốc lá

Các nghiên cứu thực nghiệm cho thấy hút thuốc lá có thể gây tổn thương hoạt động của insulin do làm giảm thu nhận glucose ở mô ngoại vi, gây tình trạng đề kháng insulin. Thêm vào đó, hút thuốc lá cũng có liên quan với tình trạng viêm mạn tính, là yếu tố dự báo sự tiến triển thành ĐTĐ type 2 ở các đối tượng tiền ĐTĐ. Hút thuốc lá có thể gây xơ vữa động mạch trên lâm sàng, biểu hiện các mức độ khác nhau gồm đau thắt ngực ổn định, hội chứng mạch vành cấp, đột quy. Việc ngừng hút thuốc lá sau 2-4 năm có thể làm giảm nguy cơ tương đối của đột quy 27%, và sau 10 - 14 năm, nguy cơ mắc các biến cố đột quy, mạch vành và các bệnh tim mạch giảm đi 52% [20].

- Tăng huyết áp

THA từ lâu đã được coi là một yếu tố nguy cơ biến cố tim mạch. THA thường đi kèm với những người có rối loạn chuyển hoá glucose (tiền ĐTĐ, ĐTĐ). Nghiên cứu gần đây của Demetrial Hubbard cho thấy các đối tượng tiền ĐTĐ kèm THA có nguy cơ biến cố tim mạch cao hơn hẳn so với các đối tượng không có THA và bất luận hiện tại tình trạng chuyển hoá glucose ở mức nào thì THA đều làm tăng nguy cơ bệnh tim mạch và tử vong do mọi nguyên nhân [21]. Một nghiên cứu khác của Bress AP cũng cho thấy các đối tượng tiền ĐTĐ có HATT đạt mục tiêu 120mmHg có nguy cơ mắc bệnh tim mạch thấp hơn so với các đối tượng tiền ĐTĐ có HATT 140mmHg [22]. Đã có nhiều bằng chứng cho thấy việc phòng ngừa, điều trị tốt tình trạng THA như giảm cân ở những người béo phì, tăng cường hoạt động thể lực, ăn giảm

mặn, dùng thuốc hạ huyết áp có hiệu quả trong giảm nguy cơ biến cố tim mạch và tử vong ở các đối tượng tiền ĐTĐ kèm THA.

- Rối loạn lipid máu

Các đối tượng tiền ĐTĐ có tình trạng tăng nồng độ cholesterol toàn phần, LDL-Cholesterol, Triglyceride, VLDL-Cholesterol, tỉ lệ Triglyceride/HDL-Cholesterol và LDL/HDL-Cholesterol, trong khi đó nồng độ HDL-Cholesterol giảm hơn so với người bình thường. Nghiên cứu của Hirday Pal Singh Bhinder cho thấy các đối tượng tiền ĐTĐ có nồng độ Cholesterol toàn phần tăng, LDL-Cholesterol tăng, HDL-Cholesterol giảm, Triglyceride tăng có độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh giảm hơn so với nhóm không RLCH glucose và có mối tương quan giữa nồng độ triglyceride với độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh ($p < 0,05$) [23].

- Béo phì

Tiền ĐTĐ có mối liên quan chặt chẽ với béo bụng. Béo bụng làm gia tăng tình trạng đề kháng insulin, đặc trưng bởi khiếm khuyết đáp ứng với insulin, dẫn đến giảm thu nhận và sử dụng glucose ở mô ngoại vi. Béo phì thường có liên quan với tình trạng viêm mạn tính do tăng nồng độ các dấu ấn tiền viêm như yếu tố hoại tử α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) và hs-CRP. Thêm vào đó, những người béo phì kèm với tiền ĐTĐ thường kéo theo các rối loạn khác như rối loạn lipid máu càng làm tăng nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch [24]. Nghiên cứu của Dilek Arpaci đánh giá độ dày lớp mỡ ngoại tâm mạc - được chứng minh là có liên quan với các yếu tố nguy cơ tim mạch và là công cụ để sàng lọc các yếu tố nguy cơ tim mạch ở những đối tượng không có triệu chứng - ở các đối tượng tiền ĐTĐ cho thấy có mối tương quan thuận giữa độ dày lớp mỡ ngoại tâm mạc với vòng vụng và BMI ($r = 0,416$ và $r = 0,425$; $p < 0,001$) [25].

- Tăng glucose máu

Phân tích của NHANES và một số nghiên cứu trước đây chứng minh các đối tượng rối loạn dung nạp glucose có nguy cơ cao mắc các biến cố tim

mạch. Các đối tượng mắc rối loạn glucose máu lúc đói nhưng không có rối loạn dung nạp glucose cũng có tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch chuyển hoá, và nguy cơ này càng tăng lên ở những đối tượng bị phối hợp cả rối loạn glucose máu lúc đói và rối loạn dung nạp glucose. Sau này, một số nghiên cứu khác như Scandinavian hoặc nghiên cứu các yếu tố nguy cơ xơ vữa động mạch và ĐTĐ ở các đối tượng rối loạn dung nạp glucose đều cho rằng tình trạng tăng glucose máu sau ăn có liên quan mật thiết với các yếu tố nguy cơ tim mạch và tăng độ dày lớp nội mạc động mạch cảnh (là một yếu tố dự báo xơ vữa động mạch vành) hơn các đối tượng chỉ có rối loạn glucose máu lúc đói [26]. Một nghiên cứu khác của Kivity Shaye (2012) theo dõi trong thời gian trung bình 4,3 năm cũng cho thấy có tăng nguy cơ biến cố tim mạch ở các đối tượng rối loạn glucose máu lúc đói so với người bình thường [19]. Nhìn chung, những bằng chứng này đều cho thấy cơ chế bệnh sinh các nguy cơ biến cố tim mạch chuyển hoá do ĐTĐ thường khởi phát một thời gian dài trước khi người bệnh được chẩn đoán mắc ĐTĐ. Tăng glucose máu góp phần trực tiếp vào cơ chế bệnh sinh của các biến cố tim mạch, do làm tăng sản sinh các gốc oxy tự do, gây tình trạng stress oxy hoá ở mạch máu, kết hợp với gia tăng bất hoạt NO, dẫn đến rối loạn chức năng nội mạc và giảm giãn cơ trơn thành mạch.

- Đề kháng insulin

Nghiên cứu tim mạch San Antonio chứng minh có mối liên quan chặt chẽ giữa tình trạng đề kháng insulin với nguy cơ mắc các biến cố tim mạch, thậm chí ngay cả khi đã điều chỉnh các yếu tố nguy cơ truyền thống như rối loạn lipid máu, THA, hút thuốc lá, uống rượu... Điều này chứng tỏ tình trạng kháng insulin ở các đối tượng tiền ĐTĐ có liên quan mật thiết với nguy cơ bệnh tim mạch, độc lập với các nguy cơ tim mạch khác. Đề kháng insulin, axit béo tự do và các cytokine được giải phóng từ các tế bào mỡ đóng vai trò quan trọng gây tổn thương nội mạc mạch máu hơn cả tăng glucose máu. Điều

này lý giải tại sao một số đối tượng có đề kháng insulin vẫn xuất hiện các biến cố tim mạch mặc dù glucose máu trong giới hạn bình thường [27].

- Viêm

Viêm được xem là có vai trò chính trong bệnh sinh của VXDM. Trong số các dấu ấn viêm thì hs-CRP được coi là chỉ số đáng tin cậy nhất trên lâm sàng. Ở các đối tượng tiền ĐTĐ có tăng nồng độ hs-CRP so với người bình thường và có khả năng dự báo nguy cơ tiến triển của VXDM và ĐTĐ typ 2 trong tương lai. Tình trạng kháng insulin được coi là yếu tố quyết định chính làm tăng nồng độ hs-CRP ở đây. Định lượng hs-CRP giúp phát hiện những thay đổi các mức hs-CRP trong giới hạn bình thường. Các mức cao trong giới hạn này được chứng minh là yếu tố dự báo các biến cố tim mạch. Nghiên cứu của Hulya Parildar cho thấy có mối tương quan thuận giữa độ dày nội mạc động mạch cảnh với chỉ số hs-CRP ở đối tượng tiền ĐTĐ ($r = 0,203$; $p = 0,031$) [28].

- Albumin niệu vi thể

Albumin niệu vi thể được xác định khi nồng độ của albumin trong nước tiểu trên mức bình thường nhưng dưới ngưỡng phát hiện được bằng phương pháp thử que thông thường, được gọi là có microalbumin niệu khi tỉ lệ albumin/creatinin niệu từ 30 - 300mg/g Creatinin trong hai mẫu nước tiểu ngẫu nhiên trong vòng 1 tháng. Rối loạn chuyển hoá glucose có liên quan với albumin niệu và rối loạn chức năng thận. Tỉ lệ microalbumin niệu ở các đối tượng tiền ĐTĐ là 15,5% và theo dõi trong vòng 2 năm, các đối tượng tiền ĐTĐ kèm albumin niệu có nguy cơ tiến triển thành ĐTĐ cao gấp 4 lần so với những đối tượng không có protein niệu ($OR = 4,1$, $p = 0,02$, $CI\ 95\% 1,13-15,1$) [29]. Nghiên cứu dịch tễ cho thấy microalbumin niệu là yếu tố nguy cơ của VXDM, bệnh mạch vành và các bệnh lý mạch máu khác ở các đối tượng ĐTĐ typ 2 và rối loạn dung nạp glucose. Và nó cũng giúp dự báo xuất hiện các biến cố tim mạch ở các đối tượng mắc và không mắc ĐTĐ.

1.2. Rối loạn chức năng nội mạc mạch máu và ý nghĩa của độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay

1.2.1. Cấu trúc và chức năng của nội mạc mạch máu

Động mạch trong cơ thể người gồm 3 lớp: lớp ngoại mạc, lớp trung mạc và lớp nội mạc. Nội mạc mạch máu được hình thành từ một lớp tế bào mỏng nằm trong lòng hệ thống mạch máu, nơi tiếp xúc trực tiếp với dòng máu. Nội mạc mạch máu có thể được coi là một tuyến nội tiết lớn nhất cơ thể, nó sản xuất các yếu tố giãn mạch và co mạch, yếu tố tiền đông và chống đông, yếu tố viêm và chống viêm, yếu tố tiêu và chống tiêu sợi huyết, yếu tố oxy hoá và chống oxy hoá, và nhiều chất khác nữa. Các tế bào nội mạc mạch máu có vai trò trong việc duy trì bề mặt mô - máu không sinh đông và điều hoà đông máu, tăng đông, kết dính tiểu cầu, duy trì trương lực mạch máu và dòng chảy của máu.

Nội mạc mạch máu có các chức năng chính sau đây:

- Chức năng vận chuyển: vận chuyển glucose, vận chuyển amino acid, vận chuyển qua hốc, vận chuyển qua các liên kết chặt.
- Chức năng điều hoà trương lực mạch máu
- Chức năng phòng vệ vật chủ
- Chức năng cầm máu và đông máu
- Chức năng tân sinh mạch [27]

1.2.2. Vai trò của rối loạn chức năng nội mạc mạch máu và nguy cơ biến cố tim mạch

Bằng cách sản xuất và điều tiết các chất trung gian hoá học, nội mạc mạch máu duy trì sự cân bằng giữa trạng thái giãn mạch và co mạch, đông và chống đông máu, kết dính và chống ngưng kết tiểu cầu, tăng sinh và chống tăng sinh, viêm và chống viêm, oxy hoá và chống oxy hoá. Rối loạn chức năng nội mạc xảy ra khi nội mạc mạch máu mất khả năng duy trì sự cân bằng giữa các hệ thống đối lập trên, khi đó cán cân nghiêng về phía có đặc tính gây vữa xơ như co thắt mạch, tăng đông, kết dính tiểu cầu, tăng sinh, viêm và oxy hoá.

Mối liên quan giữa rối loạn chức năng nội mạc mạch máu với các yếu tố nguy cơ đối với bệnh mạch vành đã được nghiên cứu nhiều, và nó mở ra một hướng rất hữu ích trong việc nghiên cứu sinh lý bệnh của bệnh mạch vành cũng như việc phát triển các liệu pháp điều trị nhằm vào nội mạc mạch máu. Khi đã có mối liên quan giữa rối loạn chức năng nội mạc mạch máu và các yếu tố nguy cơ mạch vành, thì không có gì ngạc nhiên là rối loạn chức năng nội mạc mạch máu cũng liên quan đến các biến cố lâm sàng do VXĐM. Nghiên cứu ở những đối tượng bị bệnh mạch vành nhẹ (không tắc nghẽn) cho thấy rối loạn chức năng nội mạc mạch vành nặng làm tăng có ý nghĩa nguy cơ các biến cố tim qua thời gian theo dõi trung bình 28 tháng. Ngược lại, những đối tượng không có rối loạn hoặc rối loạn nhẹ chức năng nội mạc mạch máu thì không có biến cố tim mạch trong thời gian theo dõi [30].

Kết quả từ các nghiên cứu đã có củng cố quan niệm chức năng nội mạc mạch máu có thể là một dấu hiệu tiên lượng hữu ích. Rối loạn chức năng giãn mạch phụ thuộc nội mạc đã cho thấy là dự báo độc lập sự tiến triển của VXĐM và nguy cơ của các biến chứng tim mạch qua một thời gian theo dõi trung bình 7,7 năm, thậm chí sau khi số liệu đã được điều chỉnh với các yếu tố nguy cơ mạch vành thông lệ. Kết quả từ các nghiên cứu khác cho thấy rối loạn chức năng nội mạc mạch vành dự báo độc lập biến cố tim mạch cấp ở đối tượng có và không có bệnh mạch vành [31], [32]

Davignon J (2004) theo dõi trong 5 năm những đối tượng đã chụp mạch vành vì đau ngực kèm đánh giá chức năng nội mạc bằng đo giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay bằng siêu âm. Kết quả các biến cố tim mạch bao gồm tái tạo mạch vành qua da hoặc phẫu thuật gấp nhiều hơn ở những đối tượng có rối loạn chức năng nội mạc [33].

Nghiên cứu của Mi Jung Lee trên 143 đối tượng lọc màng bụng chu kỳ và 32 người không có RLCH glucose cho thấy FMD ở nhóm lọc màng bụng cao hơn nhóm chứng (6,2% & 2,9%; $p < 0,001$), theo dõi sau 42 tháng, tỉ lệ biến cố tim mạch chính và biến cố mạch não ở nhóm có FMD giảm cao hơn hẳn so với

nhóm có FMD bình thường (7,2/1000 ca & 3/1000 ca; $p = 0,03$). Qua phân tích hồi quy đa biến, FMD thấp ($\leq 2,9\%$) là yếu tố dự đoán độc lập quan trọng của các biến cố tim mạch chính và biến cố mạch não (95%CI = 1,03 - 7,22; $p = 0,04$) [34].

Trong một nghiên cứu khác của Michael Shechter thực hiện trên 618 người khoẻ mạnh không có bệnh tim mạch, theo dõi trong vòng 4,6 năm, tỉ lệ biến cố tim mạch chung cao hơn đáng kể ở nhóm FMD $\leq 11,3\%$ so với nhóm FMD $> 11,3\%$ (15,2% & 1,2%; $p = 0,0001$). Phân tích đơn biến cho thấy FMD có giá trị dự đoán biến cố tim mạch (OR = 2,78; 95%CI: 1,35 - 5,71; $p < 0,001$). Phân tích đa biến, sau khi đã kiểm soát các yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống, tác giả thấy FMD là yếu tố dự đoán độc lập tốt nhất các biến cố tim mạch mạn tính (OR = 2,93; 95% CI: 1,28 - 6,68; $p < 0,001$) [35].

Ludmer và cộng sự đã cung cấp bằng chứng đầu tiên ở người về sự giãn mạch phụ thuộc nội mạc mạch máu bị suy giảm hiện diện trong VXDM. Với test acetylcholine, các nhà nghiên cứu đã quan sát được hiện tượng co thắt kịch phát ở động mạch vành của những đối tượng bị bệnh động mạch vành mức độ nhẹ cũng như đang tiến triển, chứng tỏ rối loạn chức năng nội mạc hiện diện ở giai đoạn sớm của VXDM [36]. Hơn nữa, trong các nghiên cứu sử dụng phương pháp đo giãn mạch qua trung gian dòng chảy, rối loạn chức năng nội mạc được phát hiện ở cả vi mạch và mạch máu lớn trên những đối tượng có yếu tố nguy cơ mạch vành nhưng không có bằng chứng tổn thương về cấu trúc động mạch vành trên siêu âm hoặc chụp mạch [33]. Kết quả này xác nhận rằng rối loạn chức năng nội mạc hiện diện ở giai đoạn tiền lâm sàng của VXDM.

Rối loạn chức năng nội mạc mạch máu do tổn thương dẫn đến các đáp ứng bù trừ làm thay đổi tính ổn định của nội mô bình thường của nội mạc mạch máu. Như vậy, các dạng khác nhau của tổn thương của nội mạc mạch máu làm tăng tính thấm của nó và tăng tính kết dính và tính di trú xuyên bào của bạch cầu và tiểu cầu, khởi đầu và thúc đẩy VXDM. Tổn thương cũng làm cho nội mạc mạch máu có đặc tính tiền đông thay vì chống đông và hình

thành các phân tử hoạt mạch, các cytokine và các yếu tố tăng trưởng. Nếu đáp ứng viêm không loại bỏ hoặc trung hoà một cách có hiệu quả các tác nhân không mong muốn, nó chắc chắn sẽ tiếp tục tiến triển. Trong tình huống như vậy, đáp ứng viêm kích thích sự di trú và tăng sinh của tế bào cơ trơn ở vùng viêm để hình thành nên một tổn thương trung gian. Nếu đáp ứng này tiếp tục không suy giảm, chúng có thể làm dày thành động mạch. Động mạch sẽ bù trừ bằng cách giãn dần, để đạt đến một điểm, mà ở đó lòng mạch vẫn chưa thay đổi, một hiện tượng được gọi là tái cấu trúc. Như đối với các tế bào viêm, các bạch cầu hạt hiếm khi hiện diện trong bất kỳ giai đoạn nào của VXDM. Thay vào đó, đáp ứng qua trung gian các đại thực bào nguồn gốc từ bạch cầu đơn nhân và các dưới type đặc hiệu của lympho T ở mỗi giai đoạn của bệnh.

Viêm tiếp tục gây tăng số lượng các đại thực bào và bạch cầu lympho, cả hai di cư từ máu và nhân lên ở chỗ tổn thương. Sự hoạt hoá các tế bào này làm phóng thích các enzyme hydrolytic, cytokines, chemokines, và các yếu tố tăng trưởng, mà nó có thể làm tổn hại thêm và thậm chí có thể gây hoại tử khu trú.

Như vậy, các chu kỳ tích lũy của các bạch cầu đơn nhân, sự di trú và tăng sinh của tế bào cơ trơn, và sự hình thành các mô sợi làm lớn thêm và tái cấu trúc tổn thương, vì thế nó trở nên bao phủ bởi viên xơ nằm vắt qua lõi lipid và mô hoại tử - được gọi là tổn thương biến chứng và tiến triển. Ở một vài điểm, động mạch không thể bù trừ lâu hơn bằng cách giãn, rồi thì tổn thương có thể lõi vào lòng mạch và làm thay đổi dòng chảy của máu [37].

Tóm lại, nội mạc mạch máu có vai trò quan trọng trong điều hoà trương lực mạch máu và sự hằng định nội môi mạch máu. Khi tế bào nội mạc mạch máu mất khả năng duy trì trạng thái cân bằng này, sẽ tạo điều kiện cho nội mạc dễ bị xâm lấn với lipid và các bạch cầu (bạch cầu đơn nhân và lympho T). Đáp ứng viêm được kích hoạt và các vết mỡ xuất hiện, bước khởi đầu của sự hình thành mảng vữa. Nếu tình trạng này kéo dài, các vết mỡ tiến triển và mảng vữa bị bóc trần đến vỡ và khởi nguồn cho tình trạng tăng đông và lấp nghẽn mạch, gây ra các biến chứng trên lâm sàng.

1.2.3. Các phương pháp đánh giá rối loạn chức năng nội mạc ở mạch máu ngoại biên và ý nghĩa của phương pháp đo độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay

Đánh giá chức năng nội mạc mạch máu có ý nghĩa quan trọng nhằm phát hiện những thay đổi sớm của tiến trình VXĐM cũng như theo dõi, đánh giá, tiên lượng sự tiến triển của bệnh và hiệu quả của các biện pháp can thiệp lên tiến trình VXĐM.

Như chúng ta đã biết, vai trò của nội mạc không chỉ đơn thuần là điều hoà trương lực mạch máu mà nó còn tham gia vào rất nhiều tiến trình khác để duy trì sự ổn định của nội môi mạch máu. Các tiến trình này bao gồm kiểm soát viêm thành mạch và tăng sinh tế bào cơ trơn, điều hoà kết dính và ngưng tập tiểu cầu, điều hoà đông máu và tiêu sợi huyết... và có thể còn nhiều tiến trình khác mà chúng ta chưa biết. Do vậy, khái niệm rối loạn chức năng nội mạc mạch máu không chỉ đơn thuần là rối loạn về trương lực mạch máu mà còn bao gồm rối loạn điều hoà các tiến trình trên.

Các phương pháp đánh giá đáp ứng giãn mạch (bằng cách đo sự thay đổi đường kính mạch máu hoặc lưu lượng dòng máu) với những kích thích gây giãn mạch qua trung gian NO nội mạc gọi là các thử nghiệm hoạt mạch phụ thuộc nội mạc.

Bên cạnh đó, một số kỹ thuật mới đã được áp dụng để khảo sát các khía cạnh khác của chức năng nội mạc, bao gồm những thay đổi của các dấu ấn viêm liên quan đến nội mạc; đặc tính kết dính của nội mạc ở phương diện tương tác với bạch cầu và tiểu cầu; các yếu tố tham gia vào điều hoà đông máu và tiêu sợi huyết, cũng như các tế bào tiền sinh của nội mạc mạch máu. Các phương pháp mới này không chỉ bổ sung cho các thử nghiệm hoạt mạch phụ thuộc nội mạc mà còn cung cấp thêm phương tiện để đánh giá đầy đủ chức năng đa diện và vai trò sinh lý bệnh của nội mạc trong các bệnh lý tim mạch.

Năm 1980, Furchgott và Zawadzki lần đầu tiên chứng minh vai trò quan trọng của nội mạc trong việc điều chỉnh đáp ứng của cơ trơn mạch máu

với acetylcholine ở động mạch thô được cách ly [38]. Sau đó các kích thích được lý (acetylcholine và bradykinin) và vật lý (lực đè lên nội mạc) đã được sử dụng để kích thích tế bào nội mạc phóng thích các chất hoạt mạch.

Đáp ứng của mạch máu với những kích thích phụ thuộc và không phụ thuộc nội mạc đã được thử nghiệm ở những vùng mạch máu khác nhau, cho phép nghiên cứu cả tính trở kháng của vi mạch cũng như các ống mạch máu lớn. Động mạch vành là vị trí quan trọng nhất của vữa xơ động mạch, nên các nghiên cứu đầu tiên về nội mạc được thực hiện ở đó và một thời gian dài được xem là tiêu chuẩn vàng để đánh giá chức năng nội mạc mạch máu [39].

Tuy nhiên, các nghiên cứu sau này đã chứng minh rối loạn chức năng nội mạc là một biểu hiện toàn thân. Điều này làm nảy sinh các nghiên cứu chức năng nội mạc ở các mạch máu ngoại biên. Khi mối liên quan giữa rối loạn chức năng nội mạc mạch vành và mạch máu ngoại biên đã được khẳng định, các phương pháp đánh giá chức năng nội mạc ở mạch máu ngoại biên ngày càng phát triển, vì thuận lợi hơn rất nhiều so với khảo sát trực tiếp ở động mạch vành.

1.2.3.1. Đo độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay bằng siêu âm (brachial artery flow mediated dilatation):

Năm 1992, Celermajer lần đầu tiên sử dụng siêu âm để đánh giá FMD ở động mạch cánh tay và động mạch đùi. Nguyên lý của phương pháp là dùng lực đè lên nội mạc, kích thích nội mạc phóng thích NO gây giãn mạch qua trung gian dòng chảy (FMD). Lực đè được tạo ra bởi phản ứng gia tăng dòng chảy của máu sau một thời gian ngắn làm thiếu máu cục bộ các mô xa bằng cách gây tắc mạch. Đường kính động mạch trước và sau kích thích được đo bằng siêu âm từ đó có thể tính được độ giãn của mạch máu [40]. Một số vị trí đã được dùng để đo FMD ở động mạch ngoại biên như động mạch cánh tay, động mạch quay và động mạch chày trước. Tuy nhiên, động mạch cánh tay được sử dụng nhiều nhất trong các nghiên cứu về FMD.

Đã có những tranh cãi về phương pháp và quy trình đo FMD bằng siêu âm. Ví dụ vị trí đặt băng huyết áp (ở cánh tay hoặc cẳng tay), thời gian làm tắc động mạch, thời điểm để phát hiện phản ứng tăng dòng chảy tối đa, dùng hình ảnh mặt cắt ngang hay dọc của động mạch... Năm 2002, để thống nhất và chuẩn hoá phương pháp đo FMD ở động mạch ngoại biên bằng siêu âm, nhóm hành động quốc tế về đo phản ứng động mạch cánh tay (International Brachial Artery Reactivity Task Force) đã đưa ra hướng dẫn cách đo FMD chuẩn ở động mạch cánh tay và được Trường môn Tim mạch Mỹ (American College Cardiology Foundation) khuyến cáo áp dụng [41]. Quy trình thực hiện gồm các bước sau:

- Chuẩn bị đối tượng khám:

Giải thích cho đối tượng khám trước khi thực hiện kỹ thuật. Thời điểm đo là sau khi ngủ dậy, không hoạt động gắng sức, không hút thuốc lá và sử dụng các chất kích thích như cà phê, trà, rượu bia, trước ăn sáng và trước khi sử dụng tất cả các loại thuốc của ngày hôm đó. Không thực hiện kỹ thuật ở phụ nữ đang hành kinh.

- Nơi tiến hành: phòng siêu âm yên tĩnh và có điều hoà nhiệt độ với nhiệt độ phòng từ 22 - 24 độ C.

- Thiết bị:

Hệ thống máy siêu âm đầu dò mạch máu có tần số 12MHz, có phần mềm mạch máu, hình ảnh 2 chiều, màu và phổ Doppler.

- Cách lấy hình ảnh và đường kính động mạch cánh tay:

Đối tượng ở tư thế nằm ngửa đặt cánh tay ở vị trí thuận lợi để lấy hình ảnh động mạch cánh tay. Vị trí đặt đầu dò là ở trên hố trước khuỷu. Hình ảnh động mạch cánh tay được cắt theo chiều dọc. Mặt cắt dọc đạt chuẩn để đo đường kính lòng mạch là mặt cắt nhìn thấy rõ nhất đường ranh giới nội mạc - lòng mạch ở cả phía gần và phía xa đầu dò, điều này chứng tỏ đây là mặt cắt chia đôi mạch máu theo chiều dọc. Đường kính đo được từ hình ảnh này phản ánh đúng đường kính thực của động mạch. Đường kính của động mạch cánh

tay là đường thẳng vuông góc với đường biên nội mạc - lòng mạch tính từ vách nội mạc - lòng mạch ở phía gần đến phía xa (so với đầu dò).

Trong quá trình ghi hình, các cột mốc giải phẫu như tĩnh mạch, cân cơ được lưu ý để giúp duy trì hình ảnh ở cùng một vị trí động mạch trong suốt quá trình đo.

- Các bước tiến hành đo FMD động mạch cánh tay:

- + Quấn băng huyết áp ở cẳng tay của tay đo FMD.

- + Đo đường kính động mạch cánh tay trước kích thích (D1): lấy trung bình cộng từ 3 đường kính của 3 đoạn gần nhau.

- + Bơm huyết áp lên mức trên huyết áp tâm thu 50mmHg và giữ trong 5 phút, sau đó xả băng huyết áp.

- + Hình ảnh cắt dọc của động mạch được ghi nhận liên tục từ thời điểm trước khi xả huyết áp kể 30 giây cho đến thời điểm 2 phút sau khi xả. Đường kính động mạch sau kích thích (D2) cũng được lấy từ trung bình cộng của 3 đường kính tại 3 vị trí như của D1 vào thời điểm 60 giây sau xả băng huyết áp (thời điểm giãn mạch tối đa sau nghiệm pháp). Tín hiệu Doppler mạch được thu ngay sau khi xả huyết áp kể (không muộn hơn 15 giây sau khi xả) để đánh giá vận tốc tăng dòng chảy.

- + Công thức tính FMD:

$$\text{FMD} = (\text{D2} - \text{D1}) / \text{D1} * 100 (\%)$$

Đo FMD là phương pháp không xâm nhập, khá đơn giản, và có thể thực hiện trên một số lượng lớn đối tượng. Điều này rất thuận lợi cho các nghiên cứu có cỡ mẫu lớn nhằm đánh giá hiệu quả của các can thiệp lên chức năng nội mạc. Độ chính xác của kỹ thuật phụ thuộc vào kỹ năng của người làm siêu âm và chất lượng của máy siêu âm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sẽ làm theo phương pháp này.

- Các biện pháp khắc phục nhằm làm tăng độ chính xác của kỹ thuật đo FMD động mạch cánh tay:

+ Các yếu tố như nhiệt độ môi trường, thức ăn, thuốc và các kích thích giao cảm có thể ảnh hưởng đến kết quả đo, do đó đối tượng tham gia cần được nhịn ăn ít nhất 8 - 12 tiếng trước khi tiến hành đo, phòng siêu âm cần yên tĩnh, có điều hoà nhiệt độ duy trì từ 22 - 24°C. Các đối tượng tham gia hiện không dùng các thuốc có đặc tính giãn mạch trong thời gian dài ít nhất bằng 4 lần thời gian bán thải của thuốc đó. Đối tượng tham gia cần được ngồi yên tĩnh nghỉ ngơi ít nhất 30 phút, không đi lại vận động nhiều, không sử dụng các chất có thể ảnh hưởng đến FMD động mạch cánh tay như caffeine, thức ăn nhiều chất béo, vitamin C, hoặc không hút thuốc lá trước khi đo FMD động mạch cánh tay ít nhất 4 - 6 giờ. Không tiến hành ở phụ nữ đang trong giai đoạn kinh nguyệt.

+ Hệ thống máy siêu âm hiện đại Siemen Acuson X 500 do Cộng hoà liên bang Đức sản xuất, đầu dò Linear 12 MHz, với phần mềm mạch máu cài sẵn, hình ảnh 2D, màu và phổ Doppler. Kỹ thuật đo FMD động mạch cánh tay được thực hiện bởi 2 bác sỹ siêu âm của Bệnh viện Bạch mai có trình độ chuyên môn. Mỗi đối tượng sẽ được đo FMD 2 lần cách nhau 10 phút bởi 2 bác sỹ siêu âm và có đối chiếu kết quả với nhau, độ sai lệch giữa 2 lần đo cho phép $< 0,1\text{mm}$. Điều này giúp hạn chế được yếu tố chủ quan liên quan đến kỹ năng của bác sỹ siêu âm.

+ Đường kính động mạch cánh tay được đo trên mặt cắt dọc động mạch chuẩn, là mặt cắt nhìn thấy rõ nhất đường ranh giới nội mạc - lòng mạch ở cả phía gần và phía xa đầu dò, và đây cũng là mặt cắt mà đường kính động mạch cánh tay đo được có giá trị lớn nhất. Sau khi xác định được mặt cắt dọc chuẩn thì hình ảnh động mạch cánh tay được phóng to cực đại, nhờ đó các thông số đo được đạt độ chính xác cao hơn, cũng vì thế đường kính đo được từ hình ảnh này phản ánh đúng đường kính thực của động mạch. Kỹ thuật này giúp lấy được thông số thực của đường kính động mạch, hạn chế được yếu tố chủ quan liên quan đến kỹ năng của bác sỹ siêu âm.

+ Bên cạnh việc đặt các dấu mốc cân cơ để xác định vị trí đo đường kính động mạch cánh tay thì đầu dò siêu âm được đặt cố định bằng dụng cụ để hạn chế xê dịch làm ảnh hưởng đến quá trình đo. Kỹ thuật này cũng giúp hạn chế được yếu tố chủ quan liên quan đến kỹ năng của bác sỹ siêu âm.

+ Đường kính động mạch cánh tay sẽ được đo ở 3 điểm trên 1 đoạn liên tục gần nhau thay vì chỉ đo ở 1 điểm, sau đó lấy giá trị trung bình cộng. Điều này giúp hạn chế được các sai số liên quan đến kỹ thuật và làm tăng độ chính xác của kết quả thu được.

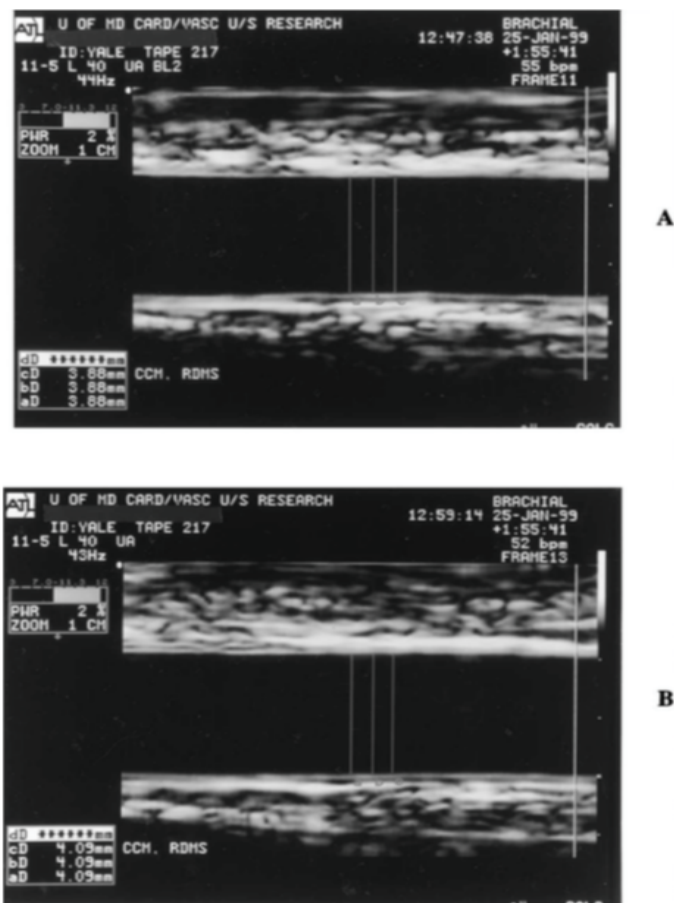


Figure 3. Ultrasound image of the brachial artery at (A) baseline and (B) 1 min after hyperemic stimulus.

Sơ đồ 1.1. Đo FMD bằng siêu âm doppler động mạch cánh tay

(Nguồn: Corretti, M.C., Anderson, T.J., Benjamin, E. J., et al (2002).

Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. Journal of the American College of Cardiology [41])

1.2.3.2. Kỹ thuật tưới máu cẳng tay (*Forearm perfusion technique*):

Đây là kỹ thuật đánh giá chức năng nội mạc của vi tuần hoàn. Kỹ thuật này dựa vào nguyên lý gây tắc dòng chảy tĩnh mạch, được tạo ra bằng cách bơm một băng huyết áp đặt ở phần trên cẳng tay khảo sát với áp lực dưới tâm trương để đảm bảo dòng chảy động mạch không bị ảnh hưởng. Sau đó truyền các thuốc gây giãn mạch (qua một catheter ở động mạch cánh tay) làm gia tăng thể tích đoạn chi dưới chỗ làm tắc tĩnh mạch. Thể tích chi gia tăng tỉ lệ với tốc độ dòng chảy động mạch. Hệ thống cảm biến thể tích quấn quanh cẳng tay ghi nhận những thay đổi về thể tích của đoạn chi và được biểu diễn bằng thể tích đồ [39].

Kỹ thuật này có khả năng chuyển giao cao, cho phép chứng minh tác dụng của các chất đối kháng, có thể so sánh đáp ứng giữa các nhóm đối tượng khác nhau. Tuy nhiên, đây là phương pháp xâm nhập nên không thích hợp cho những nghiên cứu có cỡ mẫu lớn hoặc những nghiên cứu can thiệp có đo lặp lại nhiều lần. Hơn nữa, kỹ thuật này chủ yếu đánh giá sức trở kháng của vi mạch, chứ không phải ở ống mạch máu.

1.2.3.3. Phân tích sóng mạch (*PWA: pulse wave analysis*)

Đây là một kỹ thuật không xâm nhập, dựa vào phân tích dạng sóng của động mạch để khảo sát chức năng nội mạc. Một bộ dụng cụ được đặt vào phía dưới động mạch nghiên cứu (động mạch quay, cánh tay, và chày) để làm dẹt tối thiểu thành động mạch, giúp ghi nhận chính xác dạng sóng áp lực (pressure waveform) thông qua sự thay đổi điện trở của các tinh thể áp điện trong tonometer. Đánh giá kết quả chỉ số gia tăng (Aix: augmentation index) (tỉ số giữa áp lực mạch ở đỉnh tâm thu thứ hai và áp lực mạch ở đỉnh tâm thu thứ nhất) [42].

1.2.3.4. Đo biên độ mạch (*PAT: pulse amplitude tonometry*)

Đánh giá chức năng nội mạc bằng phương pháp PAT bao gồm đo biên độ mạch ở ngón tay lúc nghỉ và sau khi tạo ra phản ứng tăng dòng chảy. Thiết

bị EndoPAT (của hãng Itamar Medical, Caesarea, Israel) được cơ quan sử dụng thuốc liên bang Mỹ (FDA) công nhận. Thiết bị gồm bộ phận đo thể tích ở ngón tay mỗi khi mạch đập. Que bọc ngón tay có một hộp vỏ ngoài cứng chứa buồng bơm hơi. Thay đổi thể tích ở đầu ngón tay được ghi số hoá như biên độ mạch và có thể biểu diễn theo thời gian.

Thử nghiệm PAT kỹ thuật số gồm 3 pha: pha cơ bản, pha làm tắc và pha tăng dòng chảy. Mỗi đầu PAT được bọc vào một ngón tay trên mỗi bàn tay và nối với hệ thống vi tính để bơm hơi lên mức 10mmHg dưới huyết áp tâm trương hoặc ở mức 70mmHg (giá trị nào thấp hơn thì được chọn).

Phản ứng tăng dòng chảy được tạo ra bằng cách làm tắc dòng chảy với một máy huyết áp. Kết quả PAT được tính dựa vào chỉ số tăng dòng chảy phản ứng (RHI: reactive hyperemia index) là tỉ số giữa thể tích mạch số hoá trong thời gian gây tăng dòng chảy và lúc nghỉ. Chỉ số tăng dòng chảy phản ứng thấp là yếu tố dự báo các biến cố tim mạch. Phương pháp PAT cho kết quả đáng tin cậy và có thể thực hiện trên một số lượng lớn đối tượng tham gia nghiên cứu. Phương pháp này có thể lặp lại. Tuy nhiên kết quả không phản ánh trực tiếp chức năng nội mạc ở ống động mạch [43].

1.2.3.5. Chụp cộng hưởng từ động mạch đùi đối quang (PCMRI: phase contrast magnetic resonance imaging)

Phương pháp này cũng dùng kích thích tăng dòng chảy bằng cách làm tắc phần xa của động mạch đùi trong 5 phút. Thay vì đo đường kính động mạch bằng siêu âm, người ta dùng máy cộng hưởng từ (1,5 Tesla) để chụp động mạch đùi trước và sau kích thích. Phương pháp này quá đắt và khó có thể thực hiện trên một mẫu nghiên cứu lớn.

Tóm lại, nhờ những hiểu biết sâu sắc về sinh học của nội mạc, các thử nghiệm lâm sàng đánh giá chức năng của nội mạc ngày càng phát triển. Một thử nghiệm lý tưởng phải an toàn, không xâm nhập, có thể lặp lại, rẻ tiền, có thể chuyển giao và được chuẩn hoá giữa các đơn vị nghiên cứu. Kết quả phải phản

ánh được sinh động học của nội mạc trong suốt tiến trình vỡ xơ động mạch; phải xác định được các tiến triển bệnh dưới lâm sàng, cũng như cung cấp được những thông tin tiên lượng đối với các yếu tố nguy cơ ở giai đoạn lâm sàng sau đó. Chưa một thử nghiệm nào hiện nay thoả mãn đầy đủ các yêu cầu này.

Bảng 1.1: So sánh các phương pháp đánh giá chức năng nội mạc [44]

Kỹ thuật	Tính xâm nhập	Khả năng lặp lại	Khả năng sao chép của kỹ thuật	Phản ánh sinh học	Khả năng dự báo hậu quả lâm sàng
Twist máu cẳng tay	Có	+/-	+/-	+	+
Siêu âm đo FMD động mạch cánh tay	Không	+	+/-	+	+
PWA	Không	+	+/-	+	-
PAT	Không	+	+/-	+	-

Chú thích:

(+): Có bằng chứng hỗ trợ trong y văn

(-): Bằng chứng chưa đầy đủ

- Khả năng sao chép: là khả năng chuyển giao kỹ thuật cho các nơi khác với một nhóm thực hiện khác. Khả năng sao chép của PWA và PAT ít đòi hỏi kỹ năng hơn FMD

- Khả năng dự báo hậu quả tim mạch chung của PWA và PAT chưa được báo cáo

- FMD hiện nay được chuẩn hoá để đánh giá không xâm nhập chức năng nội mạc của ống mạch máu vì đã được thực nghiệm lâm sàng, chính thức được công nhận, có gắn kết xác thực với sinh học, và liên quan với các biến cố tim mạch.

Tóm lại, các phương pháp đã thảo luận trên, đo FMD động mạch cánh tay bằng siêu âm với đầu dò cao tần được đánh giá là phương pháp không xâm nhập, an toàn, không quá đắt, và có thể thực hiện trên một số đối tượng tham gia nghiên cứu lớn. FMD động mạch cánh tay đã được chứng minh có liên quan tới rối loạn chức năng nội mạc mạch vành và là yếu tố dự báo các biến cố tim mạch do vữa xơ động mạch trong tương lai [45]. Nhiều nghiên cứu đang tiến hành trên các đối tượng khác nhau, trong đó có nghiên cứu Framingham Heart Study và nghiên cứu Cardiovascular Health Study cũng hứa hẹn chứng minh vai trò của đánh giá rối loạn chức năng nội mạc động mạch cánh tay thông qua đo FMD động mạch cánh tay giúp xác định những đối tượng có nguy cơ xuất hiện bệnh lý mạch vành, bệnh lý mạch não và/hoặc bệnh lý mạch máu ngoại biên. Và đây là một phương pháp đặc biệt thích hợp trong nghiên cứu đánh giá tổn thương giai đoạn sớm của VXĐM ở đối tượng trẻ tuổi, do đó giúp phòng ngừa sớm các biến cố trong tương lai một cách tối ưu. Đo FMD động mạch cánh tay còn giúp đánh giá hiệu quả của các biện pháp can thiệp lên chức năng nội mạc. Như vậy, ngoài vai trò là yếu tố dự báo, FMD còn là yếu tố để theo dõi điều trị và tiên lượng bệnh [46].

1.3. Mỗi liên quan giữa stress oxy hoá với tăng glucose máu

1.3.1. Khái niệm stress oxy hoá

Stress oxy hoá được định nghĩa là sự mất cân bằng giữa quá trình sản sinh các gốc tự do và các chất chuyển hoá phản ứng - được gọi là chất gây oxy hoá, với quá trình đào thải các chất này thông qua các cơ chế bảo vệ - được gọi là hàng rào chống oxy hoá, lúc này sự tạo thành các gốc tự do và các chất trung gian hoạt động vượt quá khả năng trung hoà và đào thải của cơ thể. Sự gia tăng các gốc tự do gây tổn thương DNA và các phân tử sinh học khác, dẫn đến rối loạn chức năng tế bào và hậu quả là bệnh tật phát sinh [47].

Gốc tự do là những nguyên tử, những nhóm nguyên tử hay phân tử mà lớp điện tử ngoài cùng của chúng có chứa điện tử không cặp đôi. Vì chứa điện

tử không cặp đôi nên gốc tự do bất ổn định về mặt năng lượng và cả về mặt động học. Gốc tự do có khuynh hướng mất điện tử để trở thành gốc khử hoặc nhận điện tử để trở thành gốc oxy hoá. Gốc tự do không ghép cặp nên chúng đến gần các phân tử khác dễ dàng hơn và ngay lập tức gây ra phản ứng dây chuyền tạo gốc tự do mới. Trong sinh học, các gốc tự do chủ yếu là các dạng oxy hoạt động được hình thành trong quá trình tạo nước của chuỗi hô hấp tế bào, trong quá trình peroxy hoá lipid của các axit béo chưa bão hoà có nhiều liên kết đôi mà Fe và các hợp chất của Fe cũng có vai trò quan trọng trong quá trình này. Quá trình sản sinh các gốc tự do là quá trình chuyển hoá bình thường của cơ thể. Nếu stress oxy hoá chỉ ở mức độ nhẹ, các phân tử sinh học bị tổn thương có thể sửa chữa hoặc thay thế. Ở các mức độ nặng nề hơn, stress oxy hoá có thể gây ra tổn thương hoặc chết tế bào [48].

1.3.2. Mối liên quan giữa stress oxy hoá với các biến chứng mạch máu do đái tháo đường

Cho đến năm 2009, đã có hơn 5000 bài báo đề cập đến mối liên quan giữa tăng glucose máu hay ĐTĐ và sự tăng tạo các gốc tự do cũng như sự tổn thương hệ thống chống oxy hoá trong cơ thể. Hiểu biết rõ mối liên quan giữa tăng glucose máu với sự hình thành các gốc tự do mang lại nhiều lợi ích trên lâm sàng: 1) Giúp hiểu thêm cơ chế bệnh sinh của cả ĐTĐ typ 1 và typ 2, đồng thời hiểu được vai trò của các chất chống oxy hoá trong phòng ngừa khởi phát ĐTĐ ở những người có nguy cơ cao; 2) Giúp lựa chọn những xét nghiệm phù hợp để đánh giá tình trạng bệnh ĐTĐ và phương pháp điều trị tương ứng; 3) Giúp lựa chọn các biện pháp can thiệp chống oxy hoá trong phác đồ điều trị ĐTĐ với mục đích ngăn ngừa các biến chứng mạn tính.

Trong đời sống của tế bào bình thường, oxy là nhiên liệu chủ yếu cần thiết cho sự sống của tế bào, đồng thời lại là nguồn gốc chính sản sinh ra các gốc tự do và các phân tử oxy hoạt động. Các phân tử oxy hoạt động là những gốc tự do, những ion hoạt động có chứa nguyên tử oxy hoặc những phân tử có

chứa nguyên tử oxy, có khả năng sinh ra gốc tự do hoặc được hoạt hoá bởi các gốc tự do. Có nhiều gốc tự do và phân tử oxy hoạt động quan trọng trong sinh học, tuy nhiên gốc tự do đóng vai trò quan trọng ở những đối tượng có tăng glucose máu cũng như các biến chứng mạch máu liên quan đến tăng glucose máu là superoxide ($\cdot\text{O}_2^-$), nitric oxide ($\cdot\text{NO}$) và peroxynitrite (ONOO^-) [49] [50]. Chính vì vậy, sau đây chúng tôi xin phép chỉ đề cập đến các gốc tự do và phân tử oxy hoạt động này. Vậy cơ chế sản sinh ra các gốc tự do này ở những đối tượng có tăng glucose máu như thế nào?

- Cơ chế sản sinh các gốc tự do và phân tử oxy hoạt động ở các đối tượng tăng glucose máu:

+ NADPH oxidase:

Họ các enzyme NADPH oxidases là nguồn gốc chính sản sinh ra superoxide ($\cdot\text{O}_2^-$) ở mạch máu. Một số các dạng của họ enzyme này có mặt ở tế bào nội mạc và tế bào cơ trơn thành mạch được kích thích bởi các yếu tố bệnh lý như angiotensin II, endothelin -1, tăng cholesterol máu, tăng lực đè ép lên thành động mạch, các axit béo tự do không bão hoà, tăng glucose máu và các yếu tố tăng trưởng. Ở người, hoạt tính NADPH oxidase có tương quan ngược với chức năng nội mạc mạch máu thậm chí sau khi tính đến cả các yếu tố nguy cơ VXĐM chính như ĐTĐ, tăng cholesterol máu [51].

+ Chuỗi vận chuyển điện tử của ti thể:

Ở các mô và cơ quan, chuỗi vận chuyển điện tử của ti thể được điều hoà bởi phức hợp enzyme Cytochrome và là nguồn quan trọng tổng hợp nên gốc superoxide ($\cdot\text{O}_2^-$). Khi nồng độ glucose và axit béo tự do trong huyết tương tăng lên ở các đối tượng ĐTĐ sẽ thúc đẩy sự vận chuyển điện tử của ti thể ở các tế bào. Đây là cơ chế quan trọng gây phá huỷ tế bào ở các đối tượng ĐTĐ. Các tế bào nội mạc bị phơi nhiễm với các chất gây oxy hoá ngoại sinh sẽ dẫn đến phá huỷ ti thể và càng thúc đẩy sản sinh superoxide ($\cdot\text{O}_2^-$), từ đó gây stress oxy hoá.

+ Enzyme nitric oxide synthase:

Nitric oxide ($\cdot\text{NO}$) được tạo ra bởi enzyme nitric oxide synthase (NOS), trong đó có 3 dạng: nNOS hay NOS-I có mặt ở các nơ ron thần kinh, iNOS hoặc NOS-II có mặt ở các tế bào cơ trơn thành mạch, tế bào gan, đại thực bào và mô thần kinh-nội tiết và eNOS hoặc NOS-III có mặt ở các tế bào nội mạc mạch máu. NOS xúc tác quá trình oxy hoá gốc guanidine nitrogen của L-arginine khi có mặt oxy và NADPH tạo thành L-citruline và $\cdot\text{NO}$. Sau khi được tạo thành, $\cdot\text{NO}$ có thể khuếch tán tự do qua màng tế bào hoặc tác động lên các tế bào đích khác nhau. $\cdot\text{NO}$ cũng tham gia làm trung gian cho một số phản ứng sinh lý như giãn mạch, hoạt hoá đại thực bào, biểu lộ gen và chết tế bào theo chương trình. Thông thường, $\cdot\text{NO}$ được coi là một phân tử hoạt mạch. Tuy nhiên, nó còn có vai trò là protein nitrosylate tại nhóm thiol và sinh tổng hợp gốc ni-tơ tự do như peroxynitrite (ONOO^-) do $\cdot\text{NO}$ tương tác với $\cdot\text{O}_2$ dễ dàng. Do đó, lượng $\cdot\text{O}_2$ nhiều hay ít sẽ quyết định liệu $\cdot\text{NO}$ sẽ đóng vai trò có lợi hay có hại. Tuy nhiên, nếu eNOS thiếu một trong các chất đồng xúc tác thì có thể chuyển thành dạng không kết đôi và lúc đó thay vì tổng hợp nên $\cdot\text{NO}$ thì sẽ tổng hợp nên $\cdot\text{O}_2^-$ [51], [52].

+ Xanthine oxidase:

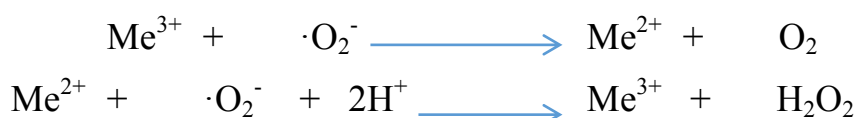
Xanthine oxidase cũng là một nguồn sản sinh ra $\cdot\text{O}_2^-$ ở các tế bào động vật có vú. Xanthine oxidase là nguồn quan trọng sản sinh ra các chất gây oxy hoá trong nhiều bệnh cảnh như THA, VXĐM, thiếu máu cục bộ và suy tim. Nồng độ xanthine oxidase ở nội mạc mạch tăng lên ở các đối tượng suy tim và có bệnh mạch vành và cũng có tương quan với mức độ tổn thương giãn mạch phụ thuộc nội mạc [51], [52].

- *Hàng rào chống oxy hoá:*

Vì một lượng nhỏ oxy được sử dụng trong quá trình chuyển hoá ái khí sẽ được chuyển thành gốc superoxide ($\cdot\text{O}_2^-$), sau đó hoặc là bị đào thải hoặc là được chuyển thành các phân tử ít hoạt tính hơn. Các enzyme chính tham gia

vào quá trình đào thải các gốc tự do này là superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) và catalase (CAT). Khi các gốc tự do được sản sinh quá nhiều mà các enzyme này không đủ để đào thải sẽ dẫn đến stress oxy hoá.

Superoxide dismutase (SOD) là enzyme đầu tiên và quan trọng nhất trong hàng rào chống oxy hoá. Enzyme này có mặt hầu như ở tất cả các tế bào của cơ thể và nó có thể chuyển gốc superoxide ($\cdot\text{O}_2^-$) thành hydrogen peroxide (H_2O_2). SOD có hoạt tính càng cao thì nồng độ gốc superoxide ($\cdot\text{O}_2^-$) càng giảm [48]. Cơ chế phản ứng của SOD: SOD là metalloenzyme chống oxy hoá hữu hiệu trong tế bào, xúc tác phản ứng dị ly oxy hoá khử, phân huỷ gốc superoxide. Quá trình trao đổi điện tử thực chất xảy ra tại trung tâm hoạt động ion kim loại (Me) theo cơ chế phản ứng oxy hoá khử vòng, gồm 2 bước:



Quá trình này tiếp tục lặp đi lặp lại tạo nên một chu trình phản ứng khép kín. Chu kỳ bán huỷ của SOD từ vài phút đến vài giờ, nó phụ thuộc vào nhóm SOD khác nhau. Trong cơ thể người, có 3 dạng SOD khác nhau là Cu/Zn-SOD ở bào tương, Mn-SOD ở ti thể và EC-SOD ở dịch ngoại tế bào.

Glutathion peroxidase (GPx, GSH-Px) là enzyme xúc tác phản ứng loại bỏ các peroxide hữu cơ và vô cơ:



Trong đó: GSH - glutathion dạng khử

GSSG - glutathion dạng oxy hoá

ROOH - peroxide

(R có thể là phần gốc hữu cơ; hoặc là H trong H_2O_2)

Glutathion peroxidase có mặt chủ yếu ở ti thể và bào tương. Hoạt tính của enzyme này ở dịch ngoại bào rất thấp. Đây là một enzyme đòi hỏi selenocystein ở bốn vị trí xúc tác của nó. Ở động vật có vú, có 5 loại GPx

khác nhau gồm GPx 1 có ở ti thể và bào tương, GPx 2 và GPx 3 có rất ít ở mô, ngoại trừ đường tiêu hoá và thận. GPx 4 ở bào tương và màng tế bào. GPx 5 có ở bào tinh hoàn chuột

Catalase (CAT) là một chất chống oxy hoá vì nó xúc tác phản ứng phân huỷ hydrogen peroxide



Catalase không phân huỷ được peroxide hữu cơ và cả hydrogen peroxide ở nồng độ thấp, vì enzyme này chỉ được hoạt hoá khi H_2O_2 có nồng độ cao (lớn hơn 10^{-8}mmol/l).

Bên cạnh đó còn có các chất chống oxy hoá khác không có bản chất enzyme, đóng vai trò tái tổng hợp glutathione disulfide (GSSG) thành glutathion (GSH), gồm các vitamin như A, C, E và axit alpha-lipoic [53].

1.4. Vai trò của enzyme SOD và GPx với độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở đối tượng tăng glucose máu

Stress oxy hoá là nguyên nhân quan trọng chính dẫn đến rối loạn chức năng nội mạc mạch máu trong xơ vữa động mạch. Để hiểu rõ về vai trò của stress oxy hoá trong rối loạn FMD động mạch cánh tay ở đối tượng tăng glucose máu, trước tiên phải nhắc đến vai trò của nitric oxide (NO). Như chúng ta đã biết, tế bào nội mạc mạch máu sản xuất ra nhiều chất trung gian hoá học có tác dụng giãn mạch hoặc co mạch và vai trò của nội mạc mạch máu là duy trì sự cân bằng giữa các tác nhân gây giãn mạch và co mạch, từ đó giúp điều hoà trương lực mạch máu. Năm 1980, Furchgott và Zawadzki chứng minh rằng sự giãn các tế bào cơ trơn mạch máu khi đáp ứng với acetylcholine phụ thuộc vào sự toàn vẹn về giải phẫu của nội mạc mạch máu. Họ đặt tên yếu tố chịu trách nhiệm cho việc này là yếu tố giãn mạch nguồn gốc từ nội mạc mạch máu (EDRF: endothelium-derived relaxing factor). Bảy năm sau đó, EDRF được xác định là chất khí gốc tự do nitric oxide (NO). Những nghiên cứu về sau cho thấy nội mạc mạch máu sản xuất ra một số chất

gây giãn mạch và co mạch, giúp điều hoà trương lực mạch máu, tái sử dụng và hoạt hoá của các tế bào viêm, và điều hoà đông máu. Trong số đó, chất trung gian hoá học quan trọng nhất chính là •NO, được bài tiết từ nội mạc mạch máu nhằm đáp ứng với các kích thích hoá học và thể dịch, và có thể ảnh hưởng sâu sắc đến cả chức năng lẫn cấu trúc của lớp cơ trơn mạch máu bên dưới. •NO là một yếu tố giãn mạch chính. Cả hai loại enzyme nitric oxide synthase (NOS) típ II (có mặt ở cơ trơn của mạch máu, tế bào gan, đại thực bào và mô thần kinh nội tiết) và NOS típ III (có mặt ở tế bào nội mạc mạch máu) đều xúc tác cho phản ứng chuyển L-arginine thành •NO. Chính vì •NO đóng vai trò quan trọng như vậy, nên mặc dù cơ chế bệnh sinh của rối loạn chức năng nội mạc mạch máu khá nhiều nhưng sự giảm hoạt tính của •NO có nguồn gốc nội mạc mạch máu lại được nghiên cứu nhiều nhất. Sự giảm hoạt tính •NO ở thành mạch gây rối loạn giãn mạch phụ thuộc nội mạc mạch máu và giảm các hiệu ứng có lợi khác của •NO như ức chế kết dính tiểu cầu và bạch cầu, chống tăng sinh.

Như đã đề cập ở trên, đánh giá rối loạn chức năng nội mạc mạch máu trên lâm sàng bằng cách đo FMD động mạch cánh tay đã được công nhận và áp dụng rộng rãi. FMD động mạch cánh tay đã được chứng minh có liên quan tới rối loạn chức năng nội mạc mạch vành và là yếu tố dự báo các biến cố tim mạch do vữa xơ động mạch trong tương lai. FMD là một kỹ thuật được thực hiện dựa trên nguyên lý về tính giãn mạch phụ thuộc nội mạc mạch máu. FMD phản ánh tình trạng giãn của lòng động mạch khi có hiện tượng tăng dòng chảy hay sự gia tăng lực đè lên nội mạc (shear stress). Khi có sự gia tăng tốc độ dòng máu chảy trong lòng động mạch, thì mạch máu sẽ giãn ra. Đáp ứng sinh lý này được phát hiện ra đầu tiên bởi Schretzenmayer. Do đó, khi có giảm FMD sẽ phản ánh tình trạng rối loạn chức năng nội mạc mạch máu. Lực đè lên nội mạc (shear stress) được quyết định chủ yếu bởi tốc độ dòng máu chảy trong lòng mạch. Nội mạc mạch đóng vai trò như một bộ phận

cảm biến cơ học, nó cảm nhận những thay đổi của lực đè lên nội mạc và sau đó giải phóng ra các yếu tố gây giãn mạch. Các yếu tố dẫn truyền của nội mạc chịu trách nhiệm cảm nhận các kích thích cơ học để chuyển thành phản xạ giải phóng các yếu tố giãn mạch. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu thực nghiệm đã chứng minh FMD động mạch cánh tay phụ thuộc chủ yếu vào yếu tố $\bullet\text{NO}$ có nguồn gốc từ nội mạc mạch máu, do khi có lực đè ép lên thành mạch trong nghiệm pháp gây tăng dòng chảy sẽ gây hoạt hoá eNOS bằng cách phosphoryl hoá enzyme này. eNOS xúc tác phản ứng chuyển L-arginine thành N-hydroxy-L-arginine và sau đó thành NO và L-citrulline. NO được tạo thành sẽ khuếch tán vào lớp cơ trơn ở thành mạch, hoạt hoá guanylate cyclase, gây tăng cường giãn cơ trơn thành mạch qua trung gian guanosine 3',5'-monophosphat vòng (GMP) bằng cách hoạt hoá protein kinase G phụ thuộc cGMP (PKG) và tiếp theo gây phosphoryl hoá protein của kênh kali, giảm nồng độ canxi trong bào tương và khử photpho của chuỗi nhẹ myosin, kết quả là làm giãn mạch phụ thuộc dòng chảy. Màng tế bào nội mạc mạch máu chứa một số kênh ion đặc biệt ví dụ kênh kali hoạt hoá canxi, khi có lực đè ép lên nội mạc thì các kênh này sẽ tự động mở ra. Hiện tượng mở kênh kali sẽ gây tình trạng phân cực trong tế bào nội mạc mạch, làm canxi đi vào trong tế bào. Các nghiên cứu chứng minh rằng, chính lực đè ép lên nội mạc sẽ gây phosphoryl hoá gốc serine của enzyme eNOS, từ đó làm tăng độ nhạy cảm của eNOS với nồng độ canxi trong tế bào gây hoạt hoá eNOS, do đó làm tăng tạo NO chịu trách nhiệm về sự giãn mạch qua trung gian dòng chảy (FMD). Chính vì vậy, những biến đổi về hoạt tính của $\bullet\text{NO}$ sẽ kéo theo thay đổi FMD.

Sự giảm hoạt tính $\bullet\text{NO}$ được chứng minh do ba nguyên nhân sau: 1) giảm biểu lộ eNOS hay NOS típ III; 2) thiếu hụt cơ chất cho eNOS là L-arginine hoặc chất xúc tác BH_4 ; và 3) tăng cường bất hoạt NO dưới tác dụng của anion superoxide ($\cdot\text{O}_2^-$). Trong đó căn nguyên thứ 3 ngày nay đã được công nhận là cơ chế quan trọng nhất [50]. Cả superoxide ($\cdot\text{O}_2^-$) và NO đều là

các gốc tự do, khi tiếp xúc với nhau chúng sẽ dễ dàng tương tác với nhau với tốc độ ước tính khoảng $6,7 \times 10^9 \text{ M}^{-1/\text{s}^{-1}}$. Tốc độ này xấp xỉ nhanh gấp ba lần tốc độ tương tác giữa superoxide với superoxide dismutase (SOD). Chính vì vậy, khi cùng có mặt NO và SOD, thì superoxide sẽ ưu tiên tương tác với NO hơn, tùy thuộc vào nồng độ NO và SOD khi đó. Phản ứng tương tác giữa $\cdot\text{O}_2^-$ với $\cdot\text{NO}$ sinh ra ONOO^- , từ đó gây một loạt hậu quả nghiêm trọng sau: 1) ONOO^- làm thay đổi chức năng của các phân tử bằng cách nitrate hoá các protein và gây peroxy hoá lipid gây chết tế bào nội mạc mạch máu; 2) làm giảm hoạt tính của $\cdot\text{NO}$, mất hiệu quả giãn mạch và chống tăng sinh của $\cdot\text{NO}$. Ngoài ra, ONOO^- còn được cho là gây oxy hoá tetrahydrobiopterin (BH_4), một đồng xúc tác quan trọng của enzyme NOS, làm enzyme eNOS chuyển từ dạng có kết đôi (xúc tác tổng hợp $\cdot\text{NO}$) thành dạng không kết đôi (xúc tác tổng hợp $\cdot\text{O}_2^-$) làm giảm $\cdot\text{NO}$ và tăng $\cdot\text{O}_2^-$ [52], [54], [55], [56], [57].

Ở đối tượng tăng glucose máu, có sự tăng tạo gốc superoxide ở nội mạc mạch máu do các nguyên nhân sau: 1) Tăng glucose máu gây hoạt hoá protein kinase C, từ đó làm tăng cường hoạt tính của enzyme nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP) oxidase, là enzyme đóng vai trò quan trọng trong tổng hợp gốc superoxide ở nội mạc mạch máu. Ngoài ra, khi glucose máu tăng cao kích thích quá trình sản sinh các sản phẩm tận của quá trình phân giải glucose (AGE), những chất này có khả năng làm tăng hoạt tính của enzyme NADP oxidase, từ đó gây tăng tạo gốc superoxide ở nội mạc mạch máu và tăng giải phóng các yếu tố tăng đông. 2) Ở những đối tượng tăng glucose máu, lớp nội mạc đóng vai trò như một mạng lưới tổng hợp gốc superoxide hơn là đào thải dưới tác dụng của NO. 3) Do rối loạn chức năng của eNOS qua trung gian của chất xúc tác BH_4 . 4) Vai trò trung gian của PKC. Do đó, gốc superoxide được tạo ra nhiều hơn ở nội mạc mạch máu khi có tình trạng tăng glucose máu sẽ tương tác với nitric oxide và gây bất hoạt nitric

oxide, dẫn đến rối loạn chức năng nội mạc mạch máu hay giảm FMD ở đối tượng này [51].

Superoxide dismutase (SOD) là enzyme đầu tiên và quan trọng nhất trong hàng rào chống oxy hoá. Enzyme này có mặt hầu như ở tất cả các tế bào của cơ thể và nó có thể chuyển anion superoxide ($\cdot\text{O}_2^-$) thành hydrogen peroxide (H_2O_2). SOD có hoạt tính càng cao thì nồng độ anion superoxide ($\cdot\text{O}_2^-$) càng giảm nên SOD có vai trò quan trọng nhất trong bảo tồn hoạt tính của $\cdot\text{NO}$.

Nếu hydrogen peroxide được tạo thành và tích lũy quá nhiều (ở nồng độ $> 50\mu\text{M}$) sẽ gây tăng tạo ngược lại anion superoxide ($\cdot\text{O}_2^-$), do đó thúc đẩy phản ứng giữa superoxide ($\cdot\text{O}_2^-$) với $\cdot\text{NO}$, nên làm giảm $\cdot\text{NO}$. Bản thân hydrogen peroxide không gây bất hoạt $\cdot\text{NO}$, nhưng nó đóng vai trò trong cơ chế bù trừ để duy trì hoạt tính sinh học của $\cdot\text{NO}$ bằng cách gây tăng tạo $\cdot\text{NO}$ phụ thuộc vào liều, tăng biểu lộ enzyme eNOS và hoạt hoá enzyme này bằng cơ chế phosphoryl hoá eNOS, kích thích hoạt động của NAD(P)H oxidase, giảm nồng độ tetrahydrobiopterin - 1 chất xúc tác cho hoạt động của eNOS, thúc đẩy sự không kết đôi eNOS và hậu quả là làm giảm giãn mạch. Chính lúc này enzyme glutathione peroxidase (GPx) là cơ chế nội sinh đầu tiên có tác dụng loại bỏ hydrogen peroxide (H_2O_2) để khử thành nước (H_2O). Glutathione peroxidase (GPx) có thể khử hydrogen peroxide (H_2O_2) ở mọi nồng độ khác nhau. Do đó, khi hoạt tính enzyme GPx càng cao thì nồng độ H_2O_2 càng giảm, và nồng độ anion superoxide ($\cdot\text{O}_2^-$) càng giảm.

Do đó, theo tính chất bắc cầu khi hoạt tính enzyme SOD và GPx càng cao thì sự bất hoạt NO càng giảm, do đó hoạt tính NO càng gia tăng, kéo theo FMD tăng lên. Như vậy, giữa hoạt tính enzyme SOD, GPx và FMD có một mối liên quan vô cùng chặt chẽ. Điều này đã được chứng minh bằng rất nhiều nghiên cứu thực nghiệm như: Trong nghiên cứu của Tesfamariam và CS (1992), bằng việc phân lập động mạch thỏ bị tăng glucose máu, tác giả quan

sát thấy tình trạng giảm độ giãn mạch phụ thuộc nội mạc có thể được ngăn ngừa khi điều trị bằng SOD (enzyme đào thải gốc superoxide) hoặc CAT (enzyme đào thải hydrogen peroxide). Trong một nghiên cứu khác trên động mạch mạc treo của chuột bị gây ĐTD bằng streptozotocin, Diederich và CS cho thấy khi bổ sung thêm SOD hoặc 1,3-dimethyl-2-thiourea (hoạt chất đào thải gốc hydroxyl) có thể làm phục hồi hoàn toàn sự giãn mạch phụ thuộc nội mạc bị tổn thương về mức giãn mạch như ở chuột không bị ĐTD. Và trong nhiều nghiên cứu thực nghiệm khác nữa cũng ghi nhận sự phục hồi tình trạng giãn mạch phụ thuộc nội mạc bị tổn thương về mức bình thường sau khi điều trị bằng SOD [58], [59].

Nghiên cứu của Changdong Yan và CS (2005) đánh giá tình trạng giãn mạch qua trung gian dòng chảy ở động mạch mạc treo được cô lập từ chuột dị hợp tử MnSOD (+/-) và chuột hoang dã (đoạn động mạch được cô lập có đường kính 90 μ m), kết quả cho thấy độ giãn động mạch giảm đáng kể ở mạch máu của chuột dị hợp tử MnSOD (+/-) so với chuột hoang dã. Khi bổ sung Tempol hoặc tiron (là một hợp chất đào thải gốc superoxide) sẽ làm gia tăng giãn mạch phụ thuộc dòng chảy ở chuột dị hợp tử và nồng độ superoxide ở động mạch của chuột dị hợp tử MnSOD (+/-) tăng lên đáng kể. Ở chuột dị hợp tử MnSOD (+/-) protein eNOS nội mạc mạch giảm 41% và hoạt tính eNOS giảm 37%, nhưng sau khi bổ sung tiron, tình trạng này được phục hồi đáng kể. Tác giả đưa ra kết luận rằng có sự tăng nồng độ superoxide do giảm hoạt tính MnSOD, góp phần làm rối loạn chức năng giãn mạch của động mạch mạc treo của chuột dị hợp tử MnSOD (+/-) [60].

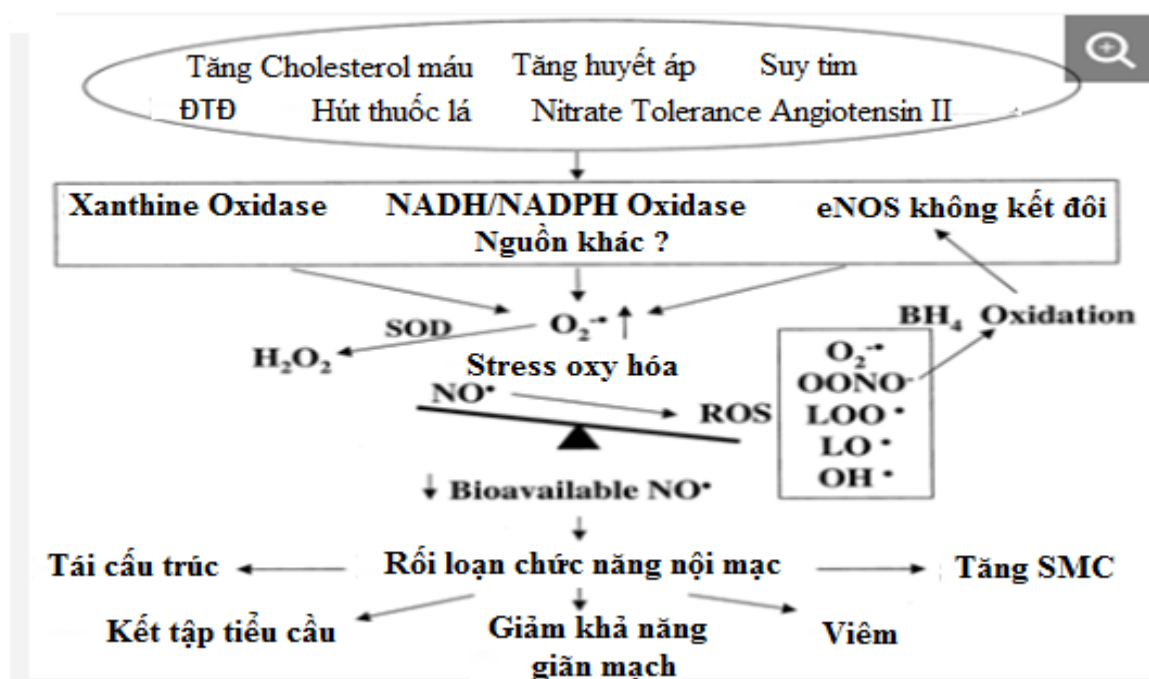
Nghiên cứu của Bert Suys và CS (2007) trên 72 đối tượng, trong đó có 35 đối tượng ĐTD typ 1 so với nhóm chứng cùng tuổi, giới, chiều cao, cân nặng, tác giả thấy có mối liên quan thuận giữa hoạt tính enzyme SOD với FMD động mạch cánh tay ở nhóm ĐTD. Nếu tính chung trong cả nhóm

ngiên cứu thì những đối tượng có hoạt tính enzyme SOD cao hơn ($> 955\text{U/g Hb}$) sẽ có FMD cao hơn ($p = 0,035$) [61].

Nghiên cứu của Yuksel Kaya và CS (2012) trên 44 đối tượng suy thận mạn chưa có tiền sử bệnh tim mạch trước đó, cùng với 55 người chứng có tuổi và giới tương đương nhóm bệnh. Kết quả cho thấy có mối tương quan thuận giữa FMD với hoạt tính SOD ($r = 0,538$; $p < 0,01$) và hoạt tính GPx ($r = 0,72$; $p < 0,01$) [62].

Xét nghiệm đánh giá hoạt tính của SOD được thực hiện dựa trên phương pháp của Mc Cord và Fridovich, còn đánh giá hoạt tính GPx được thực hiện dựa trên phương pháp của Paglia và Valentine. Cả hai xét nghiệm sử dụng hoá chất của hãng Randox.

Có thể tóm tắt mối liên quan giữa giảm FMD động mạch cánh tay và stress oxy hoá ở đối tượng tăng glucose máu theo sơ đồ sau:



Sơ đồ 1.2. Mối liên quan giữa FMD động mạch cánh tay và stress oxy hoá ở đối tượng tăng glucose máu

(Nguồn: Hua Cai, David G. Harrison (2000). *Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: The role of oxidant stress. Circulation Research*) [63]

1.5. Một số nghiên cứu tại Việt Nam và trên thế giới có liên quan

Bệnh ĐTD, và ngày nay là giai đoạn tiền ĐTD hiện đang được rất nhiều ngành quan tâm nghiên cứu về các mặt dịch tễ học, di truyền, bệnh lý phân tử, enzyme học, miễn dịch học.... với mục đích tìm hiểu các nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh cũng như các rối loạn để hạn chế sự phát triển bệnh và ngăn chặn các biến chứng.

Nghiên cứu của Lê Thị Thu (2008) nghiên cứu một số chỉ số đánh giá tình trạng stress oxy hoá và tác dụng chống oxy hoá của belaf ở đối tượng ĐTD typ 2. Kết quả cho thấy hoạt tính enzyme SOD ở nhóm đối tượng ĐTD typ 2 là $1169 \pm 164 \text{ U/gHb}$, hoạt tính enzyme GPx ở nhóm đối tượng ĐTD typ 2 là $58,2 \pm 14,4$ thấp hơn so với nhóm chứng ($p < 0,05$), hoạt tính enzyme GR ở nhóm đối tượng ĐTD typ 2 là $10,8 \pm 1,8 \text{ U/gHb}$, nồng độ GSH hồng cầu ở nhóm đối tượng ĐTD thấp hơn so với nhóm chứng ($p < 0,001$), nồng độ TAS huyết tương ở nhóm đối tượng ĐTD thấp hơn nhóm chứng ($p < 0,001$), nồng độ MDA hồng cầu ở nhóm ĐTD cao hơn so với nhóm chứng ($p < 0,001$). Sau 3 tháng điều trị bằng Belaf, thì ở nhóm được điều trị bổ sung Belaf, sự thay đổi hoạt tính các enzyme SOD, GPx, GR hồng cầu không có ý nghĩa thống kê, song nồng độ GSH hồng cầu, nồng độ TAS huyết thanh tăng rõ rệt với $p < 0,001$, nồng độ MDA hồng cầu cũng giảm có ý nghĩa với $p < 0,001$. Ở nhóm không được điều trị bổ sung Belaf thì sự khác biệt các chỉ số stress oxy trên trước và sau 3 tháng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) [64].

Phạm Trung Hà (2004) nghiên cứu hoạt tính enzyme SOD và GPx ở đối tượng ĐTD typ 2 cho thấy hoạt độ SOD và GPx ở nhóm đối tượng ĐTD ($1050 \pm 170,7 \text{ U/gHb}$ và $56 \pm 14,5 \text{ U/gHb}$) giảm có ý nghĩa ($p < 0,001$; $p < 0,05$) so với nhóm chứng ($1282 \pm 224,7 \text{ U/gHb}$ và $69 \pm 11,3 \text{ U/gHb}$), giảm dần theo mức độ biến chứng mạn tính của bệnh [65].

Nghiên cứu của Võ Bảo Dũng (2012) nghiên cứu sự liên quan giữa hs-CRP, đề kháng insulin với đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở đối tượng ĐTĐ typ 2. Nhóm nghiên cứu gồm 102 đối tượng ĐTĐ typ 2 mới phát hiện và 96 người khoẻ mạnh có cùng độ tuổi. Chức năng nội mạc được đánh giá bằng siêu âm đo giãn mạch qua trung gian dòng chảy (FMD) ở động mạch cánh tay. Kết quả là FMD động mạch cánh tay ở đối tượng ĐTĐ typ 2 thấp hơn so với nhóm chứng khoẻ mạnh ($6,04 \pm 4,27\%$ so với $9,93 \pm 5,37\%$; $p < 0,001$) [66].

Nghiên cứu của Nguyễn Hải Thuỷ trên 123 bệnh nhân có hội chứng chuyển hoá và 31 đối tượng chứng, cho thấy FMD của nhóm có hội chứng chuyển hoá thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng ($5,00 \pm 3,16\%$ & $11,89 \pm 3,86\%$) [67].

Nghiên cứu của Nguyễn Thu Hiền và cộng sự (2017) thực hiện trên 267 bệnh nhân ĐTĐ typ 2 phát hiện lần đầu có rối loạn lipid máu so với nhóm bệnh nhân ĐTĐ typ 2 không có rối loạn lipid máu và nhóm người không có ĐTĐ và không có rối loạn lipid máu, cho thấy FMD ở nhóm ĐTĐ typ 2 kèm rối loạn lipid máu giảm có ý nghĩa so với 2 nhóm còn lại ($7,17 \pm 2,32\%$; $9,08 \pm 2,75\%$; $9,98 \pm 2,94\%$) [68].

Nghiên cứu của Liu Y và cộng sự (2014) đánh giá rối loạn chức năng nội mạc mạch máu ở những người có rối loạn dung nạp glucose và người có dung nạp glucose bình thường. Nhóm nghiên cứu bao gồm 61 người có rối loạn dung nạp glucose, tuổi trung bình là $49,8 \pm 4,8$. Tất cả đối tượng tham gia nghiên cứu đều được đánh giá chức năng nội mạc mạch máu bằng cách đo giãn mạch ở động mạch cánh tay phụ thuộc nội mạc mạch (bằng các biện pháp gây xung huyết) và không phụ thuộc nội mạc mạch (bằng sử dụng 0,4mg nitroglycerine dưới lưỡi). Kết quả cho thấy có giảm giãn mạch phụ thuộc nội mạc mạch máu ở nhóm có rối loạn dung nạp glucose so với người có dung nạp glucose bình thường [69].

Nghiên cứu của Y.Su (2008) thực hiện trên 133 đối tượng gồm 45 người rối loạn dung nạp glucose, 44 người rối loạn glucose máu đói, 44 người ĐTĐ typ 2 và 46 người bình thường. Kết quả cho thấy những người mắc ĐTĐ typ 2 và tiền ĐTĐ có nồng độ MDA huyết tương cao hơn, hoạt tính SOD thấp hơn so với người bình thường ($p = 0,006$). Tác giả cũng thấy có mối liên quan thuận giữa hoạt tính enzyme SOD với FMD động mạch cánh tay ($p=0,039$). FMD động mạch cánh tay giảm đáng kể ở nhóm tiền ĐTĐ và nhóm ĐTĐ so với nhóm không RLCH glucose ($p=0,035$) [70].

Nghiên cứu của S.A. Moussa (2008) thực hiện trên 45 đối tượng ĐTĐ không phụ thuộc insulin, 30 đối tượng ĐTĐ phụ thuộc insulin và 20 người khoẻ mạnh với mục đích đánh giá tình trạng stress oxy hoá ở đối tượng ĐTĐ. Tình trạng stress oxy hoá được đánh giá thông qua các chỉ số Malondialdehyde huyết tương (MDA), glutathione khử ở hồng cầu (GSH), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) và glutathione reductase (GSH-Red). Kết quả cho thấy nhóm đối tượng ĐTĐ có tăng đáng kể nồng độ MDA so với nhóm chứng. Nhóm đối tượng ĐTĐ cũng có tăng đáng kể hoạt tính enzyme SOD và giảm đáng kể GSH so với nhóm chứng [71].

Nghiên cứu của Carmen Dominguez, PHD (1998) thực hiện trên 54 đối tượng ĐTĐ các lứa tuổi từ trẻ em, thanh thiếu niên, người trưởng thành và 60 người khoẻ mạnh tương đồng về tuổi và giới, với mục đích đánh giá tình trạng stress oxy hoá ở đối tượng ĐTĐ. Kết quả cho thấy nồng độ Malondialdehyde và protein carbonyl huyết tương ở nhóm trẻ em và thiếu niên bị ĐTĐ cao hơn so với nhóm chứng ($p < 0,0001$). Hoạt tính enzyme SOD hồng cầu đạt cao nhất ở nhóm trẻ em mắc ĐTĐ lúc mới phát hiện bệnh. Ở nhóm thiếu niên mắc ĐTĐ, hoạt tính SOD cũng cao hơn đáng kể ($p < 0,0001$) so với nhóm chứng. Hoạt tính glutathione peroxidase hồng cầu thấp hơn đáng kể ở nhóm trẻ em và thiếu niên mắc ĐTĐ so với nhóm chứng ($p < 0,002$). Có giảm đáng kể nồng độ glutathione ở nhóm đối tượng mới phát hiện ĐTĐ ($p < 0,0001$) [72].

Nghiên cứu của Vadde Ramakrishna (2006) đánh giá tình trạng stress oxy hoá ở 55 đối tượng ĐTĐ và 40 người khoẻ mạnh. Kết quả cho thấy nồng độ các sản phẩm oxy hoá của protein và MDA, nitric oxide trong huyết tương của những đối tượng ĐTĐ không phụ thuộc insulin giảm đáng kể, trong khi đó hoạt tính các enzyme chống oxy hoá như GPx, SOD và catalase hồng cầu giảm đáng kể ở nhóm đối tượng ĐTĐ so với nhóm chứng [73].

Nghiên cứu của Suziy de M. Bandeira (2012) đánh giá tình trạng stress oxy hoá ở các đối tượng ĐTĐ có/hoặc không có THA và đối tượng tiền ĐTĐ thông qua một số dấu ấn enzyme và không phải enzyme. Hoạt tính enzyme SOD hồng cầu, CAT hồng cầu và GPx huyết tương, nồng độ các sản phẩm của peroxy hoá lipid, nồng độ thiol toàn phần được định lượng trong máu ở 55 đối tượng mắc ĐTĐ typ 2 và 38 đối tượng không mắc ĐTĐ (trong đó có 9 đối tượng tiền ĐTĐ và 29 người bình thường) lứa tuổi từ 40 -86 tuổi. Kết quả cho thấy, hoạt tính enzyme SOD và nồng độ các sản phẩm của peroxy hoá lipid ở nhóm đối tượng ĐTĐ cao hơn nhóm không mắc ĐTĐ. Ở mỗi nhóm đối tượng tham gia nghiên cứu lại có sự khác biệt, cụ thể là hoạt tính enzyme SOD ở nhóm đối tượng ĐTĐ kèm THA khác biệt so với nhóm tiền ĐTĐ và nhóm huyết áp bình thường. Nồng độ các sản phẩm của peroxy hoá lipid ở nhóm ĐTĐ có/ hoặc không có THA cao hơn đáng kể so với nhóm tiền ĐTĐ và THA hoặc nhóm có huyết áp bình thường. Không có sự khác biệt giữa hoạt tính CAT và GPx cũng như nồng độ thiol toàn phần ở nhóm đối tượng tham gia nghiên cứu [74].

Nghiên cứu của Eser Yildirim Sozmen và cộng sự (2001) đánh giá mối liên quan giữa paraoxonase (PON) và hoạt tính của các enzyme chống oxy hoá với tình trạng kiểm soát glucose máu ở đối tượng ĐTĐ có hoặc chưa có biến chứng. Nghiên cứu được thực hiện trên 107 đối tượng ĐTĐ typ 2, trong đó có 75 đối tượng có biến chứng như vi phình mạch, bệnh võng mạc tăng sinh và/hoặc biến chứng thận và 32 đối tượng không có biến chứng. Nhóm

chúng gồm 29 người khoẻ mạnh tương ứng về tuổi và giới. Kết quả cho thấy có tăng hoạt tính CAT và giảm hoạt tính PON nền và sau kích thích ở nhóm bệnh so với nhóm chứng; trong khi đó không thấy có sự khác biệt trong hoạt tính của SOD ở cả hai nhóm. Tỷ lệ CAT/SOD ở nhóm ĐTĐ và nhóm chứng tương ứng là $2,44 \pm 7,10$ & $0,17 \pm 0,09$, $p < 0,004$ [75].

Nghiên cứu của Mosaad A. Abou-Seif đánh giá mối liên quan giữa ĐTĐ với các sản phẩm tận của quá trình phân huỷ glucose, các sản phẩm của quá trình oxy hoá protein, tình trạng chống oxy hoá, nitric oxide ở huyết thanh của 55 đối tượng ĐTĐ không phụ thuộc insulin (trong đó có 35 đối tượng có biến chứng vi mạch và 20 đối tượng không có biến chứng mạch máu); 40 đối tượng ĐTĐ phụ thuộc insulin (trong đó có 25 đối tượng có biến chứng vi mạch và 15 đối tượng không có biến chứng vi mạch) và 20 người không mắc ĐTĐ. Tuổi trung bình của nhóm đối tượng ĐTĐ là tương tự nhóm chứng, thời gian mắc bệnh trung bình là $11,8 \pm 6,8$ năm ở nhóm đối tượng mắc ĐTĐ phụ thuộc insulin và $7,1 \pm 4,7$ năm ở nhóm đối tượng mắc ĐTĐ không phụ thuộc insulin. Kết quả cho thấy, hoạt tính enzyme SOD, CAT giảm ở cả hai nhóm đối tượng mắc ĐTĐ so với nhóm chứng. Nồng độ MDA, NO tăng nhưng nồng độ GSH lại giảm đáng kể ở nhóm đối tượng ĐTĐ so với nhóm chứng [76].

Meyer và cộng sự (2008) nghiên cứu FMD ở 63 đối tượng ĐTĐ typ 2 và 44 người chứng không có ĐTĐ. Kết quả FMD ở nhóm ĐTĐ typ 2 giảm so với nhóm chứng ($3,8 \pm 0,8\%$ so với $6,9 \pm 0,9\%$; $p < 0,01$) [77].

Simova và cộng sự (2008) nghiên cứu đánh giá chức năng nội mạc qua FMD động mạch cánh tay ở 293 người có hoặc không có ĐTĐ với các mức độ hẹp động mạch vành khác nhau. Kết quả FMD ở nhóm ĐTĐ giảm so với nhóm không ĐTĐ ($3,7 \pm 3,8\%$ & $5,2 \pm 5,3\%$; $p < 0,05$) [78].

Bert Suys và cộng sự (2007) nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng của stress oxy hoá lên tình trạng rối loạn chức năng nội mạc ở 35 đối tượng ĐTĐ typ 1

(đối tượng lựa chọn vào nghiên cứu là trẻ em và thiếu niên) so sánh với 37 người thuộc nhóm chứng tương đương về lứa tuổi, giới tính, chiều cao, cân nặng. Kết quả cho thấy, FMD ở nhóm mắc ĐTD giảm hơn so với nhóm chứng ($6,68 \pm 1,98$ & $7,92 \pm 1,6\%$, $p = 0,004$); hoạt tính enzyme Cu/Zn SOD ở nhóm mắc ĐTD cao hơn so với nhóm chứng (1008 ± 224 & $845 \pm 195 \text{ U/gHb}$, $p = 0,003$), và hoạt tính enzyme SOD có mối tương quan thuận với FMD [61].

Như vậy, theo hiểu biết của chúng tôi, cho đến thời điểm này, chưa có một nghiên cứu nào đánh giá một cách toàn diện và có đối chiếu so sánh giữa các nhóm đối tượng từ giai đoạn chưa có rối loạn chuyển hoá glucose đến giai đoạn tiền ĐTD và giai đoạn ĐTD typ 2 mới phát hiện. Hơn nữa trong các nghiên cứu trước đây, các tác giả thường chỉ nghiên cứu trên một phân nhóm nhỏ của tiền ĐTD, tức là chỉ nhóm có rối loạn glucose máu đói hoặc nhóm có rối loạn dung nạp glucose chứ không nghiên cứu tổng hợp trên nhiều nhóm đối tượng tiền ĐTD với các mức độ rối loạn chuyển hoá glucose khác nhau. Vì với mỗi nhóm rối loạn chuyển hoá glucose thì mức độ đề kháng insulin khác nhau nên khả năng nguy cơ biến cố tim mạch trong tương lai cũng sẽ khác nhau. Thêm vào đó, các nghiên cứu đã thực hiện thường phân tích cộng gộp trên tất cả các đối tượng trong cùng một nhóm chứ không phân tầng các đối tượng theo từng mức nguy cơ tim mạch để đánh giá. Điều này sẽ không đảm bảo khách quan vì trong cùng một nhóm đối tượng tiền ĐTD hoặc ĐTD typ 2 hoặc nhóm không có RLCH glucose thì nguy cơ biến cố tim mạch sẽ khác nhau do sự khác nhau về tuổi, giới, các yếu tố đi kèm như THA, rối loạn lipid máu, hút thuốc lá....Cuối cùng, chúng tôi nhận thấy trong các nghiên cứu đã thực hiện trên nhóm đối tượng ĐTD typ 2, hầu hết là các đối tượng đã mắc bệnh trước đó, có hoặc không có sử dụng các thuốc hạ đường huyết kèm theo, điều này ít nhiều ảnh hưởng đến đánh giá FMD động mạch cánh tay cũng như hoạt tính các enzyme SOD, GPx. Vì các đối tượng ĐTD typ 2 tuy mắc bệnh lâu nhưng nếu được kiểm soát glucose máu và các bệnh lý đi kèm

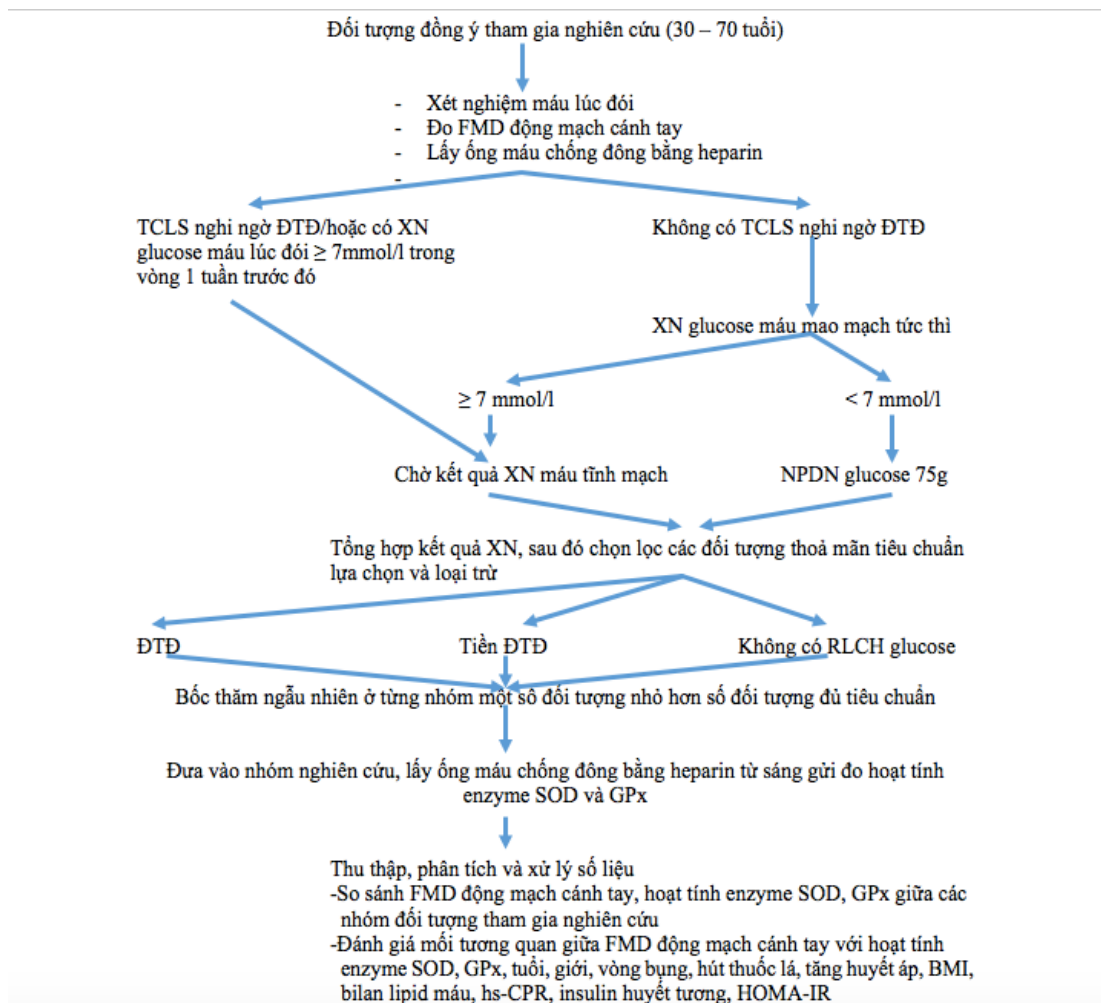
tốt thì nguy cơ biến cố tim mạch sẽ thấp hơn các đối tượng tuy thời gian mắc ngắn hơn nhưng kiểm soát bệnh kém. Thêm vào đó, các thuốc hạ đường huyết ít nhiều có ảnh hưởng đến kết quả đo FMD động mạch cánh tay cũng như hoạt tính enzyme SOD, GPx. Khắc phục những hạn chế của các nghiên cứu trước đây, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này trên cả 3 nhóm đối tượng ĐTĐ typ 2 mới phát hiện, tiền ĐTĐ và nhóm không có RLCH glucose nên khả năng đánh giá sẽ bao trùm hơn. Hơn nữa nhóm đối tượng tiền ĐTĐ trong nghiên cứu của chúng tôi sẽ bao gồm cả các đối tượng chỉ có rối loạn glucose máu lúc đói và /hoặc rối loạn dung nạp glucose, nên đánh giá cũng mang tính khái quát đại diện cho tất cả các đối tượng tiền ĐTĐ. Đồng thời, các đối tượng tiền ĐTĐ và nhóm RLCH glucose sẽ được phân tầng nguy cơ tim mạch theo thang điểm Score European high risk chart là một thang điểm có độ tin cậy cao, đã được Hiệp hội Tim mạch Việt Nam đưa vào khuyến cáo năm 2018 để đánh giá nguy cơ tim mạch trong vòng 10 năm ở các đối tượng không có ĐTĐ, nhờ đánh giá trong cùng mức nguy cơ tim mạch thì việc xác định các bất thường sẽ đảm bảo khách quan và tin cậy hơn. Các đối tượng ĐTĐ typ 2 trong nghiên cứu của chúng tôi là mới được chẩn đoán, chưa được can thiệp bất kỳ một phương pháp điều trị nào nên sẽ hạn chế được ảnh hưởng của thuốc lên các kết quả thu được, do đó độ tin cậy sẽ cao hơn.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng tham gia

Đối tượng tham gia nghiên cứu của chúng tôi lứa tuổi từ 30 - 70 tuổi, chưa có tiền sử ĐTD, tiền ĐTD, hiện không dùng các thuốc điều trị hạ huyết áp hoặc rối loạn lipid máu, đến khám sức khỏe tại khoa Khám chữa bệnh theo yêu cầu, bệnh viện Bạch Mai, thỏa mãn đầy đủ các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ.



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng tham gia

2.1.1.1. Nhóm đối tượng đái tháo đường typ 2 (ký hiệu nhóm (1))

Bao gồm những đối tượng tuổi từ 30 - 70, mới phát hiện ĐTĐ typ 2 lần đầu tại khoa KCBTYC, bệnh viện Bạch Mai hoặc tại một cơ sở khám chữa bệnh khác, và chưa được can thiệp bằng các thuốc hạ glucose máu.

Các đối tượng được chẩn đoán ĐTĐ theo tiêu chuẩn của Tổ chức y tế Thế giới 1999 [10], khi thỏa mãn ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau:

+ Nồng độ glucose máu lúc đói ≥ 7 mmol/l (ở 2 lần XN ở 2 ngày khác nhau trong vòng 7 ngày).

+ Nồng độ glucose máu 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose $\geq 11,1$ mmol/l

2.1.1.2. Nhóm đối tượng tiền đái tháo đường (ký hiệu nhóm (2))

Bao gồm những đối tượng tuổi từ 30 - 70, đến khám sức khỏe và mới được chẩn đoán tiền ĐTĐ lần đầu tại khoa KCBTYC, bệnh viện Bạch Mai theo tiêu chuẩn của Tổ chức y tế Thế giới 1999 [10] , khi thỏa mãn ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau:

+ $6,1 \text{ mmol/l} \leq$ nồng độ glucose máu lúc đói $< 7 \text{ mmol/l}$

+ $7,8 \text{ mmol/l} \leq$ nồng độ glucose máu 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose $< 11,1 \text{ mmol/l}$

2.1.1.3. Nhóm không có rối loạn chuyển hoá glucose (ký hiệu nhóm (3))

Bao gồm những đối tượng tuổi từ 30 - 70, đến khám sức khỏe và không mắc tiền ĐTĐ, ĐTĐ có độ tuổi và giới tính tương đương với nhóm nhóm ĐTĐ typ 2 mới phát hiện và nhóm tiền ĐTĐ.

Trong các phần kết quả sau này, các giá trị p khi so sánh các giá trị giữa các nhóm sẽ được ghi như sau:

- So sánh nhóm đái tháo đường và tiền đái tháo đường: P_{1-2}

- So sánh nhóm đái tháo đường và không rối loạn chuyển hoá glucose: P_{1-3}

- So sánh nhóm tiền đái tháo đường và không rối loạn chuyển hoá glucose: P_{2-3}

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Đối tượng đang mắc các bệnh cấp tính, bệnh lý mạn tính nặng, nhiễm khuẩn mạn tính, ung thư....
- Phát hiện mảng xơ vữa ảnh hưởng đến lưu lượng dòng chảy động mạch hoặc huyết khối mạn tính, cấp tính trong quá trình làm siêu âm Doppler mạch máu.
- Dùng các thuốc có ảnh hưởng đến nồng độ glucose máu: corticoid, thuốc an thần như olanzapine, thuốc hen phế quản...
- Dùng vitamin A,E,C... các chất chống oxy hoá trong vòng 3 tháng trước khi tham gia nghiên cứu.
- Đang dùng các thuốc hạ huyết áp, hoặc các thuốc hạ mỡ máu
- Có đường kính động mạch cánh tay < 3mm trước khi làm nghiệm pháp gây tăng dòng chảy.
- Đối tượng không hợp tác nghiên cứu.

Một số bệnh lý nền của các đối tượng tham gia: Tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, viêm dạ dày mạn tính, gan nhiễm mỡ, sỏi thận, phì đại tiền liệt tuyến lành tính không triệu chứng, u xơ tử cung, nhân tuyến giáp lành tính, nhân xơ tuyến vú.... Một số đối tượng chỉ đến kiểm tra sức khoẻ định kỳ hoặc vì gia đình có người mắc bệnh nên muốn sàng lọc.

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Nghiên cứu được tiến hành tại khoa KCBTYC, bệnh viện Bạch Mai
- Thời gian lấy mẫu: từ tháng 6/2014 đến tháng 12/2016.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp mô tả cắt ngang

2.3.2. *Cỡ mẫu nghiên cứu*

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu mô tả cắt ngang, tìm hiểu giá trị trung bình

$$N = Z_{1-\alpha/2}^2 \cdot \frac{\sigma}{(\mu\varepsilon)}^2$$

Với:

- $Z_{1-\alpha/2}$: Giá trị giới hạn tương ứng với độ tin cậy. Ứng với độ tin cậy 95% ($\alpha = 0,05$) thì $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$
- μ : Giá trị trung bình FMD động mạch cánh tay, $\mu = 5,62\%$, lấy từ nghiên cứu của Ragab A. Mahfouz [79]
- σ : Độ lệch chuẩn của FMD động mạch cánh tay, $\sigma = 2,1$, lấy từ nghiên cứu của Ragab A. Mahfouz
- ε : Sai số tương đối, chọn $\varepsilon = 0,085$

Thay các tham số trên vào công thức ta được cỡ mẫu cần thiết cho mỗi nhóm đối tượng tham gia nghiên cứu là 74 người, tăng thêm 10% bỏ cuộc và làm tròn ta được cỡ mẫu cần thiết cho mỗi nhóm đối tượng tham gia nghiên cứu là 90 người

2.3.3. *Phương pháp chọn mẫu*

Các đối tượng từ 30 - 70 tuổi, được lựa chọn thuận tiện, tuân tự theo thời gian nghiên cứu, sẽ được khám và xét nghiệm sàng lọc, sau đó phân loại thành 3 nhóm đối tượng: nhóm ĐTĐ, nhóm tiền ĐTĐ và nhóm không có RLCH glucose. Tất cả các đối tượng thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn tham gia nghiên cứu, không có tiêu chuẩn loại trừ sẽ được lên danh sách sau khi có kết quả sàng lọc. Bốc thăm ngẫu nhiên mỗi nhóm một số lượng đối tượng nhỏ hơn số đối tượng thỏa mãn tiêu chuẩn của mỗi nhóm tùy theo số lượng đối tượng khám từng ngày. Nếu không có đối tượng của nhóm nào trong ngày đó, nhóm nghiên cứu tiếp tục bốc thăm ngày khác để chọn lựa cho đến khi đủ số lượng cần thu thập.

2.3.4. Phương tiện nghiên cứu:

- Hệ thống máy siêu âm tại khoa Khám chữa bệnh theo yêu cầu, bệnh viện Bạch Mai: Máy siêu âm Siemen Acuson X 500 do Cộng hoà liên bang Đức sản xuất năm 2008 với đầu dò Linear 12 MHz, phần mềm mạch máu cài sẵn và hình ảnh 2D, màu và phổ Doppler.

- Máy sinh hoá tự động 400 (hãng Olympus, Nhật) tại khoa KCBTYC và khoa Hoá sinh, bệnh viện Bạch Mai.

- Máy miễn dịch tự động Cobas 8000 (hãng Hitachi, Nhật) tại khoa Hoá sinh, bệnh viện Bạch Mai.

- Máy ULTRA 2 (hãng Johnson, Mỹ) tại khoa Hoá sinh, bệnh viện Bạch Mai

- Máy sinh hoá tự động AU 480 (hãng Olympus, Nhật) tại khoa Hoá sinh, viện Dinh dưỡng quốc gia

- Máy siêu âm Siemen Acuson X 500 (Siemen, Đức) đầu dò linear 12 MHz, hình ảnh 2D, màu và phổ Doppler

- Máy đo huyết áp đồng hồ hiệu ALRKA 2 và ống nghe (Nhật Bản sản xuất).

- Thước vải pha nylon của thợ may để đo vòng bụng

- Cân bàn hiệu T 200 có thước đo chiều cao kèm theo (Trung Quốc sản xuất).

2.3.5. Các bước tiến hành nghiên cứu

Mỗi đối tượng tham gia được hỏi và ghi chép các dữ liệu vào phiếu nghiên cứu, có mã số khám riêng cho từng đối tượng.

2.3.5.1. Bước 1: Khám lâm sàng

Tiến hành thu thập dữ liệu, ghi vào phiếu nghiên cứu: tên, tuổi, giới, địa chỉ, ngày khám, nơi khám, tình trạng hút thuốc lá, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, cân nặng, chiều cao, vòng bụng, tiền sử bệnh trước đó, nếu có tăng huyết áp thì ghi rõ huyết áp lúc mới được chẩn đoán.

- *Tuổi:*

Tính theo năm sinh dương lịch

- *Giới:*

Nam hoặc nữ

- *Hút thuốc lá:*

Định nghĩa hút thuốc lá theo Tổ chức khảo sát sức khỏe quốc gia Mỹ được trung tâm phòng và kiểm soát bệnh tật Mỹ chấp nhận [73]:

+ Có hút thuốc lá: Là những người đã hút ít nhất 100 điếu thuốc, hiện tại còn đang hút thuốc lá.

+ Không hút thuốc lá: Là những người chưa bao giờ hút thuốc lá, hoặc đã từng hút ít hơn 100 điếu thuốc, hoặc trước đây có hút nhưng đã bỏ thuốc lá > 5 năm.

- *Đo vòng bụng*

+ Phương pháp tiến hành:

Đối tượng đứng thẳng, 2 chân rộng bằng vai, thở đều, nới rộng quần áo. Dùng thước dây vai pha nylon để đo.

Vòng bụng được đo vào cuối kỳ thở ra, vị trí đo ngang qua rốn hoặc ngang qua trung điểm giữa xương sườn cuối và mào chậu (đối với người quá béo phì).

Đơn vị tính là cm, sai số không quá 0,5 cm.

+ Đánh giá:

Chỉ số vòng bụng được đánh giá theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới đối với người Châu Á [80]. Trị số vòng bụng được xem là có nguy cơ khi:

+ Nam ≥ 90 cm

+ Nữ ≥ 80 cm

- *Tính chỉ số khối cơ thể*

+ Phương pháp tiến hành:

Đo cân nặng cơ thể bằng cân bàn hiệu T 200 (do Trung Quốc sản xuất) đã đối chiếu với các loại cân khác, cân đặt ở vị trí cân bằng.

Đối tượng ở tư thế đứng thẳng thoải mái, mắt nhìn về phía trước, 2 gót chân sát mặt sau của cân chụm lại thành hình chữ V. Đi chân trần, không đội mũ, không mang bất cứ vật gì, chỉ mặc áo quần mỏng. Đảm bảo 4 điểm trên cơ thể chạm vào thước đo đó là vùng cằm, xương bả vai, mông và gót chân.

Đơn vị tính bằng kg, sai số không quá 100 g.

Đo chiều cao cơ thể bằng thước đo chiều cao gắn liền với cân. Đối tượng đứng trong tư thế như đo cân nặng. Kéo thước đo lên cho quá đầu, hạ xuống đến chạm đỉnh đầu.

Đơn vị tính bằng cm.

+ Tính BMI theo công thức:

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

+ Đánh giá BMI: Dựa theo tiêu chuẩn phân độ béo phì của Tổ chức Y tế Thế giới áp dụng cho người Châu Á[81]

Bảng 2.1. Phân độ béo phì áp dụng cho người Châu Á.

BMI (kg/m ²)	Phân độ
< 18,5	Gầy
18,5 - 22,9	Bình thường
23,0 - 24,9	Thừa cân
25,0 - 29,0	Béo phì độ I
≥ 30,0	Béo phì độ II

- *Đo huyết áp*

+ Phương pháp tiến hành:

Thực hiện tại nơi đối tượng được khám.

Dùng máy đo huyết áp đồng hồ hiệu ALRKA 2 (do Nhật Bản sản xuất).

Đối tượng tham gia không hút thuốc lá, không uống cà phê trước khi đo. Nghỉ ngơi từ 5 phút trước khi đo. Nếu vừa hoạt động mạnh, vừa xúc cảm mạnh phải nghỉ ngơi 30 phút trước khi đo.

Huyết áp được đo ở tư thế ngồi tựa lưng vào ghế. Băng huyết áp được đặt ở phần cao của cánh tay trần, loa ống nghe đặt trên động mạch cánh tay đã xác định trước tại điểm bắt được động mạch khuỷu tay. Đo cả 2 tay, bên nào cao hơn thì lấy.

Đo huyết áp 2 lần cách nhau 2 phút, sau đó lấy trung bình cộng huyết áp giữa 2 lần đo làm trị số huyết áp của đối tượng tham gia nghiên cứu. Nếu 2 số đo chênh lệch nhau quá 5 mmHg thì lấy trung bình cộng.

+ Đánh giá: Chẩn đoán và phân loại tăng huyết áp theo khuyến cáo của Hiệp hội Tim mạch Châu Âu 2013 (ESH/ESC) [82]: Đối tượng được chẩn đoán tăng huyết áp khi có một trong ba tiêu chuẩn sau:

Bảng 2.2. Định nghĩa và phân loại tăng huyết áp theo ESH/ESC 2013

Phân loại	Huyết áp (mmHg)	
	Tâm thu	Tâm trương
HA tối ưu	< 120	và < 80
HA bình thường	120 - 129	và/hoặc 80 - 84
HA bình thường cao	130 - 139	và/hoặc 85 - 89
THA độ 1	140 - 159	và/hoặc 90 - 99
THA độ 2	160 - 179	và/hoặc 100 - 109
THA độ 3	≥ 180	và/hoặc ≥ 110
THA tâm thu đơn độc	≥ 140	và < 90

Nếu HATT và HATTr ở hai phân độ khác nhau tính theo trị số HA lớn hơn

2.3.5.2. Bước 2: Định lượng và đánh giá các thông số cận lâm sàng

- Định lượng glucose máu tĩnh mạch lúc đói

+ Phương pháp tiến hành:

Đối tượng nhịn đói qua đêm tối thiểu 10 giờ. Mẫu máu được lấy sáng hôm sau, trước khi ăn sáng.

Xét nghiệm được thực hiện tại khoa KCBTYC, bệnh viện Bạch Mai. Định lượng glucose máu trên máy hoá sinh tự động AU 400 (hãng Olympus, Nhật) theo phương pháp glucose - hexokinase. Sử dụng bộ kit chế sẵn của hãng Beckman Coulter (Đức).

+ Đơn vị tính là mmol/l

+ Đánh giá rối loạn glucose máu lúc đói, theo Tổ chức y tế Thế giới 1999 [10]:

Glucose máu lúc đói $< 6,1$ mmol/l: bình thường

Glucose máu lúc đói $\geq 6,1$ mmol/l và < 7 mmol/l: rối loạn glucose máu lúc đói hay còn gọi là tiền ĐTĐ

Glucose máu lúc đói ≥ 7 mmol/l: nghi ngờ ĐTĐ

- HbA1c (%)

+ Phương pháp tiến hành:

Mẫu máu được lấy vào buổi sáng cùng mẫu làm glucose máu lúc đói. Xét nghiệm được thực hiện tại khoa Hoá sinh, bệnh viện Bạch Mai, trên máy ULTRA 2 (Johnson, Mỹ), theo phương pháp HPLC.

+ Đơn vị tính: %

+ Đánh giá theo Tổ chức y tế Thế giới 2011 [83]:

Áp dụng trong điều kiện Việt Nam (Phòng xét nghiệm chưa được chuẩn hoá theo kỹ thuật xét nghiệm dùng trong nghiên cứu DCCT):

HbA1c $< 6,5\%$: bình thường

HbA1c $\geq 6,5\%$: nghi ngờ ĐTĐ

- *Nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống với 75g glucose:*

+ Phương pháp tiến hành:

Nghiệm pháp được thực hiện tại khoa Khám chữa bệnh theo yêu cầu, bệnh viện Bạch Mai. Đối tượng nhịn đói qua đêm từ 10 - 14 giờ và được lấy máu lần thứ nhất để định lượng glucose máu vào sáng hôm sau khi nhịn đói (M0), sau đó được uống 75g glucose hoà với 200 ml nước đun sôi để nguội. Sau đó 2 giờ, đối tượng tham gia được lấy máu lần 2 để định lượng glucose máu (M1). Đối tượng tham gia ngồi nghỉ ngơi, chỉ vận động nhẹ trong thời gian tiến hành nghiệm pháp.

Xét nghiệm được thực hiện tại khoa KCBTYC, bệnh viện Bạch Mai. Định lượng glucose máu trên máy sinh hoá tự động AU 400 (hãng Olympus, Nhật) theo phương pháp glucose - hexokinase.

Nghiệm pháp chỉ thực hiện trên các đối tượng không có ĐTĐ trước đó hoặc không nghi ngờ mắc ĐTĐ

+ Đơn vị tính là mmol/l.

+ Đánh giá theo Tổ chức y tế Thế giới 1999 [10]:

M1 < 7,8 mmol/l: bình thường

M1 $\geq$ 7,8 mmol/l và < 11,1 mmol/l: rối loạn dung nạp glucose hay tiền ĐTĐ

M2 $\geq$ 11,1 mmol/l: ĐTĐ.

- *Định lượng insulin máu tĩnh mạch lúc đói:*

+ Phương pháp tiến hành:

Xét nghiệm insulin máu lúc đói được tiến hành đồng thời với glucose máu lúc đói trong cùng một mẫu máu. Thực hiện bằng phương pháp miễn dịch điện hoá phát quang trên máy miễn dịch tự động Cobas 8000 (hãng Hitachi, Nhật) tại khoa Hoá Sinh, bệnh viện Bạch Mai. Sử dụng bộ kit chế sẵn của hãng Roche (Pháp).

+ Đơn vị tính là $\mu\text{U/ml}$.

- Đánh giá đề kháng insulin: Đánh giá tình trạng đề kháng insulin dựa vào chỉ số HOMA-IR. Chỉ số HOMA-IR được tính theo công thức của Matthews [84]:
$$\text{HOMAR-IR} = \frac{G_o (\text{mmol/l}) * I_o (\mu\text{U/ml})}{22,5}$$

Trong đó: G_o là glucose máu lúc đói

I_o là nồng độ insulin trong máu lúc đói

+ Đánh giá: Đánh giá có đề kháng insulin khi chỉ số HOMAR-IR > 75% tứ phân vị của nhóm chứng trong nghiên cứu của chúng tôi.

- *Định lượng hs-CRP*

+ Phương pháp tiến hành:

Được tiến hành cùng lúc với xét nghiệm glucose máu lúc đói trên cùng một mẫu máu. Xét nghiệm định lượng hs-CRP được thực hiện tại khoa KCBTYC, bệnh viện Bạch Mai.

Định lượng hs-CRP theo phương pháp miễn dịch đo độ đục (immuno-turbidimetric test), trên máy sinh hoá tự động AU 400 (hãng Olympus, Nhật). Sử dụng bộ kit chế sẵn của hãng Beckman Coulter (Đức).

+ Đơn vị tính là mg/l .

+ Đánh giá: Đánh giá hs-CRP ở mức nguy cơ khi giá trị hs-CRP > 75% tứ phân vị của nhóm không có RLCH glucose trong nghiên cứu của chúng tôi. Loại khỏi nghiên cứu các đối tượng có hs - CRP > 10mg/l vì có thể đối tượng đang có một nhiễm khuẩn cấp tính.

- *Định lượng bilan lipid (cholesterol toàn phần, triglyceride, HDL-C, LDL-C)*

+ Phương pháp tiến hành:

Mẫu huyết tương được lấy vào sáng sớm trước ăn cùng với xét nghiệm glucose máu lúc đói, được thực hiện tại khoa KCBTYC, bệnh viện Bạch Mai.

Định lượng cholesterol toàn phần, triglyceride, HDL-C theo phương pháp so màu dùng enzyme, trên máy sinh hoá tự động AU 400 (hãng Olympus, Nhật). Sử dụng bộ kit chế sẵn của hãng Beckman Coulter (Đức).

+ Đơn vị tính là mmol/l.

LDL-C được tính theo công thức Friedwald:

$$\text{LDL-C (mmol/l)} = [\text{Cholesterol toàn phần (mmol/l)}] - [\text{HDL-C (mmol/l)} + \text{triglyceride/2,2 (mmol/l)}].$$

Với điều kiện triglyceride < 4,6 mmol/l

+ Đánh giá: Dựa vào các mức mục tiêu kiểm soát ở đối tượng có yếu tố nguy cơ theo khuyến cáo của ATP III 2001 [85].

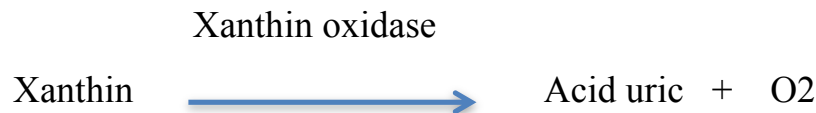
Bảng 2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn lipid máu theo ATP III [85]

LDL Cholesterol		Cholesterol toàn phần	
Tối ưu	< 2,58 mmol/l (100 mg/dl)		
Gần tối ưu	2,58-3,33 mmol/l (100-129 mg/dl)		
Giới hạn cao	3,34-4,11 mmol/l (130-159 mg/dl)	Bình thường	< 5,17 mmol/l (200 mg/dl)
Cao	4,12-4,88 mmol/l (160-189 mmol/l)	Giới hạn cao	5,17-6,18 mmol/l (200-239 mg/dl)
Rất cao	≥ 4,9 mmol/l (190 mg/dl)	Cao	≥ 6,2 mmol/l (240 mg/dl)
HDL Cholesterol		Triglyceride	
Thấp	< 1,03 mmol/l (< 40 mg/dl)	Bình thường	< 1,7 mmol/l (150 mg/dl)
		Giới hạn cao	1,7-2,25 mmol/l (150-199 mg/dl)
Cao	≥ 1,55 mmol/l (≥ 60 mg/dl)	Cao	2,26-5,64 mmol/l (200-499 mg/dl)
		Rất cao	≥ 5,65 mmol/l (≥ 500 mg/dl)

- Đo hoạt tính enzyme Superoxide dimutase (SOD):

+ Nguyên tắc:

Dưới tác dụng của enzyme xanthin oxidase, xanthin được chuyển thành acid uric đồng thời tạo ra gốc superoxide



Gốc O_2 sinh ra phản ứng với 2-(4-iodophenyl)-3(4-nitrophenol)-5-phenyltetrazolium chlorid (I.N.T) để tạo thành chất formazan màu đỏ.



Cường độ màu formazan được đo ở bước sóng 550nm, SOD ức chế sự tạo thành formazan do SOD xúc tác phản ứng:



Hoạt tính enzyme SOD được đo bởi phần trăm ức chế sự tạo thành chất màu formazan

+ Phương pháp tiến hành:

Mẫu huyết tương được lấy vào buổi sáng lúc đói tại khoa KCBTYC, bệnh viện Bạch Mai. Xét nghiệm được thực hiện tại Viện dinh dưỡng quốc gia.

Lấy 0,5ml máu toàn phần chống đông bằng heparin, ly tâm 10 phút với tốc độ 3000v/p, tách bỏ huyết tương.

Rửa hồng cầu 4 lần, mỗi lần rửa dùng 3ml dung dịch NaCl 0,9%. Sau mỗi lần rửa ly tâm 10 phút với tốc độ 3000v/p. Sau ly tâm lần thứ 4, hút sạch dung dịch nước muối.

Phá vỡ hồng cầu bằng nước cất lạnh, hoàn thành đủ 2ml, để lạnh 4 độ C trong 15 phút. Dịch huyết tán được pha loãng với dung dịch đệm phosphat

0,01mmol/l pH7 để đạt độ ức chế 30 - 60% bằng cách lấy 0,1ml dịch huyết tán pha với 2,4ml dung dịch đệm phosphat. Dùng dung dịch này để xác định hoạt tính của enzyme.

Đọc kết quả: Hoạt tính enzyme SOD được xác định bằng phần trăm ức chế sự tạo thành formazan, đối chiếu với biểu đồ chuẩn trên giấy semilogarit với phần trăm ức chế và hoạt tính enzyme SOD được tính theo đơn vị U/l. Cuối cùng hoạt tính enzyme SOD được tính theo đơn vị U/g Hb.

Sử dụng hoá chất Ransod (Randox Laboratories) và được thực hiện dựa trên phương pháp của McCord và Fridovich.

Sự hấp thu được đánh giá bằng máy đo quang phổ Beckman AU 480

+ Đơn vị tính: U/g Hb

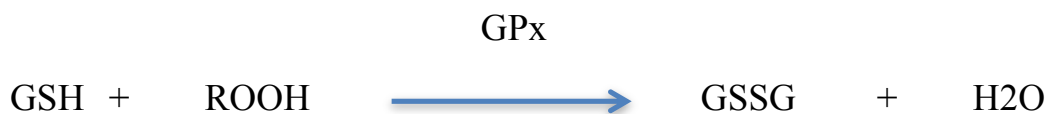
+ Đánh giá: giá trị bình thường: 876 - 1328U/g Hb

- *Đo hoạt tính enzyme Glutathione peroxidase (GPx):*

+ Nguyên tắc:

Dựa trên phương pháp của Paglia và Valentine (1967)

GPx xúc tác phản ứng oxy hoá của GSH bởi cumene hydroperoxide theo phản ứng:



Với sự có mặt của GR và NADPH. Glutathione dạng oxy hoá (GSSG) sẽ chuyển thành dạng khử (GSH) theo phản ứng:



Hoạt tính enzyme GPx được đo bằng sự giảm độ hấp thu phổ của NADPH ở bước sóng 340nm

+ Phương pháp tiến hành:

Mẫu huyết tương được lấy vào buổi sáng lúc đói tại khoa KCBTYC, bệnh viện Bạch Mai. Xét nghiệm được thực hiện tại Viện dinh dưỡng quốc gia.

Chuẩn bị mẫu: Lấy 0,05ml máu toàn phần chống đông bằng heparin, cho 1ml dung dịch hoà loãng, ủ 5 phút ở 25 độ C, sau đó cho 1ml dung dịch Drabkin, trong vòng 20 phút mẫu được đưa vào máy hoá sinh tự động AU 480 để xác định hoạt độ của enzyme bằng thuốc thử của hãng Randox. Kết quả máy đo được chính là hoạt tính enzyme GPx/l

Tính kết quả: $1 \text{ U/l hemosylat} = 8412 \times \Delta A_{340\text{nm}/\text{min}}$

Chuyển đổi sang đơn vị U/g Hb

+ Đơn vị: U/g Hb

+ Đánh giá: 41 - 76U/g Hb

- *Đo độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay*

+ Phương pháp tiến hành:

Dựa theo hướng dẫn của Trường môn Tim mạch Mỹ (American College Cardiology Foundation: ACCF) năm 2002 [41].

+ Thiết bị:

Hệ thống máy siêu âm Siemen Acuson X 500 do Cộng hoà liên bang Đức sản xuất, đầu dò Linear 12 MHz, với phần mềm mạch máu cài sẵn, hình ảnh 2D, màu và phổ Doppler. Máy đo HA đồng hồ hiệu ALPKA 2 (do Nhật Bản sản xuất) để gây tắc dòng chảy động mạch, tạo phản ứng tăng dòng chảy sau tắc.

+ Chuẩn bị đối tượng:

Đối tượng tham gia phải nhịn đói qua đêm, thời điểm đo được chọn cho tất cả các đối tượng là buổi sáng lúc đói và trước khi sử dụng tất cả các loại thuốc của ngày hôm đó, không hoạt động gắng sức, không hút thuốc lá và sử dụng các chất kích thích như cà phê, trà, rượu, bia. Không thực hiện trong thời gian phụ nữ đang hành kinh.

+ Nơi tiến hành phòng siêu âm yên tĩnh và có điều hoà nhiệt độ với nhiệt độ phòng từ 22 - 24 độ C.

+ Cách lấy hình ảnh và đường kính động mạch cánh tay:

Đối tượng ở tư thế nằm ngửa đặt cánh tay ở vị trí thuận lợi để lấy hình ảnh động mạch cánh tay phải (bên thuận lợi cho việc thực hiện kỹ thuật). Vị trí đặt đầu dò là ở trên hố trước khuỷu. Hình ảnh động mạch cánh tay được cắt theo chiều dọc. Mặt cắt dọc đạt chuẩn để đo đường kính lòng mạch là mặt cắt nhìn thấy rõ nhất đường ranh giới nội mạc - lòng mạch ở cả phía gần và phía xa đầu dò, điều này chứng tỏ đây là mặt cắt chia đôi mạch máu theo chiều dọc, đồng thời cũng là mặt cắt mà đường kính động mạch cánh tay đo được có giá trị lớn nhất. Hình ảnh động mạch cánh tay được phóng to cực đại. Đường kính đo được từ hình ảnh này phản ánh đúng đường kính thực của động mạch.

Đường kính của động mạch cánh tay được đo trên mặt cắt dọc động mạch là đường thẳng vuông góc với đường biên nội mạc - lòng mạch tính từ vách nội mạc - lòng mạch ở phía gần đến phía xa (so với đầu dò). Đơn vị tính là mm. Trong quá trình ghi hình, các cột mốc giải phẫu như tĩnh mạch, cân cơ được lưu ý để giúp duy trì hình ảnh ở vị trí giống nhau của động mạch trong suốt quá trình đo.

Đầu dò siêu âm được đặt cố định bằng dụng cụ để hạn chế xô dịch làm ảnh hưởng đến quá trình đo

Quá trình đo được thực hiện 2 lần liên tiếp cách nhau 10 phút, bởi 2 bác sỹ siêu âm, so sánh đối chiếu các kết quả đo của 2 lần, độ sai lệch không quá 0,1mm.

+ Các bước tiến hành đo FMD:

Quần băng huyết áp ở cẳng tay của tay sẽ đo FMD

Đo đường kính động mạch cánh tay trước kích thích (D1): lấy trung bình cộng từ 3 đường kính của 3 đoạn gần nhau.

Bơm huyết áp lên mức trên huyết áp tâm thu 50 mmHg. Giữ trong 5 phút. Sau đó xả nhanh băng HA để tạo kích thích tăng dòng chảy. Hình ảnh cắt dọc của động mạch được ghi nhận liên tục từ thời điểm trước khi xả huyết áp kể 30 giây cho đến thời điểm 2 phút sau khi xả. Đường kính động mạch sau kích thích (D2) cũng được lấy từ trung bình cộng của 3 đường kính tại 3 vị trí như của D1 vào thời điểm 60 giây sau xả băng huyết áp (thời điểm giãn mạch tối đa sau nghiệm pháp). Tín hiệu Doppler mạch giữa động mạch thu ngay sau khi xả huyết áp kể (không muộn hơn 15 giây sau khi xả) để đánh giá vận tốc dòng chảy.

+ Công thức tính FMD:

$$FMD = \frac{(D2 - D1)}{D1} * 100 (\%)$$

+ Đánh giá: Cho đến nay vẫn chưa thống nhất mức chuẩn của FMD động mạch cánh tay để xác định giá trị bất thường. Hơn nữa giá trị FMD động mạch cánh tay thay đổi tùy thuộc đối tượng tham gia nghiên cứu, việc xác định giá trị bất thường còn tùy thuộc vào mục tiêu của từng nghiên cứu. Trong nghiên cứu này chúng tôi chọn điểm cut-off của FMD là 7,5% theo nghiên cứu của Daichi Shimbo (2007) [86] để đánh giá, nếu:

+ FMD < 7,5%: có giảm FMD động mạch cánh tay

+ FMD ≥ 7,5%: FMD động mạch cánh tay bình thường

2.2.6.3. Bước 3

- Dựa vào tiền sử, kết quả glucose máu lúc đói, nghiệm pháp dung nạp glucose để xác định nhóm đái tháo đường typ 2, nhóm tiền ĐTĐ và nhóm không có RLCH glucose.

- Thu thập kết quả cận lâm sàng vào phiếu nghiên cứu

- Tổng hợp số liệu

- Xử lý và phân tích số liệu.

2.3.6. Các biến số và chỉ số nghiên cứu

2.3.6.1. Các biến số về đặc điểm nhân trắc

- Thời điểm thu thập: lúc đối tượng đến khám tại phòng bác sỹ

Bảng 2.4. Các biến số về đặc điểm nhân trắc

Các biến số	Đơn vị/ Phân loại	Đặc điểm
Tuổi	Năm	Biến rời rạc
Giới	Nam/Nữ	Biến phân loại

2.3.6.2. Các biến số về đặc điểm lâm sàng:

- Thời điểm thu thập: lúc đối tượng đến khám tại phòng bác sỹ

Bảng 2.5. Các biến số về đặc điểm lâm sàng

Các biến số	Đơn vị/ Phân loại	Đặc điểm
Chiều cao	M	Biến rời rạc
Cân nặng	Kg	Biến rời rạc
BMI	Cm (Đánh giá theo tiêu chuẩn phân độ béo phì của Tổ chức Y tế Thế giới đối với người Châu Á)	Biến rời rạc
Vòng bụng	Cm (Đánh giá theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới đối với người Châu Á)	Biến rời rạc
Hút thuốc lá	Có/Không (Áp dụng định nghĩa của tổ chức khảo sát sức khỏe quốc gia Mỹ)	Biến phân loại
Tăng huyết áp	Có/Không (Chẩn đoán và phân loại theo Hiệp hội Tim mạch Châu Âu 2013)	Biến phân loại
Huyết áp tâm thu	mmHg	Biến rời rạc
Huyết áp tâm trương	mmHg	Biến rời rạc

2.3.6.3. Các biến số về xét nghiệm máu:

- Thời điểm thu thập: lúc đối tượng đọc kết luận khám cuối cùng tại phòng bác sỹ

Bảng 2.6. Các biến số xét nghiệm máu

Các biến số	Đơn vị/ Phân loại	Đặc điểm
Glucose máu lúc đói	Mmol/l (Đánh giá theo Tổ chức y tế Thế giới 1999)	Biến rời rạc
Glucose máu 2 giờ sau NPDNG	Mmol/l (Đánh giá theo Tổ chức y tế Thế giới 1999)	Biến rời rạc
HbA1c	% (Đánh giá theo Tổ chức y tế Thế giới 1999)	Biến rời rạc
Insulin huyết tương	Pmol/l	Biến rời rạc
HOMA-IR	Đánh giá có đề kháng insulin khi HOMA-IR > 75% tứ phân vị của nhóm không RLCH glucose	Biến rời rạc
Hs-CRP	Mg/l (Đánh giá có nguy cơ khi hs-CRP > 75% tứ phân vị của nhóm không RLCH glucose)	Biến rời rạc
Cholesterol toàn phần	Mmol/l (Đánh giá theo ATP III)	Biến rời rạc
HDL-Cholesterol	Mmol/l (Đánh giá theo ATP III)	Biến rời rạc
LDL-Cholesterol	Mmol/l (Đánh giá theo ATP III)	Biến rời rạc
Triglyceride	Mmol/l (Đánh giá theo ATP III)	Biến rời rạc

2.3.6.4. Các biến số chỉ số stress oxy hoá

- Thời điểm thu thập: lúc đối tượng đọc kết quả tại phòng bác sỹ

Bảng 2.7. Các biến số chỉ số stress oxy hoá

Các biến số	Đơn vị/ Phân loại	Đặc điểm
Hoạt tính enzyme SOD	U/g Hb	Biến rời rạc
Hoạt tính enzyme GPx	U/g Hb	Biến rời rạc

2.3.6.5. Các biến số siêu âm đánh giá độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay:

- Thời điểm thu thập: lúc đối tượng đến khám tại phòng bác sỹ

Bảng 2.8. Các biến số siêu âm đánh giá FMD

Các biến số	Đơn vị/ Phân loại	Đặc điểm
Đường kính động mạch cánh tay trước nghiệm pháp gây tắc mạch tạm thời (D1)	Mm	Biến rời rạc
Đường kính động mạch cánh tay sau nghiệm pháp gây tắc mạch tạm thời (D2)	Mm	Biến rời rạc
Độ giãn tuyệt đối động mạch cánh tay sau nghiệm pháp gây tắc mạch tạm thời (D2-D1)	Mm	Biến rời rạc
FMD động mạch cánh tay	%	Biến rời rạc

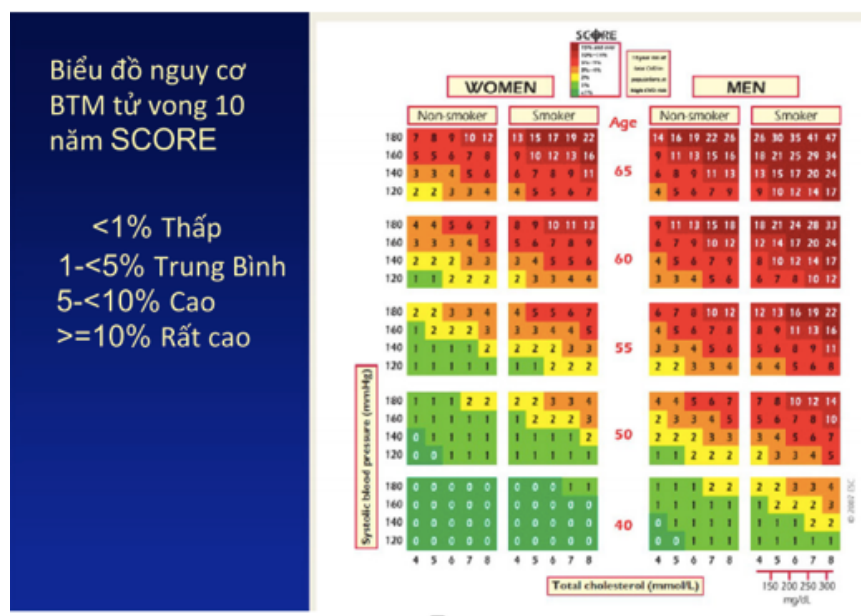
2.4. Phương pháp xử lý số liệu

- Các đối tượng tham gia thuộc nhóm tiền ĐTĐ và nhóm không có RLCH glucose sẽ được đánh giá theo thang điểm Score European high risk chart để phân tầng nguy cơ tim mạch dựa theo khuyến cáo của Hội Tim mạch Quốc gia Việt nam 2018[87].

Bảng 2.9. Các mức nguy cơ tim mạch trong vòng 10 năm (theo thang điểm Score European high risk chart)

Nguy cơ rất cao	Những người có bất kỳ các biểu hiện sau: Bệnh TM rõ, lâm sàng hoặc trên hình ảnh BTM lâm sàng bao gồm NMCT, HCVC, bệnh mạch vành hoặc tái tưới máu ĐM khác, đột quỵ, TBMNTQ, bóc tách ĐMC, bệnh mạch máu ngoại biên. BTM xác định rõ trên hình ảnh bao gồm: mảng vữa xơ đáng kể (V.d. hẹp $\geq 50\%$) khi chụp mạch hoặc siêu âm. Điều này không bao gồm dày lớp nội trung mạc ĐMC. ĐTD với tổn thương cơ quan đích, V.d. protein niệu hoặc với nguy cơ chính như THA độ 3 hoặc tăng cholesterol. Suy thận nặng (eGFR < 30 mL/phút/1.73 m²) Chỉ số nguy cơ 10 năm theo SCORE $\geq 10\%$
Nguy cơ cao	Những người có bất kỳ các biểu hiện sau: Sự gia tăng rõ của một YTNC, đặc biệt cholesterol > 8 mmol/L (> 310 mg/dL) V.d. tăng cholesterol gia đình, THA độ 3 (HA $\geq 180/110$ mmHg) Hầu hết các bệnh nhân ĐTD khác (trừ một số người trẻ ĐTD thể 1 và không có YTNC chính, có thể là nguy cơ vừa) DTT do tăng huyết áp Suy thận mức độ vừa với eGFR 30-59 mL/phút/1.73 m²) Chỉ số nguy cơ 10 năm theo SCORE là 5-10%
Nguy cơ vừa	Những người có: Chỉ số nguy cơ 10 năm theo SCORE từ 1% đến < 5% THA độ 2 Nhiều người trung niên thuộc về nhóm này
Nguy cơ thấp	Những người có: Chỉ số nguy cơ 10 năm theo SCORE là < 1%

(Nguồn: Hội Tim mạch Quốc gia Việt Nam (2018). Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp).



Biểu đồ 2.1. Biểu đồ nguy cơ bệnh tim mạch tử vong trong 10 năm - Thang điểm Score European high risk chart

(Nguồn: Hội Tim mạch Quốc gia Việt Nam (2018).
Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp).

Theo thang điểm này, các tiêu chí được xem xét để phân tầng các yếu tố nguy cơ tim mạch của đối tượng tham gia gồm: có ĐTĐ hay không (nếu có ĐTĐ thì được xếp vào nhóm nguy cơ cao trở lên; tuổi, chỉ số huyết áp, nồng độ Cholesterol máu toàn phần, có hút thuốc lá hoặc không hút thuốc lá, giới tính)

Các đối tượng được phân loại thành:

- + Nhóm có điểm Score ≤ 1 (nguy cơ thấp)
- + Nhóm có điểm Score ≥ 2 và ≤ 4 (nguy cơ vừa hoặc trung bình)
- + Nhóm có điểm Score ≥ 5 (nguy cơ cao và rất cao)

Sau đó tiến hành so sánh các chỉ số của nhóm tiền ĐTĐ với nhóm không có RLCH glucose theo từng mức điểm Score, và so sánh các chỉ số của nhóm tiền ĐTĐ, nhóm không có RLCH gluocse theo từng mức điểm Score với nhóm ĐTĐ typ 2.

- Xử lý số liệu trên phần mềm SPSS 16.0
- Giá trị của các chỉ số định lượng được trình bày dưới dạng trung bình (TB) $\pm$ độ lệch chuẩn (ĐLC)
- Đánh giá sự khác biệt giữa các cặp giá trị trung bình bằng kiểm định Test student (t-test)
- Các chỉ số định tính được trình bày dưới dạng tỷ lệ phần trăm (%).
- Đánh giá sự khác biệt giữa các cặp tỷ lệ bằng kiểm định test Khi bình phương.
- Đánh giá khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$
- Đánh giá tương quan theo hệ số tương quan Spearman's rho khi số liệu phân bố không chuẩn:
 - + Xác định tương quan có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$
 - + Spearman's rho > 0 : tương quan thuận
 - + Spearman's rho < 0 : tương quan nghịch

- Trong phân tích tương quan hồi quy tuyến tính đơn giữa FMD động mạch cánh tay với hoạt tính enzyme SOD, GPx và một số yếu tố nguy cơ tim mạch:

+ FMD động mạch cánh tay là biến phụ thuộc

+ Biến độc lập gồm hoạt tính enzyme SOD, GPx, tuổi, giới, BMI, vòng bụng, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, glucose máu lúc đói, glucose máu 2 giờ sau NPDN glucose (ở nhóm tiền ĐTĐ), HbA1c, Cholesterol toàn phần, Triglyceride, HDL-C, LDL-C, hs-CRP, insulin máu lúc đói và chỉ số HOMA-IR.

- Mô hình hồi quy logistics đa biến: gồm 2 bước:

+ Bước 1: Đưa vào mô hình hồi quy logistic đa biến:

Biến phụ thuộc là phân nhóm FMD động mạch cánh tay.

Các biến độc lập gồm các yếu tố có khả năng ảnh hưởng lên FMD động mạch cánh tay gồm hoạt tính enzyme SOD, GPx, phân nhóm tuổi, giới, phân loại BMI, phân loại vòng bụng, tình trạng THA, tình trạng hút thuốc lá, nồng độ glucose máu lúc đói, nồng độ glucose máu 2 giờ sau NPDN glucose (ở nhóm tiền ĐTĐ), HbA1c, phân loại cholesterol toàn phần, phân loại triglyceride, phân loại HDL - C, phân loại LDL - C, phân loại hs-CRP, insulin máu lúc đói và phân loại HOMA-IR.

+ Bước 2: Tính OR, 95%CI và p.

Các biến có OR > 1: yếu tố đó có tác động bất lợi làm tăng nguy cơ giảm FMD động mạch cánh tay < 7,5%, có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

Các biến có OR = 1: yếu tố đó không có tác động có lợi cũng như bất lợi đến FMD động mạch cánh tay

Các biến có OR < 1: yếu tố đó có tác động có lợi làm giảm nguy cơ FMD động mạch cánh tay < 7,5%, có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

2.5. Đạo đức trong nghiên cứu

Đề tài luận án được tiến hành sau khi:

- Được sự đồng ý của Trường Đại học Y Hà Nội và bệnh viện Bạch Mai.

- Được sự đồng ý của các đối tượng tham gia nghiên cứu, thông tin được đảm bảo giữ bí mật.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua khảo sát FMD động mạch cánh tay, đo hoạt tính enzyme SOD, GPx và nghiên cứu một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở các đối tượng tham gia, chúng tôi thu được các kết quả sau:

3.1. Một số đặc điểm của mẫu nghiên cứu

Bảng 3.1. Phân bố các đối tượng tham gia theo nhóm tuổi

Độ tuổi (năm)	Nhóm ĐTD typ 2 (1) (n1 = 92)		Nhóm TĐTD (2) (n2 = 97)		Nhóm không RLCH glucose (3) (n3 = 100)		P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
	n1	Tỉ lệ %	n2	Tỉ lệ %	n3	Tỉ lệ %			
30 - 39	13	14,13	21	21,65	17	17	0,472	0,823	0,83
40 - 49	25	27,17	28	28,87	31	31			
50 - 59	30	32,61	29	29,9	29	29			
60 - 70	24	26,09	19	19,58	23	23			
Tổng	92	100	97	100	100	100			

Kiểm định bằng test Khi bình phương

Nhận xét: sự phân bố độ tuổi của các đối tượng tương đối đồng đều giữa các nhóm.

Bảng 3.2. Phân bố các đối tượng tham gia theo giới tính

Giới tính	Nhóm ĐTD typ 2 (1) (n1 = 92)		Nhóm TĐTD (2) (n2 = 97)		Nhóm không RLCH glucose (3) (n3 = 100)		P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
	n1	Tỉ lệ %	n2	Tỉ lệ %	n3	Tỉ lệ %			
Nam	46	50	40	41,24	42	42	0,227	0,914	0,266
Nữ	46	50	57	58,76	58	58			
Tổng	92	100	97	100	100	100			

Kiểm định bằng test Khi bình phương

Nhận xét: chúng tôi thấy không có sự khác biệt về tỉ lệ nam/nữ giữa các nhóm đối tượng tham gia.

Bảng 3.3. Một số đặc điểm lâm sàng của các đối tượng tham gia

Đặc điểm	Nhóm ĐTĐ typ 2 (1) (n = 92) TB ± ĐLC	Nhóm TĐTĐ (2) (n = 97) TB ± ĐLC	Nhóm không RLCH glucose (3) (n = 100) TB ± ĐLC	P₁₋₂	P₂₋₃	P₁₋₃
Tuổi (năm) (nhỏ nhất - lớn nhất)	51,53 ± 9,7 (30 - 70)	48,96 ± 9,98 (31 - 69)	50,11 ± 10,09 (30 - 70)	0,074	0,422	0,321
BMI (kg/m ²)	22,98 ± 2,73	22,15 ± 2,92	21,98 ± 2,67	0,045	0,674	0,011
Vòng bụng (cm)	84,93 ± 9,94	82,19 ± 8,23	81,41 ± 8,27	0,040	0,508	0,008
HA tâm thu (mmHg)	121,9 ± 18	124,6 ± 24,2	114,5 ± 18,1	0,380	0,001	0,005
HA tâm trương (mmHg)	74,3 ± 12	75,2 ± 12,5	70,6 ± 10,9	0,652	0,007	0,024

Kiểm định bằng t-test

Nhận xét:

- Không có sự khác biệt về tuổi trung bình giữa các nhóm tham gia nghiên cứu.

- BMI của các đối tượng nhóm ĐTĐ typ 2 cao hơn so với nhóm tiền ĐTĐ và nhóm không có RLCH glucose. Không thấy sự khác biệt BMI giữa các đối tượng nhóm tiền ĐTĐ và không có RLCH glucose.

- Vòng bụng của các đối tượng ĐTĐ typ 2 cao hơn so với nhóm tiền ĐTĐ và nhóm không có RLCH glucose. Không có sự khác biệt vòng bụng giữa các đối tượng nhóm tiền ĐTĐ và không có RLCH glucose.

- Huyết áp tâm thu của các đối tượng nhóm ĐTĐ typ 2 và tiền ĐTĐ cao hơn so với nhóm không có RLCH glucose. Huyết áp tâm thu của các đối tượng nhóm ĐTĐ typ 2 không khác biệt với nhóm tiền ĐTĐ.

- Huyết áp tâm trương của nhóm ĐTĐ typ 2 và tiền ĐTĐ cao hơn nhóm không có RLCH glucose. Tuy nhiên, không thấy sự khác biệt của huyết áp tâm trương giữa hai nhóm tiền ĐTĐ và ĐTĐ typ 2.

Bảng 3.4. Phân bố tình trạng hút thuốc lá ở các đối tượng tham gia

Hút thuốc lá	Nhóm ĐTDĐ typ 2 (1) (n1 = 92)		Nhóm TĐTDĐ (2) (n2 = 97)		Nhóm không RLCH glucose (3) (n3 = 100)		P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
	n1	Tỉ lệ %	n2	Tỉ lệ %	n3	Tỉ lệ %			
Có	35	38,04	28	28,87	23	23	0,181	0,347	0,023
Không	57	61,96	69	71,13	77	77			
Tổng	92	100	97	100	100	100			

Kiểm định bằng test Khi bình phương

Nhận xét: chúng tôi thấy tỉ lệ đối tượng hút thuốc lá ở nhóm ĐTDĐ typ 2 cao hơn so với nhóm không có RLCH glucose. Tuy nhiên, chúng tôi không thấy sự khác biệt về tỉ lệ đối tượng hút thuốc lá ở nhóm ĐTDĐ typ 2 so với nhóm tiền ĐTDĐ hoặc ở nhóm tiền ĐTDĐ so với nhóm không có RLCH glucose

Bảng 3.5. Phân bố tình trạng tăng huyết áp ở các đối tượng tham gia nghiên cứu

Tăng huyết áp	Nhóm ĐTDĐ typ 2 (1) (n1 = 92)		Nhóm TĐTDĐ (2) (n2 = 97)		Nhóm không RLCH glucose (3) (n3 = 100)		P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
	n1	Tỉ lệ %	n2	Tỉ lệ %	n3	Tỉ lệ %			
Có	12	13,04	19	11,34	9	9	0,225	0,033	0,370
Không	80	86,96	78	88,66	91	91			
Tổng	92	100	97	100	100	100			

Kiểm định bằng test Khi bình phương

Nhận xét: tỉ lệ đối tượng tiền ĐTDĐ có THA cao hơn so với nhóm không RLCH glucose nhưng không khác biệt so với nhóm ĐTDĐ typ 2. Đồng thời cũng không có sự khác biệt về tỉ lệ đối tượng có THA ở nhóm ĐTDĐ typ 2 và nhóm không RLCH glucose.

Bảng 3.6. Một số đặc điểm cận lâm sàng của các đối tượng tham gia nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm ĐTĐ typ 2 (1) (n = 92) TB ± ĐLC	Nhóm TĐTĐ (n = 97) (2) TB ± ĐLC	Nhóm không RLCH glucose (3) (n = 100) TB ± ĐLC	P₁₋₂	P₂₋₃	P₁₋₃
Glucose đói (mmol/l)	10,55 ± 4,12	5,86 ± 0,70	5,14 ± 0,34	0,000	0,000	0,000
Glucose 2 giờ sau NPDN (mmol/l)		8,32 ± 1,46	6,48 ± 1,13		0,000	
HbA1c (%)	10,1 ± 2,45	5,53 ± 0,44	5,24 ± 0,27	0,000	0,000	0,000
Insulin HT (pmol/l)	10,25 ± 10,49	10,05 ± 10,07	8,25 ± 4,35	0,895	0,104	0,083
Cholesterol (mmol/l)	5,65 ± 1,81	5,13 ± 0,93	4,82 ± 0,82	0,014	0,013	0,000
Triglyceride (mmol/l)	3,07 ± 2,43	2,20 ± 1,70	1,82 ± 1,73	0,004	0,122	0,000
HDL-C (mmol/l)	1,19 ± 0,30	1,34 ± 0,37	1,38 ± 0,32	0,002	0,465	0,000
LDL-C (mmol/l)	3,38 ± 2,40	2,83 ± 0,79	2,58 ± 0,71	0,034	0,020	0,002
Hs-CRP (mg/l)	0,38 ± 0,60	0,30 ± 0,53	0,16 ± 0,17	0,312	0,014	0,000
HOMA-IR	4,61 ± 6,05	2,62 ± 3,05	1,89 ± 1,03	0,005	0,024	0,000

Kiểm định bằng t-test

Nhận xét:

- Nồng độ glucose máu lúc đói ở các đối tượng ĐTĐ typ 2 và tiền ĐTĐ cao hơn so với nhóm không RLCH glucose. Đồng thời nồng độ glucose máu lúc đói ở các đối tượng ĐTĐ typ 2 cũng cao hơn so với nhóm tiền ĐTĐ

- Nồng độ glucose máu 2 giờ sau NPDN glucose ở nhóm tiền ĐTĐ cao hơn so với nhóm không RLCH glucose. Trong nghiên cứu này, chúng tôi không có đối tượng nào phát hiện ĐTĐ dựa vào nghiệm pháp dung nạp glucose.

- Tỷ lệ HbA1c ở nhóm ĐTĐ typ 2 và tiền ĐTĐ cao hơn nhóm không RLCH glucose. Đồng thời tỷ lệ HbA1c ở nhóm ĐTĐ typ 2 cũng cao hơn so với nhóm tiền ĐTĐ

- Không thấy sự khác biệt nồng độ insulin huyết tương giữa các đối tượng ở cả 3 nhóm tham gia nghiên cứu

- Nồng độ Cholesterol toàn phần ở nhóm ĐTĐ typ 2 và tiền ĐTĐ cao hơn so với nhóm không RLCH glucose. Đồng thời nồng độ Cholesterol toàn phần ở nhóm ĐTĐ typ 2 cũng cao hơn so với nhóm tiền ĐTĐ.

- Nồng độ Triglyceride ở nhóm ĐTĐ typ 2 cao hơn ở nhóm tiền ĐTĐ và nhóm không RLCH glucose. Không có sự khác biệt nồng độ triglyceride giữa nhóm tiền ĐTĐ và nhóm không RLCH glucose

- Nồng độ HDL-Cholesterol ở nhóm ĐTĐ typ 2 cao hơn ở nhóm tiền ĐTĐ và nhóm không RLCH glucose. Tuy nhiên, nồng độ HDL-Cholesterol ở nhóm tiền ĐTĐ không khác biệt so với nhóm không RLCH glucose

- Nồng độ LDL-Cholesterol ở nhóm ĐTĐ typ 2 và tiền ĐTĐ cao hơn nhóm không RLCH glucose. Đồng thời nồng độ LDL-Cholesterol ở nhóm ĐTĐ typ 2 cũng cao hơn nhóm tiền ĐTĐ.

- Nồng độ CRP-hs ở nhóm ĐTĐ typ 2 và tiền ĐTĐ cao hơn nhóm không RLCH glucose. Tuy nhiên, không thấy sự khác biệt nồng độ CRP-hs giữa nhóm ĐTĐ typ 2 và tiền ĐTĐ.

- Chỉ số HOMA-IR ở nhóm ĐTĐ typ 2 và tiền ĐTĐ cao hơn nhóm không RLCH glucose. Đồng thời, chỉ số HOMA-IR ở nhóm ĐTĐ typ 2 cũng cao hơn nhóm tiền ĐTĐ.

3.2. Độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở đối tượng tiền đái tháo đường

Bảng 3.7. Đường kính động mạch cánh tay trước khi tạo kích thích tăng dòng chảy (D1) của các đối tượng tham gia

Nhóm	ĐTĐ typ 2 (1)	TĐTĐ (2)	Không RLCH glucose (3)	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Số lượng (n)	92	97	100			
Đường kính động mạch cánh tay D1 (mm) TB ± DLC	3,75 ± 0,51	3,76 ± 0,42	3,65 ± 0,46	0,902	0,086	0,151

Kiểm định bằng *t*-test

Nhận xét: đường kính động mạch cánh tay trước khi gây kích thích tăng dòng chảy ở các đối tượng của cả 3 nhóm đối tượng tham gia nghiên cứu là tương đương nhau.

Bảng 3.8. Độ giãn tuyệt đối của động mạch cánh tay sau kích thích gây tăng dòng chảy (D2-D1) ở các đối tượng tham gia nghiên cứu

Nhóm			Số lượng (n)	Độ giãn của động mạch cánh tay (D2-D1) (mm) TB ± DLC	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Nhóm 1	Điểm Score 0 - 1	Không RLCH glucose (3)	61	0,417 ± 0,268	0,003	0,085	0,000
		TĐTĐ (2)	56	0,343 ± 0,182			
		ĐTĐ typ 2 (1)	92	0,247 ± 0,186			
Nhóm 2	Điểm Score 2 - 4	Không RLCH glucose (3)	28	0,341 ± 0,203	0,175	0,547	0,024
		TĐTĐ (2)	21	0,308 ± 0,169			
		ĐTĐ typ 2 (1)	92	0,247 ± 0,186			
Nhóm 3	Điểm Score ≥ 5	Không RLCH glucose (3)	11	0,155 ± 0,149	0,999	0,098	0,116
		TĐTĐ (2)	20	0,247 ± 0,142			
		ĐTĐ typ 2 (1)	92	0,247 ± 0,186			

Kiểm định bằng t-test

Nhân xét: chúng tôi phân các đối tượng thuộc nhóm tiền ĐTĐ và nhóm không RLCH glucose thành các nhóm nhỏ 1, 2, 3 dựa theo thang điểm Score-European high risk chart phân tầng nguy cơ tim mạch.

- Ở nhóm 1: gồm các đối tượng tiền ĐTĐ và không RLCH glucose có điểm Score từ 0 - 1, chúng tôi thấy độ giãn tuyệt đối của động mạch cánh tay giữa nhóm tiền ĐTĐ và nhóm không RLCH glucose không khác biệt. Nếu so với nhóm đối tượng ĐTĐ typ 2 thì độ giãn tuyệt đối của động mạch cánh tay ở nhóm ĐTĐ typ 2 thấp hơn nhóm tiền ĐTĐ và nhóm không RLCH glucose.

- Ở nhóm 2: gồm các đối tượng tiền ĐTĐ và không RLCH glucose có điểm Score từ 2 - 4, chúng tôi cũng không thấy sự khác biệt về độ giãn tuyệt đối của động mạch cánh tay giữa nhóm tiền ĐTĐ và không RLCH glucose. Và nếu so với nhóm đối tượng ĐTĐ typ 2, thì chỉ thấy độ giãn tuyệt đối của động mạch cánh tay ở nhóm ĐTĐ typ 2 thấp hơn nhóm không RLCH glucose còn không thấy khác biệt giữa nhóm ĐTĐ typ 2 và tiền ĐTĐ.

- Ở nhóm 3: gồm các đối tượng tiền ĐTĐ và không RLCH glucose có điểm Score ≥ 5 , không thấy sự khác biệt độ giãn tuyệt đối động mạch cánh tay giữa nhóm tiền ĐTĐ và không RLCH glucose. Và so với nhóm ĐTĐ typ 2, thì cũng không có sự khác biệt độ giãn tuyệt đối động mạch cánh tay giữa cả 3 nhóm đối tượng tham gia nghiên cứu.

Bảng 3.9. FMD động mạch cánh tay ở các đối tượng tham gia nghiên cứu

Nhóm			Số lượng	FMD (%) TB ± ĐLC	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Nhóm 1	Điểm Score 0 - 1	Không RLCH glucose (3)	61	11,83 ± 7,98	0,004	0,046	0,000
		TĐTĐ (2)	56	9,31 ± 5,1			
		ĐTĐ typ 2 (1)	92	6,75 ± 5,27			
Nhóm 2	Điểm Score 2 - 4	Không RLCH glucose (3)	28	8,98 ± 4,78	0,276	0,520	0,048
		TĐTĐ (2)	21	8,11 ± 4,46			
		ĐTĐ typ 2 (1)	92	6,75 ± 5,27			
Nhóm 3	Điểm Score ≥ 5	Không RLCH glucose (3)	11	4,35 ± 4,17	0,901	0,120	0,149
		TĐTĐ (2)	20	6,6 ± 3,49			
		ĐTĐ typ 2 (1)	92	6,75 ± 5,27			

Kiểm định bằng *t*-test

Nhận xét:

- Ở nhóm 1: gồm các đối tượng tiền ĐTĐ và không RLCH glucose có điểm Score từ 0 - 1, chúng tôi thấy FMD động mạch cánh tay ở nhóm tiền ĐTĐ thấp hơn nhóm không RLCH glucose. Nếu so với nhóm đối tượng ĐTĐ typ 2 thì FMD động mạch cánh tay ở nhóm ĐTĐ typ 2 thấp hơn nhóm tiền ĐTĐ và nhóm không RLCH glucose.

- Ở nhóm 2: gồm các đối tượng tiền ĐTĐ và không có RLCH glucose có điểm Score từ 2 - 4, chúng tôi cũng không thấy sự khác biệt về FMD động mạch cánh tay giữa nhóm tiền ĐTĐ và không có RLCH glucose. Và nếu so với nhóm đối tượng ĐTĐ typ 2, thì chỉ thấy FMD động mạch cánh tay ở nhóm ĐTĐ typ 2 thấp hơn nhóm không RLCH glucose còn không thấy khác biệt giữa nhóm ĐTĐ typ 2 và tiền ĐTĐ.

- Ở nhóm 3: gồm các đối tượng tiền ĐTĐ và không có RLCH glucose có điểm Score ≥ 5 , không thấy sự khác biệt độ FMD động mạch cánh tay giữa nhóm tiền ĐTĐ và không có RLCH glucose. Và so với nhóm ĐTĐ typ 2, thì cũng không có sự khác biệt FMD động mạch cánh tay giữa cả 3 nhóm nghiên cứu.

Bảng 3.10. FMD động mạch cánh tay theo nhóm tuổi ở các đối tượng tiền ĐTĐ

Nhóm	Số lượng	FMD (%) TB $\pm$ ĐLC	p
30 - 39	21	9,15 $\pm$ 4,49	0,049
40 - 49	28	9,78 $\pm$ 5,17	
50 - 59	29	8,42 $\pm$ 4,72	
60 - 70	19	5,99 $\pm$ 3,72	

Kiểm định bằng test ANOVA

Ở các đối tượng ĐTĐ typ 2, có sự giảm dần FMD động mạch cánh tay theo nhóm tuổi (9,58 $\pm$ 5,66; 7,23 $\pm$ 4,86; 7,15 $\pm$ 5,43; 4,22 $\pm$ 4,45; p = 0,019)

Nhận xét: ở nhóm tiền ĐTĐ, FMD động mạch cánh tay giảm dần theo nhóm tuổi, nhưng không thấy khác biệt giữa nhóm hai nhóm trẻ tuổi. Ở nhóm đối tượng ĐTĐ typ 2, chúng tôi cũng quan sát thấy FMD động mạch cánh tay giảm dần theo nhóm tuổi.

Bảng 3.11. FMD động mạch cánh tay ở các phân nhóm tiền ĐTĐ

Nhóm	Số lượng	FMD (%) TB $\pm$ DLC	p
FPG	23	10,17 $\pm$ 5,74	0,152
IGT	39	8,01 $\pm$ 3,81	
FPG + IGT	35	7,93 $\pm$ 4,88	

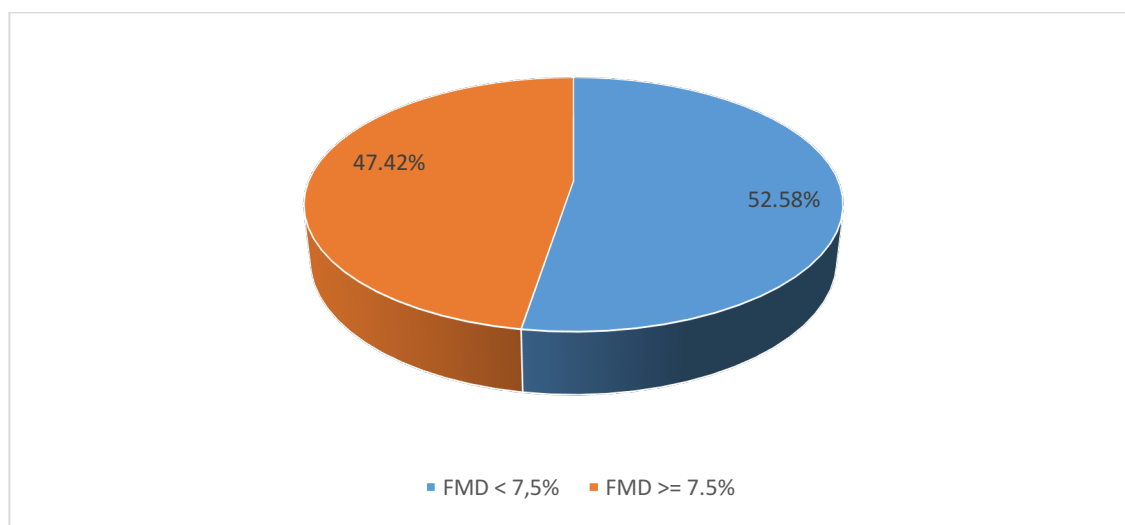
Kiểm định bằng test ANOVA

Nhận xét: chúng tôi quan sát thấy FMD động mạch cánh tay không khác biệt giữa các nhóm rối loạn glucose máu đói đơn thuần, rối loạn dung nạp glucose đơn thuần và nhóm gộp cả rối loạn glucose máu đói và rối loạn dung nạp glucose.

Bảng 3.12. Tỷ lệ giảm FMD động mạch cánh tay ở các đối tượng tham gia nghiên cứu

Nhóm		ĐTĐ typ 2 (1)	TĐTĐ (2)	Không RLCH glucose (3)	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
FMD < 7,5	Số lượng n (%)	57 (61,96%)	48 (49,48%)	36 (36%)	0,085	0,056	0,000
FMD $\geq$ 7,5	Số lượng n (%)	35 (38,04%)	49 (50,52%)	64 (64%)			

Kiểm định bằng test Khi bình phương



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ đối tượng tiền ĐTĐ có giảm FMD

Vì không có giá trị bình thường của FMD động mạch cánh tay thống nhất cho mọi nghiên cứu, nên trong nghiên cứu này, chúng tôi lấy giá trị FMD $\geq 7,5\%$ theo một nghiên cứu trước đó của Daichi Shimbo (2007) [10] được coi là FMD bình thường. Nếu FMD < 7,5% được coi là có giảm FMD.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi thấy tỉ lệ giảm FMD động mạch cánh tay ở nhóm ĐTĐ typ 2 cao hơn nhóm không RLCH glucose. Chúng tôi không thấy sự khác biệt về tỉ lệ giảm FMD động mạch cánh tay giữa nhóm tiền ĐTĐ và nhóm không RLCH glucose.

Bảng 3.13. Tỷ lệ giảm FMD động mạch cánh tay ở các phân nhóm tiền ĐTĐ

Nhóm		FPG	IGT	FPG + IGT	P
FMD < 7,5	Số lượng (n)	10	18	20	0,515
	Tỉ lệ (%)	43,48%	46,15%	57,14%	
FMD ≥ 7,5	Số lượng (n)	13	21	15	
	Tỉ lệ (%)	56,52%	53,85%	42,86%	

Kiểm định bằng test Khi bình phương

Nhận xét: chúng tôi không thấy khác biệt FMD động mạch cánh tay giữa các nhóm rối loạn glucose máu đói đơn thuần, nhóm rối loạn dung nạp glucose đơn thuần và nhóm phối hợp rối loạn glucose máu đói và rối loạn dung nạp glucose

3.3. Hoạt tính enzyme SOD, GPX ở đối tượng tiền đái tháo đường

Bảng 3.14. Hoạt tính enzyme SOD ở các đối tượng tham gia nghiên cứu

Nhóm			Số lượng	Hoạt tính SOD (U/g Hb) TB $\pm$ DLC	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Nhóm 1	Điểm Score 0 - 1	Không RLCH glucose (3)	61	1207 $\pm$ 337	0,003	0,514	0,001
		TĐTĐ (2)	56	1171 $\pm$ 247			
		ĐTĐ typ 2 (1)	92	966 $\pm$ 479			
Nhóm 2	Điểm Score 2 - 4	Không RLCH glucose (3)	28	1152 $\pm$ 214	0,056	0,742	0,048
		TĐTĐ (2)	21	1172 $\pm$ 205			
		ĐTĐ typ 2 (1)	92	966 $\pm$ 479			
Nhóm 3	Điểm Score $\geq$ 5	Không RLCH glucose (3)	11	1046 $\pm$ 413	0,127	0,453	0,595
		TĐTĐ (2)	20	1135 $\pm$ 244			
		ĐTĐ typ 2 (1)	92	966 $\pm$ 479			

Kiểm định bằng *t*-test

Nhận xét:

- Ở nhóm 1: gồm các đối tượng tiền ĐTĐ và không có RLCH glucose có điểm Score từ 0 - 1, chúng tôi thấy hoạt tính enzyme SOD ở nhóm tiền ĐTĐ không khác biệt so với nhóm không RLCH glucose. Nếu so với nhóm đối tượng ĐTĐ typ 2 thì hoạt tính enzyme SOD ở nhóm ĐTĐ typ 2 thấp hơn nhóm tiền ĐTĐ và nhóm không RLCH glucose.

- Ở nhóm 2: gồm các đối tượng tiền ĐTĐ và không có RLCH glucose có điểm Score từ 2 - 4, chúng tôi cũng không thấy sự khác biệt về hoạt tính enzyme SOD giữa nhóm tiền ĐTĐ và không có RLCH glucose. Nhưng nếu so với nhóm đối tượng ĐTĐ typ 2, thì hoạt tính enzyme SOD ở nhóm ĐTĐ typ 2 thấp hơn nhóm không RLCH glucose.

- Ở nhóm 3: gồm các đối tượng tiền ĐTĐ và không có RLCH glucose có điểm Score ≥ 5 , không thấy sự khác biệt hoạt tính enzyme SOD giữa nhóm tiền ĐTĐ và không có RLCH glucose. Và so với nhóm ĐTĐ , typ 2 thì cũng không có sự khác biệt hoạt tính enzyme SOD giữa cả 3 nhóm nghiên cứu.

Bảng 3.15. Hoạt tính enzyme SOD ở các phân nhóm tiền ĐTĐ

Nhóm	Số lượng	Hoạt tính SOD (U/g Hb) TB $\pm$ DLC	p
FPG	23	1126 $\pm$ 220	0,209
IGT	39	1135 $\pm$ 228	
FPG + IGT	35	1220 $\pm$ 250	

Kiểm định bằng test ANOVA

Nhận xét: chúng tôi không thấy khác biệt hoạt tính enzyme SOD giữa các nhóm rối loạn glucose máu đơn thuần, nhóm rối loạn dung nạp glucose đơn thuần và nhóm phối hợp rối loạn glucose máu đói và rối loạn dung nạp glucose.

Bảng 3.16. Hoạt tính enzyme SOD theo nhóm tuổi ở đối tượng tiền ĐTĐ

Nhóm	Số lượng	SOD (U/g Hb) TB $\pm$ DLC	p
30 - 39	21	1278 $\pm$ 212	0,045
40 - 49	28	1167 $\pm$ 268	
50 - 59	29	1090 $\pm$ 185	
60 - 70	19	1145 $\pm$ 248	

Kiểm định bằng test ANOVA

Ở các đối tượng ĐTĐ typ 2, hoạt tính enzyme SOD giảm dần khi tuổi càng cao (1129 $\pm$ 434; 1174 $\pm$ 510; 919 $\pm$ 471; 719 $\pm$ 358; p = 0,004)

Nhận xét: Ở nghiên cứu này, chúng tôi thấy cả ở nhóm tiền ĐTĐ và nhóm ĐTĐ, hoạt tính SOD giảm dần theo tuổi.

Bảng 3.17. Hoạt tính enzyme GPx ở các đối tượng tham gia nghiên cứu

Nhóm			Số lượng	Hoạt tính GPx (U/g Hb) TB $\pm$ DLC	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Nhóm 1	Điểm Score 0 - 1	Không có RLCH glucose (3)	61	49,1 $\pm$ 12,1	0,293	0,201	0,014
		TĐTĐ (2)	56	46,6 $\pm$ 8,2			
		ĐTĐ typ 2 (1)	92	45,3 $\pm$ 6,7			
Nhóm 2	Điểm Score 2 - 4	Không có RLCH glucose (3)	28	48,2 $\pm$ 11,7	0,159	0,073	0,095
		TĐTĐ (2)	21	43 $\pm$ 7,0			
		ĐTĐ typ 2 (1)	92	45,3 $\pm$ 6,7			
Nhóm 3	Điểm Score $\geq$ 5	Không có RLCH glucose (3)	11	49 $\pm$ 7,6	0,003	0,590	0,091
		TĐTĐ (2)	20	51,1 $\pm$ 11,9			
		ĐTĐ typ 2 (1)	92	45,3 $\pm$ 6,7			

Kiểm định bằng t-test

Nhận xét:

- Ở nhóm 1: gồm các đối tượng tiền ĐTĐ và không có RLCH glucose có điểm Score từ 0 - 1, chúng tôi thấy hoạt tính enzyme GPx ở nhóm tiền ĐTĐ không khác biệt so với nhóm không RLCH glucose. Nếu so với nhóm đối tượng ĐTĐ typ 2 thì hoạt tính enzyme GPx ở nhóm ĐTĐ typ 2 thấp hơn nhóm không RLCH glucose.

- Ở nhóm 2: gồm các đối tượng tiền ĐTĐ và không có RLCH glucose có điểm Score từ 2 - 4, chúng tôi cũng không thấy sự khác biệt về hoạt tính enzyme GPx giữa nhóm tiền ĐTĐ và không có RLCH glucose. Nhưng nếu so với nhóm đối tượng ĐTĐ typ 2, thì hoạt tính enzyme GPx ở nhóm ĐTĐ typ 2 không khác biệt so với nhóm không RLCH glucose, cũng như nhóm tiền ĐTĐ.

- Ở nhóm 3: gồm các đối tượng tiền ĐTĐ và không có RLCH glucose có điểm Score ≥ 5 , không thấy sự khác biệt hoạt tính enzyme GPx giữa nhóm tiền ĐTĐ, ĐTĐ typ 2 và không có RLCH glucose. Và so với nhóm ĐTĐ typ 2, thì hoạt tính enzyme GPx ở nhóm ĐTĐ typ 2 thấp hơn so với nhóm tiền ĐTĐ.

Bảng 3.18. Hoạt tính enzyme GPx ở các phân nhóm tiền ĐTĐ

Nhóm	Số lượng	Hoạt tính GPx (U/g Hb) TB $\pm$ ĐLC	p
FPG	23	46 $\pm$ 8.8	0,215
IGT	39	48,7 $\pm$ 9,3	
FPG + IGT	35	45,1 $\pm$ 9,1	

Kiểm định bằng test ANOVA

Nhận xét: không có sự khác biệt hoạt tính enzyme GPx ở nhóm có phối hợp rối loạn glucose máu lúc đói và rối loạn dung nạp glucose thấp với nhóm chỉ có rối loạn glucose máu lúc đói hoặc nhóm chỉ có rối loạn dung nạp glucose.

Bảng 3.19. Hoạt tính enzyme GPx theo nhóm tuổi ở đối tượng tiền ĐTĐ

Nhóm	Số lượng	Hoạt tính GPx (U/g Hb) TB $\pm$ DLC	p
30 - 39	21	46,7 $\pm$ 10,7	0,959
40 - 49	28	46,3 $\pm$ 8,8	
50 - 59	29	47,5 $\pm$ 8,8	
60 - 70	19	46,3 $\pm$ 9,8	

Kiểm định bằng test ANOVA

Ở các đối tượng ĐTĐ typ 2, có sự tăng dần hoạt tính GPx theo nhóm tuổi (45,2 $\pm$ 9,2; 41,2 $\pm$ 7,1; 46,8 $\pm$ 6,1; 47,0 $\pm$ 3,9; p = 0,017).

Nhận xét: Chúng tôi thấy hoạt tính enzyme GPx ở nhóm tiền ĐTĐ không khác biệt giữa các nhóm tuổi. Tuy nhiên, ở nhóm ĐTĐ typ 2 thì hoạt tính GPx tăng dần theo nhóm tuổi.

3.4. Mối liên quan giữa độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với hoạt tính enzyme SOD, GPx và một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở đối tượng tiền đái tháo đường

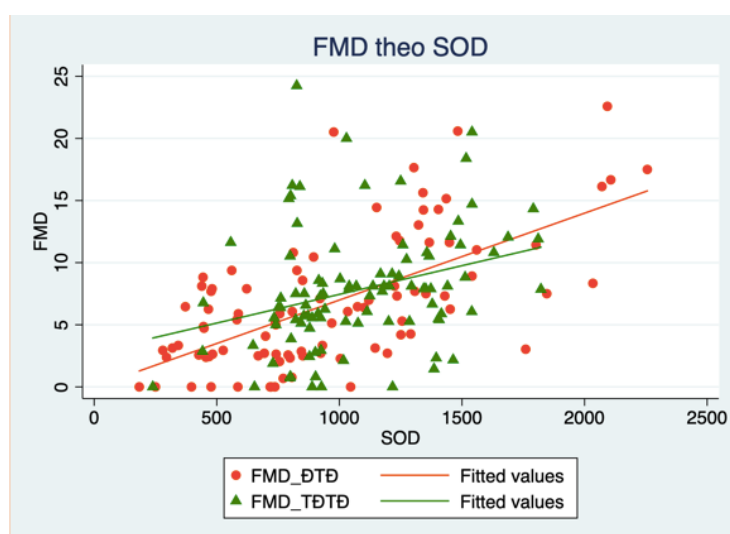
Bảng 3.20. Hoạt tính enzyme SOD ở đối tượng tiền ĐTĐ có FMD giảm và bình thường

FMD động mạch cánh tay	Số lượng	Hoạt tính SOD (U/g Hb) TB $\pm$ DLC	p
Giảm	48	1137 $\pm$ 251	0,273
Bình thường	49	1190 $\pm$ 220	

Kiểm định bằng t-test

Ở các đối tượng ĐTĐ typ 2, hoạt tính enzyme SOD ở các đối tượng có giảm FMD thấp hơn so với nhóm đối tượng có FMD bình thường (775 $\pm$ 342; 1276 $\pm$ 511; p = 0).

Nhận xét: Chúng tôi thấy ở các đối tượng ĐTĐ typ 2, hoạt tính enzyme SOD ở nhóm có FMD động mạch cánh tay giảm thấp hơn nhóm có FMD bình thường, nhưng không thấy điều này ở nhóm tiền ĐTĐ.



Đồ thị 3.1. Mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với hoạt tính enzyme SOD ở đối tượng tiền ĐTĐ, ĐTĐ typ 2

Nhóm ĐTĐ typ 2: Spearman's rho = 0,601; p = 0,000

Nhóm tiền ĐTĐ: Spearman's rho = 0,118; p = 0,248

Kiểm định bằng test kiểm định tương quan Spearman

Nhận xét: chúng tôi thấy, FMD động mạch cánh tay có tương quan thuận với hoạt tính enzyme SOD ở nhóm ĐTĐ typ 2, tuy nhiên không thấy tương quan giữa hai yếu tố này ở nhóm tiền ĐTĐ.

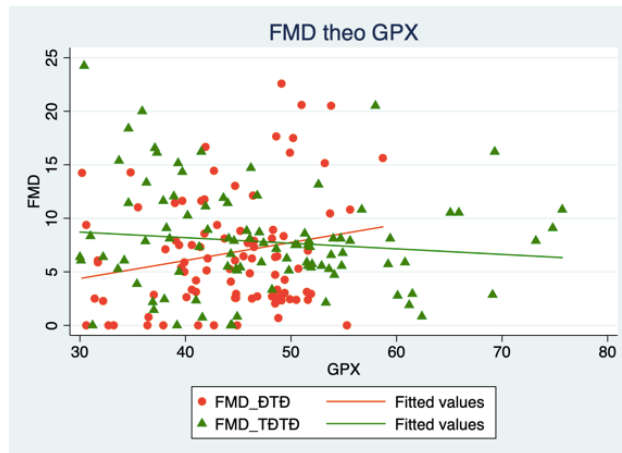
Bảng 3.21. Hoạt tính enzyme GPx ở đối tượng tiền ĐTĐ có FMD giảm và bình thường

FMD động mạch cánh tay	Số lượng	Hoạt tính GPx (U/g Hb) TB ± ĐLC	p
Giảm	48	46,7 ± 9,3	0,962
Bình thường	49	46,8 ± 9,1	

Kiểm định bằng test ANOVA

Ở các đối tượng ĐTĐ typ 2, hoạt tính enzyme GPx ở các đối tượng có giảm FMD không khác biệt so với nhóm đối tượng có FMD bình thường ($44,5 \pm 6,4$; $46,5 \pm 7,1$; p = 0,176).

Nhận xét: Chúng tôi không thấy sự khác biệt hoạt tính enzyme GPx giữa nhóm có giảm và không giảm FMD động mạch cánh tay ở cả các đối tượng tiền ĐTĐ và ĐTĐ typ 2.



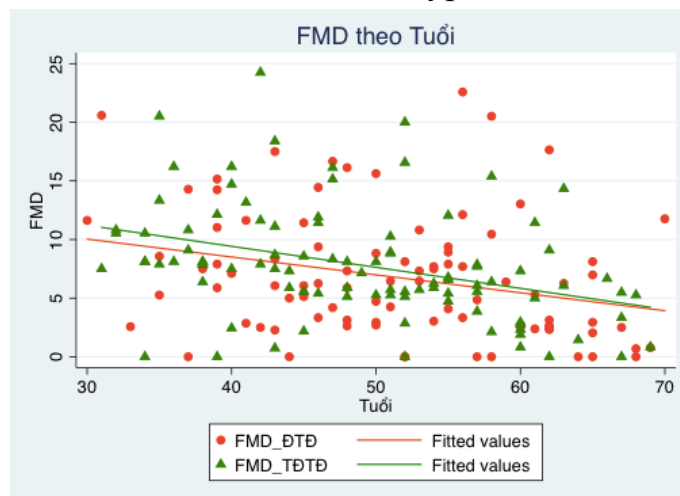
Đồ thị 3.2. Mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với hoạt tính enzyme GPx ở đối tượng tiền ĐTĐ, ĐTĐ typ 2

Nhóm ĐTĐ typ 2: Spearman's rho = 0,184; p = 0,079

Nhóm tiền ĐTĐ: Spearman's rho = - 0,02; p = 0,846.

Kiểm định bằng test kiểm định tương quan Spearman

Nhận xét: FMD động mạch cánh tay không có tương quan gì với hoạt tính enzyme GPx ở cả nhóm tiền ĐTĐ và ĐTĐ typ 2



Đồ thị 3.3. Mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với tuổi ở đối tượng tiền ĐTĐ, ĐTĐ typ 2

Nhóm ĐTĐ typ 2: Spearman's rho = - 0,309; p = 0,003

Nhóm tiền ĐTĐ: Spearman's rho = - 0,378; p = 0,000

Kiểm định bằng test kiểm định tương quan Spearman

Nhận xét: có mối tương quan nghịch giữa FMD động mạch cánh tay với tuổi ở cả hai nhóm tiền ĐTĐ và ĐTĐ typ 2

Bảng 3.22. Giá trị FMD động mạch cánh tay theo giới ở đối tượng tiền ĐTĐ

Giới	Số lượng	FMD động mạch cánh tay (%)	p
		TB $\pm$ DLC	
Nam	40	8,06 $\pm$ 5,11	0,458
Nữ	57	8,8 $\pm$ 4,51	

Kiểm định bằng test ANOVA

Ở các đối tượng ĐTĐ typ 2, chúng tôi cũng thấy không có sự khác biệt của FMD động mạch cánh tay giữa nam và nữ (7,21 $\pm$ 4,92; 6,29 $\pm$ 5,62; p = 0,402).

Nhận xét: Chúng tôi không thấy sự khác biệt FMD động mạch cánh tay giữa 2 giới ở cả nhóm tiền ĐTĐ và ĐTĐ typ 2

Bảng 3.23. Giá trị trung bình FMD động mạch cánh tay ở đối tượng tiền ĐTĐ có hút thuốc lá và không hút thuốc lá

Tình trạng hút thuốc lá	Số lượng	FMD động mạch cánh tay (%)	p
		TB $\pm$ DLC	
Có	28	7,56 $\pm$ 4,41	0,221
Không	69	8,87 $\pm$ 4,9	

Kiểm định bằng test ANOVA

Ở các đối tượng ĐTĐ typ 2, chúng tôi không thấy sự khác biệt của FMD động mạch cánh tay giữa nhóm đối tượng có hút thuốc lá và không hút thuốc lá (7,13 $\pm$ 5,18; 6,52 $\pm$ 5,36; p = 0,591).

Nhận xét: Chúng tôi thấy FMD động mạch cánh tay ở nhóm tiền ĐTĐ và ĐTĐ typ 2 có hút thuốc lá không khác biệt với nhóm không hút thuốc lá.

Bảng 3.24. FMD động mạch cánh tay ở đối tượng tiền ĐTĐ có BMI cao và bình thường

BMI (kg/m ²)	Số lượng	FMD động mạch cánh tay (%) TB ± DLC	p
≥ 23	29	9,09 ± 5,46	0,419
< 23	68	8,24 ± 4,44	

Kiểm định bằng test ANOVA

Ở các đối tượng ĐTĐ typ 2, chúng tôi cũng không thấy sự khác biệt của FMD động mạch cánh tay giữa nhóm đối tượng có BMI ≥ 23 và BMI < 23 (5,85 ± 4,77; 7,48 ± 5,58; p = 0,141).

Nhận xét: Ở cả nhóm tiền ĐTĐ và ĐTĐ typ 2, chúng tôi không thấy sự khác biệt FMD động mạch cánh tay giữa các đối tượng có BMI cao và bình thường.

Bảng 3.25. Mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với BMI ở đối tượng tiền ĐTĐ, ĐTĐ typ 2

	Tiền ĐTĐ		ĐTĐ typ 2	
BMI (kg/m ²)	Spearman's rho	P	Spearman's rho	P
	0,053	0,603	-0,112	0,288

Kiểm định bằng test kiểm định tương quan Spearman

Nhận xét: chúng tôi không thấy mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với BMI ở cả nhóm tiền ĐTĐ và ĐTĐ typ 2.

Bảng 3.26. FMD động mạch cánh tay ở đối tượng tiền ĐTĐ có vòng bụng tăng và bình thường

Vòng bụng (cm)	Số lượng	FMD động mạch cánh tay (%) TB $\pm$ DLC	p
Bình thường	62	8,47 $\pm$ 4,74	0,956
Tăng	35	8,53 $\pm$ 4,85	

Kiểm định bằng test ANOVA

Ở các đối tượng ĐTĐ typ 2, chúng tôi thấy FMD động mạch cánh tay ở nhóm có tăng vòng bụng thấp hơn nhóm có vòng bụng bình thường ($5,48 \pm 4,87$; $7,87 \pm 5,41$; $p = 0,029$).

Nhận xét: Ở nhóm tiền ĐTĐ, chúng tôi không thấy sự khác biệt FMD động mạch cánh tay giữa các đối tượng có vòng bụng tăng và bình thường. Tuy nhiên, ở nhóm ĐTĐ typ 2 chúng tôi thấy FMD động mạch cánh tay ở nhóm có vòng bụng tăng thấp hơn nhóm có vòng bụng bình thường.

Bảng 3.27. Mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với vòng bụng ở đối tượng tiền ĐTĐ, ĐTĐ typ 2

	Tiền ĐTĐ		ĐTĐ typ 2	
Vòng bụng (cm)	Spearman's rho	P	Spearman's rho	P
	0,09	0,382	-0,206	0,048

Kiểm định bằng test kiểm định tương quan Spearman

Nhận xét: chúng tôi không thấy mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với vòng bụng ở các đối tượng tiền ĐTĐ. Tuy nhiên ở nhóm ĐTĐ typ 2, có tương quan nghịch yếu giữa FMD động mạch cánh tay với vòng bụng.

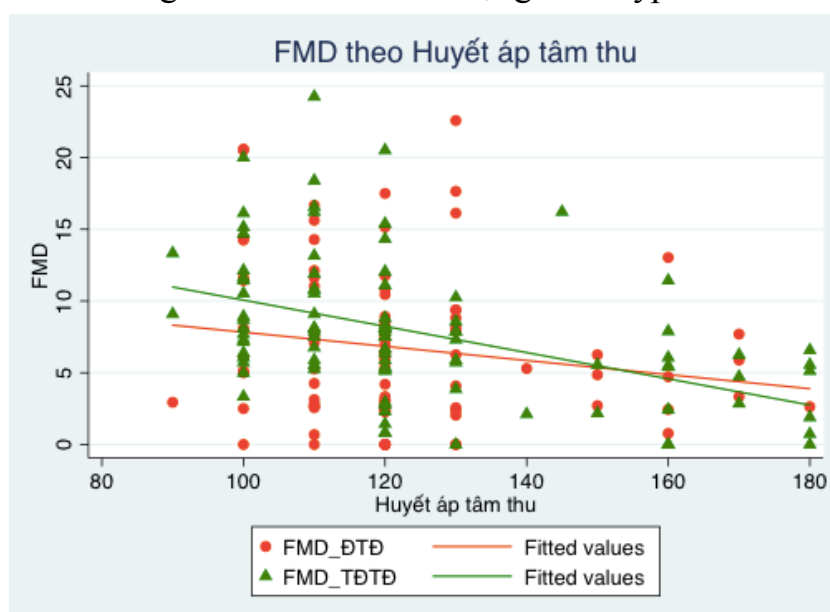
Bảng 3.28. FMD động mạch cánh tay ở đối tượng tiền ĐTĐ có và không có THA

Tình trạng tăng huyết áp (mmHg)	Số lượng	FMD động mạch cánh tay (%) TB $\pm$ DLC	p
Có	19	5,48 $\pm$ 4,50	0,002
Không	78	9,23 $\pm$ 4,55	

Kiểm định bằng test ANOVA

Ở các đối tượng ĐTĐ typ 2, chúng tôi không thấy sự khác biệt giữa FMD động mạch cánh tay ở nhóm đối tượng có THA và không có THA ($4,97 \pm 3,2$; $7,02 \pm 5,48$; $p = 0,21$).

Nhận xét: FMD động mạch cánh tay ở nhóm tiền ĐTĐ có THA thấp hơn nhóm không có THA. Tuy nhiên, không thấy sự khác biệt FMD động mạch cánh tay giữa nhóm có và không có THA ở các đối tượng ĐTĐ typ 2.



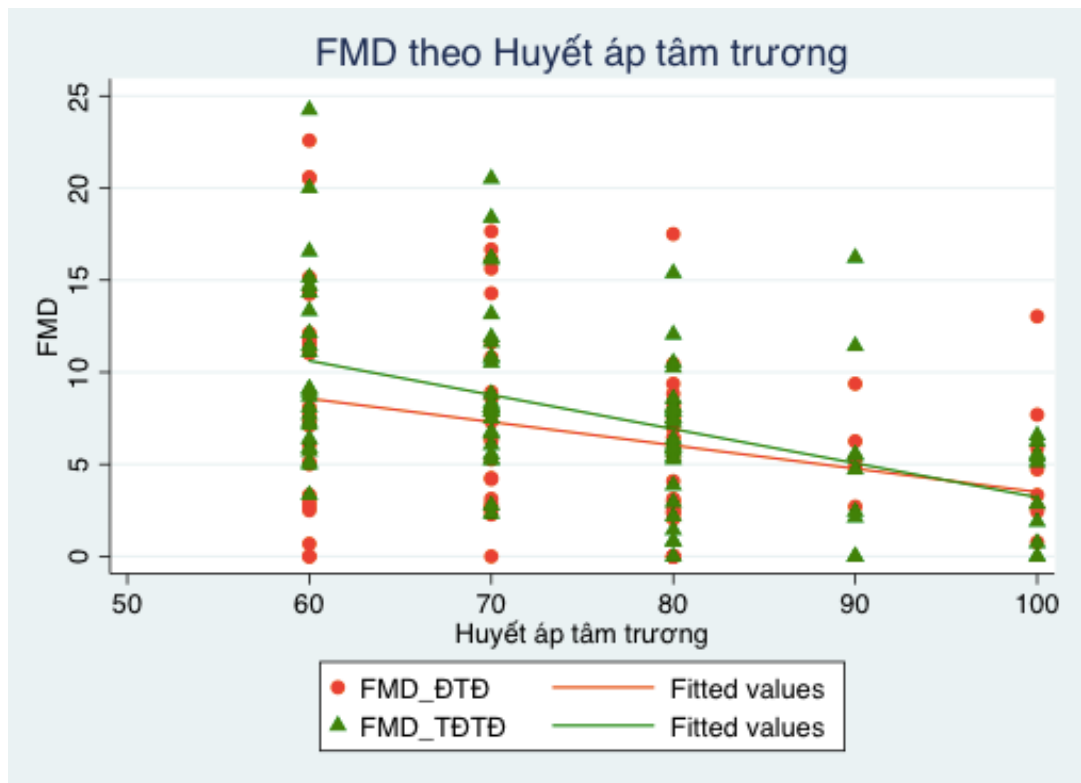
Đồ thị 3.4. Mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với huyết áp tâm thu ở đối tượng tiền ĐTĐ, ĐTĐ typ 2

Nhóm ĐTĐ typ 2: Spearman's rho = - 0,148; $p = 0,159$

Nhóm tiền ĐTĐ: Spearman's rho = - 0,453; $p = 0,000$

Kiểm định bằng test kiểm định tương quan Spearman

Nhận xét: chúng tôi thấy có mối tương quan nghịch giữa FMD động mạch cánh tay với huyết áp tâm thu ở đối tượng tiền ĐTĐ. Tuy nhiên, ở nhóm ĐTĐ typ 2, chúng tôi lại không thấy có mối tương quan gì.



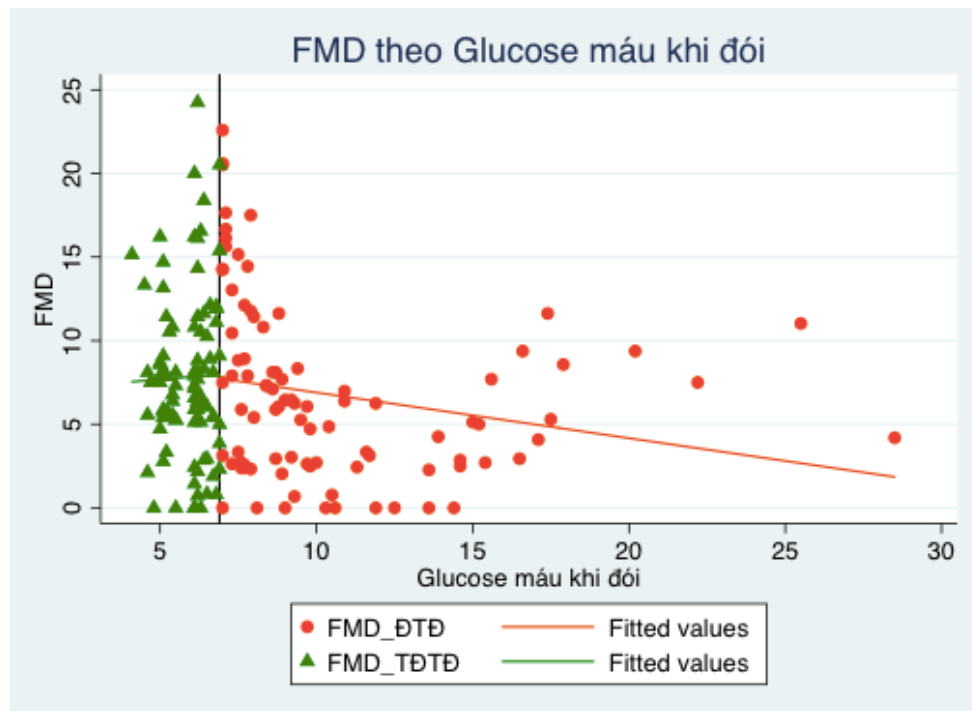
Đồ thị 3.5. Mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với huyết áp tâm trương ở đối tượng tiền ĐTĐ, ĐTĐ typ 2

Nhóm ĐTĐ typ 2: Spearman's rho = - 0,268; p = 0,010

Nhóm tiền ĐTĐ: Spearman's rho = - 0,462; p = 0,000

Kiểm định bằng test kiểm định tương quan Spearman

Nhận xét: chúng tôi thấy có mối tương quan nghịch giữa FMD động mạch cánh tay với huyết áp tâm trương ở cả nhóm tiền ĐTĐ và ĐTĐ typ 2, nhưng ở nhóm tiền ĐTĐ mối tương quan chặt chẽ hơn,



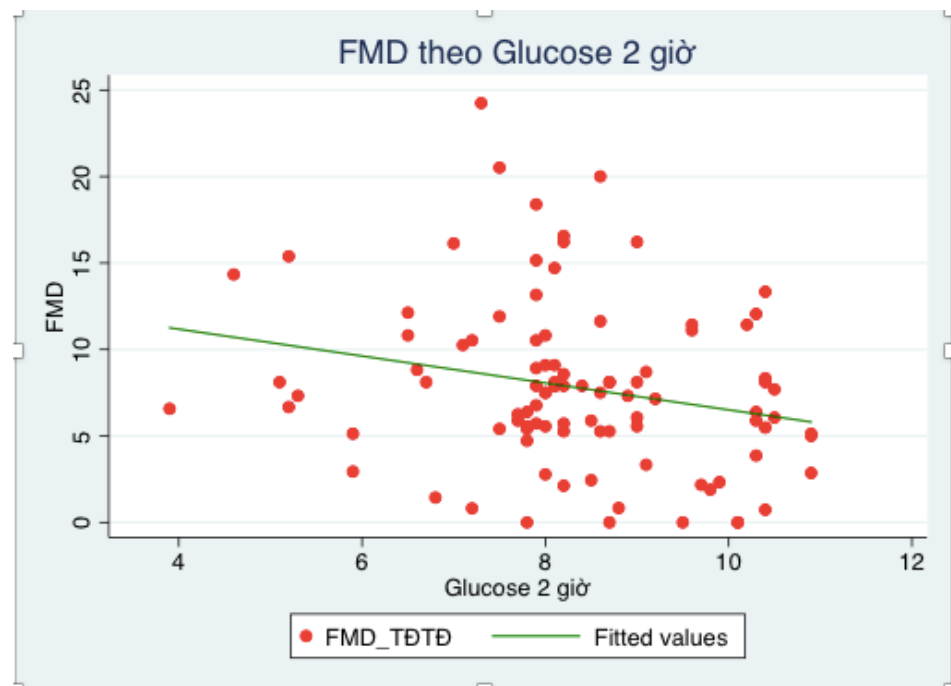
Đồ thị 3.6. Mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với nồng độ glucose máu lúc đói ở đối tượng tiền ĐTĐ, ĐTĐ typ 2

Nhóm ĐTĐ typ 2: Spearman's $\rho = -0,394$; $p = 0,000$

Nhóm tiền ĐTĐ: Spearman's $\rho = 0,006$; $p = 0,953$

Kiểm định bằng test kiểm định tương quan Spearman

Nhận xét: chúng tôi không thấy có mối tương quan nào giữa FMD động mạch cánh tay với nồng độ glucose máu lúc đói ở các đối tượng tiền ĐTĐ. Tuy nhiên, ở nhóm ĐTĐ typ 2, lại có mối tương quan nghịch giữa FMD động mạch cánh tay với nồng độ glucose máu lúc đói



Đồ thị 3.7. Mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với nồng độ glucose 2 giờ sau NPDN glucose ở đối tượng tiền ĐTĐ

Spearman's rho = - 0,213; p = 0,037

Kiểm định bằng test kiểm định tương quan Spearman

Nhận xét: có mối tương quan nghịch giữa FMD động mạch cánh tay với nồng độ glucose máu 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose.

Bảng 3.29. Mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với HbA1c ở đối tượng tiền ĐTĐ, ĐTĐ typ 2

	Tiền ĐTĐ		ĐTĐ typ 2	
Chỉ số HbA1c (%)	Spearman's rho	P	Spearman's rho	P
	-0,168	0,100	-0,283	0,006

Kiểm định bằng test kiểm định tương quan Spearman

Nhận xét: FMD động mạch cánh tay có tương quan nghịch với HbA1c ở nhóm ĐTĐ typ 2, nhưng không thấy mối liên quan giữa FMD với HbA1c ở nhóm tiền ĐTĐ.

Bảng 3.30. FMD động mạch cánh tay ở các đối tượng tiền ĐTD có nồng độ Cholesterol toàn phần ở mức có nguy cơ và bình thường

Nhóm Cholesterol toàn phần (mmol/l)	Số lượng	FMD động mạch cánh tay (%) TB ± DLC	P
≥ 5,2 mmol/l	38	8,31 ± 5,4	0,758
< 5,2 mmol/l	59	8,61 ± 4,34	

Kiểm định bằng test ANOVA

Ở các đối tượng ĐTD typ 2, chúng tôi thấy FMD động mạch cánh tay ở nhóm có nồng độ Cholesterol toàn phần ở mức có nguy cơ thấp hơn ở nhóm bình thường ($5,25 \pm 4,06$; $8,53 \pm 6,0$; $p = 0,003$).

Nhận xét: Chúng tôi thấy không thấy sự khác biệt FMD động mạch cánh tay ở nhóm đối tượng tiền ĐTD có tăng Cholesterol toàn phần và bình thường. Tuy nhiên, ở nhóm ĐTD typ 2, FMD động mạch cánh tay ở nhóm có tăng Cholesterol toàn phần thấp hơn nhóm bình thường

Bảng 3.31. Mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với nồng độ Cholesterol toàn phần ở đối tượng tiền ĐTD, ĐTD typ 2

	Tiền ĐTD		ĐTD typ 2	
Nồng độ Cholesterol Toàn phần (mmol/l)	Spearman's rho	P	Spearman's rho	P
	-0,176	0,085	-0,242	0,020

Kiểm định bằng test kiểm định tương quan Spearman

Nhận xét: không có mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với nồng độ Cholesterol toàn phần ở nhóm tiền ĐTD. Tuy nhiên, ở nhóm ĐTD typ 2, chúng tôi thấy có mối tương quan nghịch giữa FMD động mạch cánh tay với nồng độ Cholesterol toàn phần.

Bảng 3.32. FMD động mạch cánh tay ở các đối tượng tiền ĐTĐ có nồng độ Triglyceride ở mức có nguy cơ và bình thường

Nhóm Triglyceride (mmol/l)	Số lượng	FMD động mạch cánh tay (%) TB $\pm$ DLC	p
$\geq 1,7$ mmol/l	47	8,57 $\pm$ 5,43	0,876
< 1,7 mmol/l	50	8,42 $\pm$ 4,07	

Kiểm định bằng test ANOVA

Ở các đối tượng ĐTĐ typ 2, chúng tôi cũng không thấy sự khác biệt của FMD động mạch cánh tay giữa nhóm có nồng độ Triglyceride ở mức có nguy cơ và bình thường ($6,58 \pm 5,24$; $7,11 \pm 5,4$; $p = 0,649$).

Nhận xét: Chúng tôi không thấy sự khác biệt FMD động mạch cánh tay giữa nhóm tiền ĐTĐ và ĐTĐ typ 2 có nồng độ Triglyceride tăng và bình thường.

Bảng 3.33. Mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với nồng độ Triglyceride ở đối tượng tiền ĐTĐ, ĐTĐ typ 2

	Tiền ĐTĐ		ĐTĐ typ 2	
Nồng độ Triglyceride (mmol/l)	Spearman's rho	P	Spearman's rho	P
	-0,057	0,582	0,022	0,836

Kiểm định bằng test kiểm định tương quan Spearman

Nhận xét: chúng tôi không thấy mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với nồng độ Triglyceride ở cả nhóm tiền ĐTĐ và ĐTĐ typ 2

Bảng 3.34. FMD động mạch cánh tay ở các đối tượng tiền ĐTĐ có nồng độ LDL-Cholesterol ở mức có nguy cơ và bình thường

Nhóm LDL-Cholesterol (mmol/l)	Số lượng	FMD động mạch cánh tay (%) TB ± DLC	p
≥ 3,34 mmol/l	22	6,51 ± 4,12	0,026
< 3,34 mmol/l	75	9,07 ± 4,8	

Kiểm định bằng test ANOVA

Ở các đối tượng ĐTĐ typ 2, chúng tôi thấy FMD động mạch cánh tay ở nhóm có nồng độ LDL-Cholesterol ở mức có nguy cơ thấp hơn ở nhóm bình thường ($4,9 \pm 4,33$; $8,17 \pm 5,52$; $p = 0,003$).

Nhận xét: FMD động mạch cánh tay ở nhóm tiền ĐTĐ và ĐTĐ typ 2 có tăng LDL-Cholesterol thấp hơn nhóm có LDL-Cholesterol bình thường.

Bảng 3.35. Môi tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với nồng độ LDL-Cholesterol ở đối tượng tiền ĐTĐ, ĐTĐ typ 2

	Tiền ĐTĐ		ĐTĐ typ 2	
Nồng độ LDL-Cholesterol (mmol/l)	Spearman's rho	P	Spearman's rho	P
	-0,251	0,013	-0,266	0,010

Kiểm định bằng test kiểm định tương quan Spearman

Nhận xét: chúng tôi thấy có môi tương quan nghịch giữa FMD động mạch cánh tay với nồng độ LDL-Cholesterol ở cả đối tượng tiền ĐTĐ và ĐTĐ typ 2.

Bảng 3.36. FMD động mạch cánh tay ở các đối tượng tiền ĐTĐ có nồng độ HDL-Cholesterol ở mức có nguy cơ và bình thường

Nhóm HDL-Cholesterol (mmol/l)	Số lượng	FMD động mạch cánh tay (%) TB ± DLC	p
< 1 mmol/l	18	8,35 ± 4,34	0,887
≥ 1 mmol/l	79	8,53 ± 4,87	

Kiểm định bằng test ANOVA

Ở các đối tượng ĐTĐ typ 2, chúng tôi thấy FMD động mạch cánh tay ở nhóm có nồng độ HDL-Cholesterol ở mức có nguy cơ thấp hơn ở nhóm bình thường ($4,48 \pm 5,1$; $7,75 \pm 5,07$; $p = 0,006$).

Nhận xét: FMD động mạch cánh tay ở nhóm tiền ĐTĐ có giảm HDL-Cholesterol không khác biệt với nhóm có HDL-Cholesterol bình thường. Tuy nhiên, ở nhóm ĐTĐ typ 2 thì các đối tượng có giảm HDL-Cholesterol có FMD thấp hơn nhóm có HDL-Cholesterol bình thường.

Bảng 3.37. Mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với nồng độ HDL-Cholesterol ở đối tượng tiền ĐTĐ, ĐTĐ typ 2

	Tiền ĐTĐ		ĐTĐ typ 2	
Nồng độ HDL-Cholesterol (mmol/l)	Spearman's rho	P	Spearman's rho	P
	0,019	0,850	0,232	0,026

Kiểm định bằng test kiểm định tương quan Spearman

Nhận xét: chúng tôi không thấy có mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với nồng độ HDL-Cholesterol ở các đối tượng tiền ĐTĐ, tuy nhiên ở nhóm ĐTĐ typ 2, chúng tôi thấy có tương quan thuận giữa FMD động mạch cánh tay với nồng độ HDL-Cholesterol

Bảng 3.38. Giá trị hs-CRP ở nhóm không RLCH glucose theo các mức của tứ phân vị

Mức phần trăm của tứ phân vị	CRP-hs (mg/l)
25%	0,0
50%	0,1
75%	0,2

Mức cao nhất trong tứ phân vị của CRP-hs ở nhóm không RLCH glucose là 0,2 mg/l. Do vậy, các giá trị CRP-hs > 0,2 mg/l được đánh giá là có nguy cơ và các giá trị CRP-hs ≤ 0,2 mg/l được xem là bình thường.

Bảng 3.39. FMD động mạch cánh tay ở các đối tượng tiền ĐTĐ có nồng độ hs-CRP ở mức có nguy cơ và bình thường

Nhóm CRP-hs (mg/l)	Số lượng	FMD động mạch cánh tay (%) TB ± ĐLC	p
≥ 0,2 mg/l	53	8,5 ± 4,33	0,993
< 0,2 mg/l	44	8,49 ± 5,27	

Kiểm định bằng test ANOVA

Ở các đối tượng ĐTĐ typ 2, chúng tôi thấy FMD động mạch cánh tay ở nhóm có nồng độ CRP-hs ở mức có nguy cơ không khác biệt so với nhóm bình thường ($7,12 \pm 5,36$; $5,99 \pm 5,10$; $p = 0,340$).

Nhận xét: Ở nhóm tiền ĐTĐ và ĐTĐ typ 2, FMD động mạch cánh tay ở các đối tượng có CRP ở mức nguy cơ không khác biệt so với nhóm bình thường.

Bảng 3.40. Mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với nồng độ CRP-hs ở đối tượng tiền ĐTĐ, ĐTĐ typ 2

	Tiền ĐTĐ		ĐTĐ typ 2	
Nồng độ hs - CRP (mg/l)	Spearman's rho	P	Spearman's rho	P
	0,008	0,934	0,103	0,328

Kiểm định bằng test kiểm định tương quan Spearman

Nhận xét: chúng tôi thấy FMD động mạch cánh tay không có tương quan với nồng độ CRP-hs ở cả nhóm tiền ĐTĐ và ĐTĐ typ 2

Bảng 3.41. Giá trị HOMA-IR ở nhóm không RLCH glucose theo các mức của tứ phân vị

Mức phần trăm của tứ phân vị	HOMA-IR
25%	1,13
50%	1,74
75%	2,37

Mức cao nhất trong tứ phân vị của chỉ số HOMA-IR ở nhóm không RLCH glucose là 2,37. Do vậy, các giá trị HOMA-IR > 2,37 được đánh giá là có đề kháng insulin, và các giá trị HOMA-IR ≤ 2,37 được xem là bình thường.

Bảng 3.42. FMD động mạch cánh tay ở các đối tượng tiền ĐTĐ có và không có đề kháng insulin theo chỉ số HOMA-IR

Tình trạng đề kháng insulin	Số lượng	FMD động mạch cánh tay (%) TB $\pm$ DLC	P
Không kháng	58	8,71 $\pm$ 4,48	0,591
Có kháng	39	8,17 $\pm$ 5,18	

Kiểm định bằng test ANOVA

Ở các đối tượng ĐTĐ typ 2, chúng tôi thấy FMD động mạch cánh tay ở nhóm có đề kháng insulin thấp hơn so với nhóm bình thường ($5,09 \pm 3,72$; $9,73 \pm 6,30$; $p = 0,000$).

Nhận xét: Chúng tôi không thấy khác biệt FMD động mạch cánh tay ở nhóm tiền ĐTĐ có kháng và không kháng insulin. Tuy nhiên, ở nhóm ĐTĐ typ 2, FMD động mạch cánh tay ở nhóm đề kháng insulin thấp hơn so với nhóm không kháng.

Bảng 3.43. Mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với HOMA-IR ở đối tượng tiền ĐTĐ, ĐTĐ typ 2

	Tiền ĐTĐ		ĐTĐ typ 2	
HOMA-IR	Spearman's rho	P	Spearman's rho	P
	-0,028	0,782	-0,468	0,000

Kiểm định bằng test kiểm định tương quan Spearman

Nhận xét: FMD động mạch cánh tay không tương quan với chỉ số đề kháng insulin HOMA-IR ở nhóm tiền ĐTĐ. Tuy nhiên, ở nhóm ĐTĐ typ 2, có tương quan nghịch giữa FMD động mạch cánh tay với chỉ số HOMA-IR

Bảng 3.44. Mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với nồng độ Insulin huyết tương lúc đói ở đối tượng tiền ĐTĐ, ĐTĐ typ 2

	Tiền ĐTĐ		ĐTĐ typ 2	
Nồng độ Insulin	Spearman's rho	P	Spearman's rho	P
huyết tương				
(pmol/l)	-0,021	0,841	-0,411	0,000

Kiểm định bằng test kiểm định tương quan Spearman

Nhận xét: chúng tôi không thấy có mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với nồng độ insulin huyết tương lúc đói ở các đối tượng tiền ĐTĐ. Tuy nhiên, ở các đối tượng ĐTĐ typ 2, có mối tương quan nghịch giữa FMD động mạch cánh tay với nồng độ insulin huyết tương.

Bảng 3.45. Mô hình hồi quy logistics đa biến giữa FMD động mạch cánh tay với hoạt tính enzyme SOD, GPx và một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở các đối tượng tiền ĐTĐ

Chỉ số	Tiền ĐTĐ			ĐTĐ typ 2		
	OR	CI	P	OR	CI	P
Phân nhóm tuổi	6,367	2,4 - 16,892	0,000	1,844	0,873 - 3,899	0,109
Giới tính	1,062	0,12- 9,436	0,957	3,523	0,454 - 27,340	0,228
Hút thuốc lá	16,892	1,205 - 236,762	0,036	2,265	0,376 - 13,658	0,372
Tăng huyết áp	12,090	1,991 - 73,421	0,007	0,828	0,113 - 6,072	0,852
Phân loại nồng độ Cholesterol toàn phần	1,943	0,4 - 9,438	0,41	1,686	0,284 - 10,01	0,566
Phân loại nồng độ Triglyceride	0,906	0,211 - 3,902	0,895	0,571	0,15 - 2,179	0,412
Phân loại nồng độ HDL-Cholesterol	0,409	0,069 - 2,404	0,322	0,557	0,121 - 2,566	0,453
Phân loại nồng độ LDL-Cholesterol	0,812	0,126 - 5,212	0,826	0,666	0,104 - 4,272	0,668
Phân loại HOMA-IR	1,452	0,293 - 7,206	0,648	0,454	0,069 - 3,008	0,413
Nồng độ Insulin huyết tương lúc đói	1,025	0,898 - 1,169	0,714	1,117	0,973- 1,282	0,118
Nồng độ CRP-hs	4,94	0,411 - 59,376	0,208	0,85	0,288 - 2,506	0,768
Phân loại BMI	0,338	0,061 - 1,882	0,216	0,784	0,166 - 3,701	0,758
Phân loại vòng bụng	2,561	0,451 - 14,537	0,289	1,358	0,353 - 5,227	0,657
Nồng độ glucose máu đói	0,593	0,202 - 1,736	0,34	1,114	0,937 - 1,324	0,223
Nồng độ glucose máu 2 giờ sau NPDN	1,781	1,027 - 3,087	0,040			
HbA1c	0,361	0,055 - 2,367	0,288	1,423	1,014 - 1,997	0,042
Hoạt tính enzyme SOD	1,0	0,997 - 1,003	0,889	0,997	0,996 - 0,999	0,002
Hoạt tính enzyme GPx	0,989	0,926 - 1,057	0,747	1,008	0,917 - 1,108	0,868

Kiểm định bằng mô hình hồi quy logistic đa biến với điểm cắt của giá trị FMD động mạch cánh tay = 7,5%

Nhận xét: Ở nhóm tiền ĐTĐ:

+ Nếu tuổi của đối tượng tham gia nghiên cứu cứ tăng lên 10 tuổi thì nguy cơ giảm FMD động mạch cánh tay $< 7,5\%$ là 6 lần, kết quả này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,000$.

+ Các đối tượng có THA có nguy cơ giảm FMD động mạch cánh tay $< 7,5\%$ gấp 12 lần so với các đối tượng không có THA, kết quả này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,007$.

+ Các đối tượng hút thuốc lá có nguy cơ giảm FMD $< 7,5\%$ gấp gần 17 lần so với các đối tượng không hút thuốc lá, kết quả này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,036$.

+ Nếu nồng độ glucose máu 2 giờ sau NPDN glucose tăng sẽ làm tăng nguy cơ giảm FMD $< 7,5\%$, kết quả này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,040$.

Ở nhóm ĐTĐ typ 2:

+ Nếu HbA1c tăng thì sẽ làm tăng nguy cơ giảm FMD động mạch cánh tay $< 7,5\%$, kết quả này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,042$.

+ Nếu hoạt tính enzyme SOD tăng thì nguy cơ giảm FMD động mạch cánh tay $< 7,5\%$ giảm đi, kết quả này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$.

Bảng 3.46. Phương trình dự đoán tỉ lệ xuất hiện giảm FMD (< 7,5%) dựa vào mô hình hồi quy logistic đa biến cho nhóm tiền đái tháo đường

Chỉ số	Coef	SE	P
Phân nhóm tuổi	1,424	0,339	0,000
Hút thuốc lá	1,496	0,193	0,014
Tăng huyết áp	2,509	0,81	0,002
Nồng độ glucose máu 2 giờ sau NPDN	0,339	0,606	0,079
Hằng số	-7,288	2,13	0,001

$$R^2 = 0,3647$$

Phương trình dự đoán tỉ lệ xuất hiện giảm FMD < 7,5% ở đối tượng tiền ĐTĐ:

$$e^{(-7,288 + 1,424 \times \text{Phân nhóm tuổi} + 0,496 \times \text{Hút thuốc lá} + 2,509 \times \text{Tăng huyết áp} + 0,339 \times \text{Nồng độ glucose máu 2 giờ sau NPDN})}$$

p =

$$1 + e^{(7,288 + 1,424 \times \text{Phân nhóm tuổi} + 0,496 \times \text{Hút thuốc lá} + 2,509 \times \text{Tăng huyết áp} + 0,339 \times \text{Nồng độ glucose máu 2 giờ sau NPDN})}$$

Nhận xét:

Mô hình trên cho thấy các yếu tố phân nhóm tuổi, hút thuốc lá, tăng huyết áp, nồng độ glucose máu 2 giờ sau NPDN glucose dự đoán được 36,47% tình trạng giảm của FMD động mạch cánh tay (< 7,5%) ở các đối tượng tiền ĐTĐ

P là tỉ lệ xuất hiện FMD < 7,5% ở đối tượng tiền ĐTĐ.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm của mẫu nghiên cứu

Qua khảo sát trên 92 đối tượng ĐTĐ typ 2, 97 đối tượng tiền ĐTĐ và 100 người không có RLCH glucose, chúng tôi có các bàn luận sau:

Phân bố độ tuổi ở 3 nhóm nghiên cứu là tương đương nhau ($p > 0,05$). Tuổi trung bình ở nhóm ĐTĐ typ 2 là $51,53 \pm 9,7$, của nhóm tiền ĐTĐ là $48,96 \pm 9,98$ và của nhóm không RLCH glucose là $50,11 \pm 10,09$. Tuổi trung bình của các đối tượng trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự của Ragab A. Mahfouz (2014) [79], nhưng thấp hơn độ tuổi trong nghiên cứu của Carlos J. Rodriguez (2005) [88]. Không có sự khác biệt về tỉ lệ nam/nữ ở cả 3 nhóm nghiên cứu (tỉ lệ nam/nữ ở nhóm ĐTĐ typ 2 là 1; ở nhóm tiền ĐTĐ là 0,7 và ở nhóm không RLCH glucose là 0,72; $p > 0,05$), cũng tương tự như trong các nghiên cứu trước đó của Ragab A. Mahfouz (2014), Carlos J. Rodriguez (2005).

Xem xét các chỉ số đánh giá tình trạng thừa cân, béo phì của các đối tượng trong nhóm nghiên cứu, chúng tôi thấy: chỉ số BMI trung bình ở 3 nhóm có sự khác biệt. Trong đó, BMI trung bình ở nhóm ĐTĐ typ 2 cao hơn hẳn so với nhóm không RLCH glucose ($22,98 \pm 2,73$ so với $21,98 \pm 2,67$; $p = 0,011$). Tuy nhiên, không có sự khác biệt về BMI trung bình ở nhóm tiền ĐTĐ so với nhóm không RLCH glucose ($22,15 \pm 2,92$ so với $21,98 \pm 2,67$; $p = 0,674$). Nhìn chung, BMI trung bình của cả 3 nhóm nghiên cứu đều nằm trong giới hạn bình thường. So với các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài thì chỉ số BMI của đối tượng tham gia nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn đáng kể, hầu hết đều là các đối tượng thừa cân, béo phì như nghiên cứu của Carlos J. Rodriguez (2005), Ragab A. Mahfouz (2013), đây là điều tất yếu vì tỉ lệ béo phì của người Việt nam là rất thấp, các đối tượng được chọn ngẫu nhiên nên điều này thể hiện đặc điểm chung về BMI của người Việt. Chỉ số vòng bụng của đối tượng ở nhóm ĐTĐ typ 2 cao hơn so với nhóm tiền ĐTĐ

và không có RLCH glucose, nhưng không thấy khác biệt chỉ số vòng bụng giữa nhóm tiền ĐTĐ với nhóm không RLCH glucose.

Chỉ số huyết áp tâm thu và tâm trương ở nhóm ĐTĐ typ 2 cao hơn so với nhóm không RLCH glucose ($121,9 \pm 18$ mmHg so với $114,5 \pm 18,1$ mmHg; $p = 0,005$ và $74,3 \pm 12$ mmHg so với $70,6 \pm 10,9$ mmHg; $p = 0,024$). Đặc điểm huyết áp của nhóm ĐTĐ typ 2 trong nghiên cứu của chúng tôi cũng giống với các nhóm đối tượng ĐTĐ typ 2 trong các nghiên cứu trước đó của Võ Bảo Dũng (2012) [66], Ronald M.A. Henry [89]. Và ở nhóm tiền ĐTĐ, chúng tôi cũng thấy sự khác biệt chỉ số huyết áp tâm thu cũng như huyết áp tâm trương so với nhóm không RLCH glucose ($124,6 \pm 24,2$ so với $114,5 \pm 18,1$; $p = 0,001$), và ($75,2 \pm 12,5$ so với $70,6 \pm 10,9$; $p = 0,007$). Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ đối tượng tiền ĐTĐ có THA cao hơn so với nhóm không RLCH glucose, không thấy khác biệt giữa tỉ lệ THA ở nhóm ĐTĐ typ 2 với nhóm không RLCH glucose. Điều này khá quan trọng vì khi THA kết hợp với glucose máu tăng sẽ làm tăng tỉ lệ biến cố tim mạch ở các đối tượng tiền ĐTĐ.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi thấy tỉ lệ đối tượng ĐTĐ typ 2 có hút thuốc lá cao hơn so với nhóm không hút thuốc ($p = 0,023$), nếu so với các nghiên cứu trước đó của Võ Bảo Dũng [66] và Ronald M.A. Henry [89] thì không thấy khác biệt. Tuy nhiên, chúng tôi không thấy khác biệt tỉ lệ hút thuốc lá giữa nhóm tiền ĐTĐ và nhóm không RLCH glucose. Hút thuốc lá được coi là yếu tố nguy cơ tim mạch quan trọng nên khi kết hợp với tăng glucose máu sẽ làm tăng tỉ lệ biến cố tim mạch ở các đối tượng ĐTĐ.

Xem xét các thông số cận lâm sàng chúng tôi thấy: nồng độ cholesterol toàn phần, Triglyceride, LDL-Cholesterol, nồng độ CRP-hs ở nhóm ĐTĐ typ 2 cao hơn so với nhóm không RLCH glucose ($p < 0,05$). Nồng độ insulin huyết tương lúc đói ở nhóm ĐTĐ typ 2 và tiền ĐTĐ không khác biệt so với nhóm không RLCH glucose ($p > 0,05$). Nồng độ Cholesterol toàn phần, LDL-Cholesterol, CRP-hs ở nhóm tiền ĐTĐ cao hơn so với nhóm không RLCH glucose ($p < 0,05$). Nồng độ HDL-Cholesterol ở nhóm ĐTĐ typ 2 thấp hơn nhóm không RLCH glucose ($p < 0,05$) nhưng không thấy khác biệt nồng độ HDL-Cholesterol giữa nhóm tiền ĐTĐ và nhóm không RLCH glucose. Chỉ số HOMA-IR ở nhóm ĐTĐ typ 2 và tiền ĐTĐ cao hơn so với ở nhóm không

RLCH glucose ($p < 0,05$). Nhìn chung đặc điểm về lipid máu, kháng insulin của các đối tượng ĐTĐ typ 2 trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự các đối tượng ĐTĐ typ 2 trong các nghiên cứu của một số tác giả trước đó [66], [89]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, các đối tượng tiền ĐTĐ có nguy cơ tim mạch cao hơn nhóm không RLCH glucose vì nồng độ các thông số lipid máu xấu hơn, chỉ số kháng insulin cũng cao hơn, đây là điều khác biệt so với nghiên cứu của một số tác giả trước đó như [70], [79].

4.2. Độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay, hoạt tính enzyme SOD và GPx ở các đối tượng tiền đái tháo đường

4.2.1. Đường kính động mạch cánh tay trước khi tạo kích thích tăng dòng chảy và độ giãn tuyệt đối của động mạch cánh tay

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đường kính động mạch cánh tay trung bình trước khi tạo kích thích gây tăng dòng chảy (D1) ở nhóm ĐTĐ typ 2, nhóm tiền ĐTĐ và nhóm không RLCH glucose không có sự khác biệt ($3,75 \pm 0,51$ mm ở nhóm ĐTĐ typ 2; $3,76 \pm 0,42$ mm ở nhóm tiền ĐTĐ và $3,65 \pm 0,46$ mm ở nhóm không RLCH glucose; $p > 0,05$).

Đường kính động mạch cánh tay trước khi tạo kích thích gây tăng dòng chảy (D1) của các đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi cũng gần tương đương với kết quả đường kính động mạch cánh tay trước khi tạo kích thích tăng dòng chảy của một số các tác giả trong các nghiên cứu trước đây. Ví dụ: Gary F. Mitchell và CS (2004) nghiên cứu mối liên quan giữa FMD động mạch cánh tay với nghiệm pháp gia tăng lực đè tại chỗ ở động mạch cánh tay (local brachial artery shear stress) trên 2045 người khỏe mạnh (trong đó có 1107 nữ, tuổi trung bình 61 tuổi). Kết quả D1 = $3,7 \pm 0,6$ mm ở nữ và $4,9 \pm 0,6$ mm ở nam [90]. Todd J Anderson và CS (2000) nghiên cứu hiệu quả của các loại thuốc nhóm ức chế men chuyển lên FMD động mạch cánh tay ở những đối tượng có bệnh mạch vành, tuổi trung bình là $58 \pm 0,9$ năm. Kết quả cho thấy, D1 trung bình ở 4 nhóm đối tượng tham gia nghiên cứu lần lượt là $3,9 \pm 0,1$ mm; $3,8 \pm 0,1$ mm; $4,0 \pm 0,1$ mm và $3,8 \pm 0,1$ mm [91]. Võ Bảo Dũng (2012) nghiên cứu FMD ở đối tượng ĐTĐ typ 2 mới phát hiện. Kết quả cho thấy D1 = $3,77 \pm 0,54$ mm ở nhóm ĐTĐ và D1 = $3,74 \pm 0,45$ mm ở nhóm chứng ($p > 0,05$) [66].

Việc tương đồng giữa 3 nhóm nghiên cứu về trung bình đường kính động mạch cánh tay trước khi tạo kích thích tăng dòng chảy (D1) có ý nghĩa quan trọng trong đánh giá FMD, vì đảm bảo được tính khách quan giữa các nhóm đối tượng tham gia nghiên cứu. Vì kích thước động mạch cánh tay có ảnh hưởng lớn đến đáp ứng giãn mạch của động mạch sau kích thích. Nếu đường kính động mạch cánh tay càng nhỏ thì khả năng đáp ứng kích thích càng tăng. Chính vì vậy, sự tương đồng của đường kính động mạch cánh tay giữa 3 nhóm nghiên cứu đảm bảo sự đáp ứng với kích thích giãn mạch giữa 3 nhóm đối tượng không bị ảnh hưởng bởi yếu tố chủ quan [41].

Khi phân nhóm tiền ĐTĐ và nhóm không RLCH glucose theo thang điểm Score-European đánh giá nguy cơ tim mạch và so sánh với nhóm ĐTĐ typ 2, chúng tôi thấy độ giãn tuyệt đối của động mạch cánh tay ở nhóm ĐTĐ typ 2 thấp hơn nhóm không RLCH glucose và nhóm tiền ĐTĐ ở những đối tượng có điểm Score-European thấp hay mức nguy cơ tim mạch thấp. Tuy nhiên, khi nguy cơ tim mạch ở mức vừa thì chỉ thấy sự khác biệt của độ giãn tuyệt đối động mạch cánh tay ở nhóm ĐTĐ typ 2 so với nhóm không RLCH glucose và ở những đối tượng nguy cơ tim mạch cao, chúng tôi không thấy sự khác biệt độ giãn tuyệt đối của động mạch cánh tay giữa 3 nhóm. Trong nghiên cứu này của chúng tôi, phân bố tuổi và giới ở cả 3 nhóm đối tượng tham gia nghiên cứu đều tương đương nhau, điều này rất có lợi để loại bỏ ảnh hưởng của tuổi và giới lên độ giãn của động mạch cánh tay [92]. Chúng tôi cho rằng có thể ở các đối tượng có nguy cơ tim mạch thấp mức độ VXĐM nhẹ, thành mạch vẫn còn khả năng đàn hồi tốt nên sự khác biệt về độ giãn của động mạch sẽ bộc lộ rõ hơn, và phân tích trên những đối tượng này chúng tôi thấy khả năng giãn của thành mạch ở những đối tượng mắc tiền ĐTĐ đã giảm hơn so với những người bình thường nhưng chưa có ý nghĩa, và đến giai đoạn ĐTĐ thực sự thì độ giãn của thành mạch giảm sâu hơn nữa. Tuy nhiên, khi phân tích trên những đối tượng có mức nguy cơ tim mạch tăng dần lên thì sự khác biệt giữa các nhóm có xu hướng giảm dần và không khác biệt. Lý giải cho hiện tượng này là do khi mức nguy cơ tim mạch tăng lên, đồng nghĩa với các yếu tố nguy cơ gây VXĐM tăng lên và thành mạch đàn hồi kém đi, chính

vì khả năng đàn hồi kém nên độ giãn động mạch cũng sẽ bị giảm đi đáng kể, nên nếu độ giãn động mạch có giảm thêm thì cũng khó có thể nhận biết được sự khác biệt.

Kết quả của chúng tôi gần giống với kết quả nghiên cứu của Ronald M.A Henry và CS (2004) đánh giá FMD động mạch cánh tay trên 650 đối tượng, gồm 246 đối tượng bình thường, 135 đối tượng tiền ĐTĐ và 269 đối tượng ĐTĐ typ 2, tuổi trung bình 67,6. Kết quả cho thấy độ giãn tuyệt đối của đường kính động mạch cánh tay ở nhóm ĐTĐ thấp hơn rõ rệt so với nhóm bình thường ($0,13 \pm 0,17$ mm so với $0,19 \pm 0,15$ mm; $p < 0,01$); nhưng không thấy sự khác biệt về độ giãn đường kính động mạch cánh tay ở nhóm tiền ĐTĐ so với nhóm bình thường ($0,19 \pm 0,18$ mm so với $0,19 \pm 0,15$ mm; $p > 0,12$) [89]. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi bao quát hơn bởi đánh giá trên cả các đối tượng trẻ tuổi và trung niên, tuổi trung bình của các đối tượng ở nhóm ĐTĐ typ 2 là $51,53 \pm 9,7$, của nhóm tiền ĐTĐ là $48,96 \pm 9,98$ và của nhóm không RLCH glucose là $50,11 \pm 10,09$; trong khi đó tuổi trung bình trong nghiên cứu của Ronald M.A Henry là 67,6 tuổi, cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Qua nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy độ giãn tuyệt đối của động mạch ở những đối tượng tiền ĐTĐ chưa bị giảm so với nhóm không RLCH glucose, tuy nhiên ở các đối tượng ĐTĐ typ 2 mới phát hiện thì độ giãn tuyệt đối của động mạch cánh tay đã suy giảm so với nhóm không RLCH glucose ở những đối tượng nguy cơ tim mạch thấp và vừa.

4.2.2. Độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay

Trong nghiên cứu này, chúng tôi lấy mốc FMD $< 7,5\%$ được coi là có nguy cơ biến cố tim mạch trong tương lai dựa theo nghiên cứu của Daichi Shimbo, thì các đối tượng nhóm tiền ĐTĐ và không có RLCH glucose ở mức nguy cơ tim mạch thấp và vừa có FMD trong giới hạn bình thường, còn ở mức nguy cơ tim mạch cao thì FMD đều giảm dưới mốc $7,5\%$ giống ở nhóm ĐTĐ typ 2.

Qua nghiên cứu trên 92 đối tượng mới mắc ĐTĐ typ 2, 97 đối tượng tiền ĐTĐ và 100 người không có RLCH glucose, chúng tôi chỉ nhận thấy sự khác biệt giữa FMD động mạch cánh tay ở nhóm ĐTĐ typ 2 so với nhóm không RLCH glucose, còn ở giữa nhóm tiền ĐTĐ và không có RLCH

glucose thì không khác nhau. Tuy nhiên khi phân tầng các đối tượng tiền ĐTD và không có RLCH glucose theo nguy cơ tim mạch chúng tôi thấy FMD động mạch cánh tay ở nhóm tiền ĐTD thấp hơn so với nhóm không RLCH glucose trên những đối tượng có nguy cơ tim mạch thấp ($p = 0,046$). Khi nguy cơ tim mạch tăng lên thì không còn thấy sự khác biệt về FMD động mạch cánh tay giữa 2 nhóm này. Riêng ở nhóm ĐTD typ 2 mới phát hiện chúng tôi vẫn thấy FMD động mạch cánh tay giảm so với nhóm không RLCH glucose có nguy cơ tim mạch vừa và thấp, tuy nhiên so với nhóm không RLCH glucose có nguy cơ tim mạch cao thì sự khác biệt này không còn. Giá trị FMD động mạch cánh tay trung bình ở nhóm không RLCH glucose trong nghiên cứu của chúng tôi là $10,21 \pm 7,24\%$. FMD động mạch cánh tay trung bình của nhóm không RLCH glucose trong một số nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước như sau: Võ Bảo Dũng ($9,93 \pm 5,37\%$), Germanine Savoie ($11,78 \pm 4,06\%$); Lawrence M Title ($8,7 \pm 4,0\%$) [66], [93], [94].

Từ nhiều năm nay, mối liên quan và hậu quả của VXDM ở các đối tượng ĐTD typ 2 đã được công nhận, tuy nhiên có một số nghiên cứu cho thấy ở các đối tượng tiền ĐTD đã xuất hiện các biến cố tim mạch do hậu quả của VXDM như bệnh mạch vành, đột quỵ [95]. Chính vì vậy, việc đánh giá nguy cơ VXDM ở các đối tượng tiền ĐTD ngày càng được chú ý với mục đích ngăn ngừa các biến cố ngay khi mới manh nha xuất hiện, và từ đó làm giảm tiến triển của các biến chứng mạch máu khi chuyển sang giai đoạn ĐTD thực sự. Với sự ra đời của phương pháp đo FMD động mạch cánh tay và ngày càng được ứng dụng rộng rãi với mục đích dự báo nguy cơ VXDM [96] vì nhiều ưu điểm của nó, đã xuất hiện nhiều nghiên cứu đánh giá FMD động mạch cánh tay trên các đối tượng ĐTD typ 2 trong nước và trên Thế giới như Võ Bảo Dũng [66], Ronald M.A. Henry [89]. Các nghiên cứu này có kết quả tương tự như của chúng tôi cho thấy có giảm FMD động mạch cánh tay ở các đối tượng ĐTD typ 2, tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi là các đối tượng ĐTD typ 2 mới phát hiện nên nguy cơ VXDM sẽ thấp hơn so với những đối tượng đã mắc ĐTD lâu năm như trong nghiên cứu của Ronald M.A. Henry (2004), chính vì vậy khi so sánh với những nhóm không RLCH

glucose có nguy cơ tim mạch cao thì FMD động mạch cánh tay còn không có sự khác biệt, chứng tỏ tăng glucose máu lúc này chỉ đóng vai trò một yếu tố góp phần thêm vào nguy cơ VXĐM tương đương với các nguy cơ tim mạch khác, chứ không đóng vai trò quyết định. Một phát hiện mới trong nghiên cứu của chúng tôi là ở những đối tượng có điểm Score-European thấp tức là nguy cơ tim mạch thấp thì tình trạng tăng glucose máu nhẹ (tiền ĐTĐ) có vai trò quan trọng gây giảm FMD động mạch cánh tay, còn ở những đối tượng có nguy cơ tim mạch cao thì yếu tố tăng glucose máu không đóng vai trò quyết định đến FMD động mạch cánh tay. Có thể đến giai đoạn này, có sự tham gia của nhiều yếu tố nguy cơ gây VXĐM khác làm cho thành động mạch bị xơ cứng nên khó nhận biết được sự khác biệt nếu như FMD động mạch cánh tay có bị giảm một chút. Phát hiện này khá phù hợp với nghiên cứu của Daniel R. Witte (2005) cho rằng chỉ có mối liên quan giữa FMD động mạch cánh tay với các yếu tố nguy cơ tim mạch ở những đối tượng có điểm Framingham thấp [97]. Hiện tại trên Thế giới có rất ít nghiên cứu về nguy cơ VXĐM hay đánh giá FMD động mạch cánh tay ở giai đoạn tiền ĐTĐ, mặc dù các biến cố mạch máu đã được ghi nhận. Tuy nhiên, một số nghiên cứu đã làm cho thấy FMD động mạch cánh tay ở các đối tượng mắc tiền ĐTĐ giảm đáng kể so với nhóm chứng như nghiên cứu của Ragab M. Mahfouz M.D (2014) [79], Carlos J. Rodriguez (2005) [88], G. Neil Thomas (2004) [98]. Trong nghiên cứu này chúng tôi phân tầng các đối tượng tiền ĐTĐ và không có RLCH glucose theo nguy cơ tim mạch nên sẽ thấy rõ hơn vai trò của tăng nhẹ glucose máu đối với FMD động mạch cánh tay, và không bị cộng gộp với các yếu tố nguy cơ khác kèm theo với tăng glucose máu như THA, rối loạn lipid máu, béo phì...Mối liên quan chặt chẽ giữa FMD động mạch cánh tay với glucose máu lúc đói cũng được đề cập trong nghiên cứu của Carlos J. Rodriguez (2005) trên những đối tượng không mắc ĐTĐ, tiền sử nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ, cho thấy nồng độ glucose máu lúc đói cứ tăng mỗi 10mg/dl thì FMD động mạch cánh tay sẽ giảm đi 0,24% [88].

Bên cạnh đó có một số nghiên cứu cho thấy không có mối liên quan nào giữa FMD động mạch cánh tay và tiền ĐTĐ. Ví như nghiên cứu của

Ronald M.A Henry (2004) đánh giá FMD động mạch cánh tay trên 650 đối tượng, gồm 246 đối tượng bình thường, 135 đối tượng tiền ĐTĐ, tác giả còn không thấy sự khác biệt giữa FMD động mạch cánh tay của nhóm tiền ĐTĐ và nhóm bình thường ($4,23 \pm 3,92\%$ so với $4,47 \pm 3,78\%$; $p > 0,12$). Mặc dù có sự giảm rõ rệt FMD động mạch cánh tay giữa nhóm ĐTĐ typ 2 so với nhóm tiền ĐTĐ và nhóm chứng ($2,96 \pm 3,66\%$ & $4,47 \pm 3,78\%$; $p < 0,01$ và $2,96 \pm 3,66\%$ & $4,23 \pm 3,92\%$; $p < 0,03$). Và sau khi điều chỉnh các yếu tố tuổi, giới thì tác giả thấy có mối liên quan giữa giảm FMD động mạch cánh tay với ĐTĐ typ 2 nhưng không có mối liên quan với tiền ĐTĐ [89]. Hoặc nghiên cứu của L.Henareh (2005) đánh giá mối liên quan giữa rối loạn chuyển hoá glucose với FMD động mạch cánh tay ở 122 đối tượng có tiền sử nhồi máu cơ tim trong vòng 1-12 tháng trước khi tham gia nghiên cứu mà không có bệnh ĐTĐ trước đó cho thấy FMD động mạch cánh tay ở nhóm bình thường không khác biệt so với nhóm tiền ĐTĐ ($2,1 \pm 1,9\%$ so với $2,6 \pm 2,2\%$, $p > 0,05$) [99]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của L. Henared và Ronald M.A Henry các đối tượng vào nghiên cứu đều thuộc nhóm có nguy cơ tim mạch cao như tuổi cao, THA, rối loạn lipid máu, béo phì ($BMI > 26$), hút thuốc lá và có tiền sử nhồi máu cơ tim trước đó, nên FMD động mạch cánh tay đã suy giảm đáng kể, nên nếu FMD có giảm thêm nữa thì cũng khó có thể thấy sự chênh lệch giữa các nhóm, do đó có thể lý giải tại sao không thấy liên quan giữa FMD động mạch cánh tay với tình trạng tiền ĐTĐ. Điều này khá phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi trên nhóm đối tượng tiền ĐTĐ có nguy cơ tim mạch vừa và cao, cũng không thấy khác biệt FMD động mạch cánh tay giữa các nhóm.

Từ kết quả này, chúng tôi kết luận nguy cơ VXĐM ở những đối tượng ĐTĐ typ 2 mới phát hiện cao hơn nhóm không RLCH glucose có nguy cơ tim mạch vừa và thấp, còn ở nhóm tiền ĐTĐ nguy cơ tim mạch thấp thì nguy cơ VXĐM cũng cao hơn so với nhóm không RLCH glucose cùng phân tầng. Còn ở những đối tượng có nguy cơ tim mạch cao thì tình trạng rối loạn chức năng nội mạc mạch máu là như nhau giữa các nhóm và do đó nguy cơ VXĐM cũng như nhau. Như vậy, ở giai đoạn tiền ĐTĐ tuy glucose máu chỉ tăng nhẹ

nhưng nguy cơ VXDM vẫn xuất hiện, lý giải cho tình trạng nhiều đối tượng ĐTĐ typ 2 ngay khi mới phát hiện bệnh trên lâm sàng đã có những biến chứng khá nặng nề. Tuy nhiên, ở các đối tượng tiền ĐTĐ và ĐTĐ thường có kèm thêm các rối loạn chuyển hoá khác như rối loạn lipid máu, THA, thừa cân, và chính những rối loạn này cũng góp phần gây giảm FMD động mạch cánh tay. FMD động mạch cánh tay hay thuật ngữ khác là giãn mạch phụ thuộc nội mạc có cơ chế trung gian bởi các yếu tố gây giãn mạch có nguồn gốc từ nội mạc mạch, mà cụ thể là NO. Do đó sự suy giảm hoạt tính NO sẽ gây giảm FMD động mạch cánh tay. Các nghiên cứu đã chứng minh nguyên nhân gây giảm hoạt tính NO quan trọng nhất là do tăng cường bất hoạt NO dưới tác dụng của gốc superoxide ($\cdot\text{O}_2^-$). Ở các đối tượng tăng glucose máu, có sự tăng tạo gốc superoxide ở nội mạc mạch do nhiều nguyên nhân: 1) Tăng hoạt tính NADP oxidase xúc tác tổng hợp gốc superoxide; 2) Nội mạc mạch máu tăng tổng hợp gốc superoxide hơn là đào thải dưới tác dụng của NO; 3) Rối loạn chức năng của eNOS - enzyme xúc tác tổng hợp NO qua trung gian xúc tác của BH4. Gốc superoxide được tạo thành tương tác với NO gây giảm hoạt tính của NO. Chính những bằng chứng này lý giải cho hiện tượng giảm FMD động mạch cánh tay ở những đối tượng tăng glucose máu [51].

Bên cạnh việc dự báo nguy cơ biến chứng mạch máu trong tương lai, FMD còn có liên quan với mức độ biến chứng mạch máu. Các nghiên cứu cho thấy có mối liên quan chặt chẽ giữa mức độ giảm FMD động mạch cánh tay với sự xuất hiện các biến chứng mạn tính ở đối tượng ĐTĐ. Nghiên cứu của Matthieu Roustit (2016) đánh giá mối liên quan giữa FMD động mạch cánh tay với biến chứng thần kinh ngoại biên ở đối tượng ĐTĐ cho kết quả như sau: có 492 đối tượng tham gia nghiên cứu trong đó 192 đối tượng ĐTĐ không có biến chứng thần kinh ngoại biên, 166 đối tượng ĐTĐ có biến chứng thần kinh ngoại biên, 75 đối tượng tiền ĐTĐ và 59 người bình thường; FMD động mạch cánh tay ở nhóm bình thường ($8,07 \pm 3,17\%$) cao hơn FMD động mạch cánh tay ở nhóm tiền ĐTĐ ($6,29 \pm 2,78\%$), ở nhóm ĐTĐ không có biến chứng thần kinh ngoại biên ($6,2 \pm 2,15\%$) và ở nhóm ĐTĐ có biến chứng thần kinh ngoại biên ($5,36 \pm 2,27\%$); $p < 0,001$ [100]. Các đối tượng ĐTĐ typ 1 có

biến chứng vi mạch như biến chứng thần kinh, biến chứng thận hoặc biến chứng võng mạc do ĐTĐ có FMD động mạch cánh tay thấp hơn so với nhóm đối tượng không có biến chứng ($6,12 \pm 2,5\%$ & $9,9 \pm 3,5\%$; $p = 0,001$) trong nghiên cứu của Seon Mi Jin (2008) [101]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, những đối tượng được lựa chọn không có các tổn thương VXĐM nhìn thấy trên lâm sàng khi làm siêu âm vì mục đích của nghiên cứu là đánh giá nguy cơ VXĐM sớm ở các đối tượng có rối loạn chuyển hoá glucose mức độ khác nhau, nên chúng tôi không có dữ liệu để đánh giá mối liên quan giữa FMD động mạch cánh tay với mức độ biến chứng tim mạch trên lâm sàng.

Trong các nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy giá trị FMD động mạch cánh tay có sự khác nhau ở các nghiên cứu khác nhau, điều này phụ thuộc vào độ tuổi trung bình của đối tượng tham gia nghiên cứu, đặc điểm đối tượng tham gia nghiên cứu, chủng tộc người khác nhau, đặc điểm nhân chủng học của đối tượng tham gia nghiên cứu, giới tính, tình trạng hoạt động thể lực và kỹ thuật thực hiện đo lường FMD động mạch cánh tay khác nhau. Nghiên cứu của S Desch và CS (2010) cho thấy tập luyện thể lực làm cải thiện đáng kể FMD động mạch cánh tay [102]. Một nghiên cứu khác của David S. Celermajer và CS (1994) cho thấy có mối liên quan chặt chẽ giữa FMD động mạch cánh tay với tuổi, tuổi càng cao thì FMD động mạch cánh tay càng giảm ($r = -0,34$; $p < 0,0001$). Ở nam giới > 40 tuổi, cứ mỗi năm FMD động mạch cánh tay sẽ giảm $0,21\%$; ở nữ giới > 50 tuổi, cứ mỗi năm FMD động mạch cánh tay lại giảm $0,49\%$ [103].

Trong nhóm tiền ĐTĐ, chúng tôi không thấy sự khác biệt của FMD động mạch cánh tay trung bình giữa các phân nhóm rối loạn glucose máu đói, rối loạn dung nạp glucose và phối hợp cả hai nhóm ($10,17 \pm 5,74\%$; $8,01 \pm 3,81\%$ và $7,93 \pm 4,88\%$; $p = 0,152$). Điều này cho thấy nguy cơ VXĐM là như nhau ở cả 3 phân nhóm tiền ĐTĐ. Nghiên cứu của Y.Su (2008) cho thấy FMD động mạch cánh tay ở nhóm rối loạn dung nạp glucose thấp hơn nhóm rối loạn glucose máu đói, tuy nhiên không thấy có sự so sánh giữa 2 nhóm này với nhau ($8,86 \pm 1,19\%$ so với $9,87 \pm 1,22\%$) [70]. Theo hiểu biết của chúng tôi, cũng chưa có nghiên cứu nào so sánh mức độ giảm FMD động mạch cánh tay giữa các nhóm tiền ĐTĐ nên chưa có số liệu để đối chiếu.

Cho đến nay, vẫn chưa thống nhất mức chuẩn của FMD động mạch cánh tay để xác định giá trị bất thường. Jeffrey T Kuvin (2001) đánh giá mối liên quan giữa FMD động mạch cánh tay với nguy cơ mắc bệnh động mạch vành bằng thăm dò tưới máu cơ tim khi gắng sức (exercise myocardial perfusion imaging - ExMPI) trên 94 đối tượng tham gia nghiên cứu (43 nữ và 51 nam), tác giả lựa chọn điểm cắt FMD là 10%, vì những đối tượng có FMD < 10% có nguy cơ ExMPI dương tính (độ nhạy 91%); trong khi đó những đối tượng có FMD $\geq$ 10% thì nguy cơ ExMPI dương tính rất thấp (giá trị dự báo âm tính 95%) [104]. Michael Shechter (2009) nghiên cứu mối liên quan lâu dài của FMD động mạch cánh tay với các biến cố tim mạch ở 435 người khỏe mạnh không có biểu hiện bệnh tim mạch trong 32 tháng, tác giả lựa chọn điểm cắt của FMD là 10,7% vì những đối tượng có FMD $\geq$ 10,7% có tỉ lệ biến cố tim mạch cao hơn so với những đối tượng có FMD < 10,7% (11,8% & 4,7%; $p = 0,007$) [105]. Hay nghiên cứu của Daicho Shimbo (2007) trên 842 người khỏe mạnh để tìm hiểu mối liên quan giữa rối loạn chức năng nội mạc mạch máu với các biến cố tim mạch, tác giả lựa chọn điểm cắt của FMD là 7,5%, vì qua theo dõi trong 36 tháng thì tỉ lệ biến cố tim mạch ở những đối tượng có FMD < 7,5% cao hơn đáng kể so với những đối tượng có FMD $\geq$ 7,5% ($p = 0,04$) [86].

Trong nghiên cứu này, vì lý do không đủ điều kiện vật chất để đánh giá tỉ lệ xuất hiện biến cố tim mạch trên các đối tượng tham gia nghiên cứu theo thời gian, nên chúng tôi chọn điểm cắt của FMD động mạch cánh tay theo nghiên cứu của Daicho Shimbo (2007). Với mức này, tỉ lệ giảm FMD ở nhóm ĐTĐ typ 2 chiếm 61,96% cao hơn so với nhóm không RLCH glucose là 36% ($p = 0$), tuy nhiên tỉ lệ giảm FMD ở nhóm tiền ĐTĐ đạt mức 49,48% không khác biệt có ý nghĩa so với nhóm không RLCH glucose ($p = 0,056$). Kết quả này của chúng tôi có ý nghĩa quan trọng cho thấy nguy cơ biến cố tim mạch trong tương lai chỉ xuất hiện khi người bệnh đã xuất hiện ĐTĐ. Còn ở giai đoạn tiền ĐTĐ, tuy cũng có các yếu tố nguy cơ tim mạch như rối loạn lipid máu, THA kèm theo, hoặc nồng độ glucose máu có tăng nhẹ, cũng làm biến đổi chức năng nội mạc ở những đối tượng có yếu tố nguy cơ tim mạch thấp nhưng nhìn chung trong cả nhóm tiền ĐTĐ thì nguy cơ biến cố tim mạch

trong tương lai không cao hơn so với người không mắc tiền ĐTĐ. Tuy nhiên, nếu có thể thực hiện nghiên cứu trên một số đối tượng lớn hơn thì sự khác biệt có thể có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của chúng tôi là minh chứng cho thấy việc can thiệp sớm trên các đối tượng tiền ĐTĐ có thể có lợi ích phòng ngừa bệnh tim mạch trong tương lai.

Nhìn chung, giai đoạn tiền ĐTĐ chỉ là giai đoạn trung gian giữa chuyển hoá glucose bình thường với ĐTĐ typ 2 thực sự, có những người sẽ tiến triển thành ĐTĐ typ 2, có những người vẫn ở giai đoạn tiền ĐTĐ suốt đời và có những người sẽ trở thành bình thường; nên chức năng nội mạc mạch máu cũng có thể có những biến đổi nhất định chứ không hoàn toàn. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi giúp cho chúng ta đánh giá lại về mức độ quan trọng của giai đoạn này hơn, tránh cái nhìn chủ quan và có biện pháp phòng ngừa thích hợp

FMD động mạch cánh tay là một chỉ số đánh giá chức năng của nội mạc mạch máu. Rối loạn chức năng nội mạc mạch máu được xem là một dấu hiệu sớm của tiến trình xơ vữa động mạch. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh FMD động mạch cánh tay có mối liên quan chặt chẽ với rối loạn chức năng nội mạc của động mạch vành [40]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, một số đối tượng tiền ĐTĐ có nguy cơ tim mạch thấp đã có FMD động mạch cánh tay thấp hơn so với người bình thường ($9,31 \pm 5,1\%$ so với $11,83 \pm 7,98\%$; $p = 0,046$) nên nguy cơ rối loạn chức năng nội mạc của động mạch vành ở những đối tượng này cũng sẽ giảm hơn so với người bình thường.

4.2.3. Hoạt tính enzyme SOD ở các đối tượng tham gia nghiên cứu

SOD là enzyme chống oxy hoá cơ bản có mặt trong tất cả các tế bào sống cũng như trong hồng cầu, xúc tác phản ứng đầu tiên dập tắt gốc tự do làm hạ thấp nồng độ của gốc superoxide (chất sẽ sinh ra các dạng oxy hoạt động khác gây nguy hại cho tế bào sống cũng như cho hồng cầu). Chính vì vậy hoạt tính enzyme SOD ngày càng được quan tâm nghiên cứu nhiều hơn nhằm tìm ra cơ chế bệnh sinh của nhiều bệnh có liên quan đến gốc tự do và stress oxy hoá trong đó có ĐTĐ và bệnh lý tim mạch.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, hoạt tính enzyme SOD ở cả 3 nhóm nghiên cứu đều trong giới hạn bình thường của kit xét nghiệm (876 - 1328

U/gHb), cũng tương tự như trong nghiên cứu của Lê Thị Thu [64], Phạm Trung Hà [65]. Khi phân tích trên cả nhóm nghiên cứu, chúng tôi chỉ nhận thấy hoạt tính enzyme SOD ở nhóm ĐTĐ typ 2 thấp hơn nhóm không RLCH glucose và không thấy khác biệt giữa nhóm tiền ĐTĐ và nhóm không RLCH glucose. Nếu phân tầng các đối tượng ở nhóm không RLCH glucose theo thang điểm đánh giá nguy cơ tim mạch Score-European high risk chart, chúng tôi thấy hoạt tính enzyme SOD ở nhóm ĐTĐ typ 2 thấp hơn so với nhóm không RLCH glucose ở các mức nguy cơ tim mạch thấp và trung bình, còn ở nhóm nguy cơ tim mạch cao thì không thấy sự khác biệt. Cho đến nay trên Thế giới đã có một số nghiên cứu về hoạt tính của enzyme SOD ở các đối tượng ĐTĐ cả typ 1 và typ 2 cho thấy có mối liên quan chặt chẽ giữa bệnh ĐTĐ với hoạt tính của các enzyme này cũng như tình trạng stress oxy hoá nói chung. Ở Việt Nam, có nghiên cứu của Phạm Trung Hà (2004) cho kết quả hoạt tính enzyme SOD ở nhóm ĐTĐ typ 2 thấp hơn so với nhóm chứng (SOD: $1282 \pm 224,7$ U/g Hb & $1050 \pm 170,7$ U/g Hb; $p < 0,01$) [65], và nghiên cứu của Lê Thị Thu (2008) cũng cho kết quả tương tự (SOD: 1169 ± 164 U/g Hb & 1253 ± 91 U/g Hb; $p < 0,001$) [64]. Như vậy so với các nghiên cứu trước đó trong nước, trên cùng nhóm đối tượng ĐTĐ typ 2 thì kết quả của chúng tôi với các tác giả khác tương đồng nhau. Nếu so với các nghiên cứu khác trên thế giới thực hiện trên nhóm ĐTĐ thì kết quả cũng tương tự của chúng tôi như nghiên cứu của Y.Su (2008) [70], M. Atalay (1997) [106], Mosaad A. Abou-Seif [76], Soliman GZA (2008) [107]. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi có điểm khác là đánh giá trên các đối tượng ĐTĐ typ 2 mới phát hiện mà vẫn thấy sự khác biệt, điều này cho thấy ngay từ giai đoạn đầu của bệnh ĐTĐ typ 2 hoạt tính enzyme SOD đã bị giảm đáng kể. Một nghiên cứu gián tiếp của Ceriello (2001) cho thấy có tìm ra nitrotyrosine trong huyết tương của đối tượng ĐTĐ typ 2 (trong khi đó ở người khoẻ mạnh bình thường cho kết quả âm tính) và nồng độ nitrotyrosine huyết tương có mối tương quan với glucose máu. Như chúng ta đã biết, gốc superoxide tương tác với nitric oxide để tạo thành peroxynitrite, sau đó peroxynitrite lại tương tác với gốc tyrosine của các protein để tạo thành nitrotyrosine. Mà enzyme

SOD là enzyme chịu trách nhiệm chính đào thải gốc superoxide, điều này gián tiếp khẳng định tình trạng giảm hoạt tính enzyme SOD ở đối tượng ĐTĐ [108]. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu trước đây đã công bố, các tác giả gộp chung nhóm chứng thành một nhóm chứ không phân tầng thành nhóm nhỏ theo nguy cơ tim mạch như trong nghiên cứu của chúng tôi, như vậy sẽ không đảm bảo khách quan như nghiên cứu của chúng tôi. Qua nghiên cứu này, chúng tôi có nhận xét các đối tượng không mắc ĐTĐ nhưng có yếu tố nguy cơ tim mạch cao thì hoạt tính enzyme SOD cũng không khác biệt so với nhóm mắc ĐTĐ, nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi số lượng đối tượng nhóm không RLCH glucose có nguy cơ tim mạch cao khá thấp nên khi so sánh với nhóm ĐTĐ typ 2 có số lượng lớn hơn nhiều thì có thể chưa thấy sự khác biệt.

Cho đến nay số lượng nghiên cứu về enzyme SOD thực hiện trên nhóm đối tượng tiền ĐTĐ khá hiếm hoi, điều này thôi thúc chúng tôi thực hiện nghiên cứu đánh giá liệu có sự thay đổi gì của một số enzyme chống oxy hoá ở giai đoạn tiền ĐTĐ hay không, vì đây là giai đoạn khá sớm trong tiến triển của ĐTĐ typ 2, nên nếu phát hiện sớm những biến đổi ở giai đoạn này sẽ giúp phòng ngừa các biến đổi nặng hơn khi đến giai đoạn ĐTĐ thực sự. Trong nghiên cứu này, chúng tôi phân tầng các đối tượng thuộc nhóm tiền ĐTĐ và không có RLCH glucose theo nguy cơ tim mạch để phân tích. Kết quả cho thấy, ở cả 3 nhóm nguy cơ tim mạch thấp, vừa và cao thì hoạt tính enzyme SOD ở nhóm tiền ĐTĐ đều không khác biệt so với nhóm không RLCH glucose. Một số nghiên cứu trước đó của Y.Su (2008) [70], Leilei Wang (2013) [109], Sylwia Dziegielewska-Gesiak (2014) [110] lại cho kết quả hoạt tính enzyme SOD ở nhóm tiền ĐTĐ thấp hơn so với nhóm không RLCH glucose. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các nhóm tiền ĐTĐ và không có RLCH glucose được phân tầng theo nguy cơ tim mạch để so sánh các đối tượng theo từng phân tầng nên nghiên cứu sẽ đảm bảo tính khách quan hơn. Thêm vào đó, lứa tuổi đối tượng chọn vào nghiên cứu khá rộng (từ 30 - 70 tuổi), không phân biệt giới tính, bao gồm cả những đối tượng có và không có THA, có và không có rối loạn lipid máu, có và không có thừa cân, béo phì do đó đại diện được cho đặc điểm chung của các đối tượng tiền ĐTĐ gặp trong

cộng đồng, còn trong các nghiên cứu trước, các tác giả chỉ lựa chọn một nhóm đối tượng đặc biệt như chỉ nhóm người lớn tuổi, hoặc chỉ nhóm không có bệnh THA, rối loạn lipid máu kèm theo hoặc chỉ nhóm thừa cân béo phì. Hơn nữa nồng độ glucose máu đói và 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn trong các nghiên cứu của các tác giả trên nên mức ảnh hưởng đến hoạt tính enzyme SOD không nghiêm trọng bằng, do đó có thể dẫn đến kết quả khác nhau. Tóm lại, qua nghiên cứu này chúng tôi thấy hoạt tính enzyme SOD ở các đối tượng tiền ĐTĐ không thay đổi nhưng đến giai đoạn ĐTĐ thực sự thì hoạt tính enzyme SOD bị giảm rõ rệt cho thấy có mối liên quan giữa hoạt tính enzyme SOD với tình trạng tăng glucose máu, và có thể ở giai đoạn tiền ĐTĐ, glucose máu chưa tăng nhiều nên mức ảnh hưởng đến hoạt tính enzyme SOD yếu hơn so với nhóm ĐTĐ, hơn nữa ở giai đoạn tiền ĐTĐ, cơ thể cũng có phản ứng thích nghi tăng hoạt tính các enzyme SOD để bù lại sự tổn thương do tăng glucose máu gây ra nên chúng tôi thấy hoạt tính enzyme SOD không khác biệt giữa nhóm tiền ĐTĐ và không có RLCH glucose.

Các giả thuyết trên y văn đã được đưa ra nhằm lý giải cho tình trạng giảm hoạt tính enzyme SOD ở các đối tượng tăng glucose máu. Người ta nhận thấy ở các đối tượng này có hiện tượng gluco-oxy hoá do glucose máu tăng gây tăng tạo các gốc tự do, đồng thời cũng chính tình trạng tăng glucose máu làm tăng hiện tượng glycosyl hoá trong đó glycosyl hoá Hb tạo HbA1c cũng đồng thời giải phóng Fe tự do (Fe tự do hoạt hoá phản ứng Fenton sản sinh càng nhiều gốc tự do) và glycosyl hoá enzyme SOD - một enzyme đầu tiên trong chuỗi phản ứng dập tắt gốc tự do. Enzyme SOD đã được chứng minh bị glycosyl hoá tại vị trí Lys¹²² và Lys¹²⁸, đó là các vị trí ở trung tâm hoạt động của phân tử enzyme, nơi tiếp xúc với cơ chất do đó hoạt tính enzyme SOD bị suy giảm ở những đối tượng này [111], [112]. Cũng theo N Kawamura, tỉ lệ phần trăm enzyme Cu-Zn SOD bị glycosyl hoá ở bệnh nhi ĐTĐ typ 1 là $40,2 \pm 8,2\%$, tăng cao hơn hẳn so với ở nhóm trẻ không mắc ĐTĐ [111]. Katsura Arai (1987) thực hiện nghiên cứu in vitro trên hồng cầu người khoẻ mạnh chứng minh rằng enzyme SOD hồng cầu sẽ bị mất hoạt tính khi bị glycosyl

hoá. Hoạt tính của enzyme SOD hồng cầu sẽ bị giảm dần hoạt tính khi được ủ với glucose và có hiện tượng glycosyl hoá enzyme này ở những đối tượng ĐTĐ. Hoạt tính enzyme SOD glycosyl hoá tăng lên đáng kể ở những người mắc ĐTĐ so với người bình thường [113]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, hoạt tính enzyme SOD không bị giảm ở giai đoạn tiền ĐTĐ nhưng đến khi tiến triển thành ĐTĐ typ 2 thực sự, khi đó glucose máu tăng cao nhiều gây glycosyl hoá SOD mạnh mẽ hơn, và thường khi phát hiện ĐTĐ typ 2 thì các đối tượng đã có giai đoạn tiềm tàng trước đó nên enzyme SOD trải qua quá trình glycosyl hoá kéo dài do đó hoạt tính bị giảm ngay từ khi mới phát hiện bệnh. Tình trạng giảm hoạt tính enzyme SOD có vai trò quan trọng trong bệnh sinh các biến chứng mạn tính của ĐTĐ, vì đây là enzyme xúc tác phản ứng đầu tiên trong chuỗi các phản ứng dập tắt gốc tự do của cơ thể. Theo nghiên cứu của Phạm Trung Hà (2004) hoạt tính enzyme SOD ở nhóm ĐTĐ có biến chứng thấp hơn so với nhóm chưa có biến chứng ($1010 \pm 163,7$ U/g Hb & $1133 \pm 156,2$ U/g Hb; $p < 0,05$). Ở nhóm đối tượng ĐTĐ biến chứng THA hoạt tính enzyme SOD là $1105 \pm 147,2$ U/g Hb. Nhóm đối tượng ĐTĐ có cả biến chứng thận hoặc võng mạc và THA, hoạt tính enzyme SOD là $962 \pm 151,1$ U/g Hb khác biệt có ý nghĩa so với nhóm chưa có biến chứng ($p < 0,01$). Ở nhóm có biến chứng thận hoặc võng mạc hoạt tính enzyme SOD là 989 ± 157 U/g Hb cũng thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chưa có biến chứng, $p < 0,01$ và hoạt tính enzyme SOD giảm thấp nhất ở nhóm đối tượng ĐTĐ có cả biến chứng võng mạc và biến chứng thận $897 \pm 117,1$ U/g Hb, $p < 0,001$ [65]. Trong khuôn khổ nghiên cứu của chúng tôi không đánh giá các biến chứng ở nhóm ĐTĐ typ 2 nên không có dữ kiện để so sánh, nhưng tổng hợp các kết quả của chúng tôi với các tác giả trước, chúng tôi thấy hoạt tính enzyme SOD có mối liên quan chặt chẽ với thời gian tăng glucose máu, ở giai đoạn tiền ĐTĐ có tăng glucose máu nhẹ thì hoạt tính enzyme SOD có cơ chế thích nghi nên không giảm cho đến giai đoạn ĐTĐ typ 2 thực sự thì hoạt tính enzyme SOD bắt đầu suy giảm và giảm dần khi có biến chứng.

Trong nhóm đối tượng tiền ĐTĐ, chúng tôi không thấy sự khác biệt về hoạt tính enzyme SOD trung bình giữa nhóm rối loạn glucose máu đói, rối

loạn dung nạp glucose và nhóm phối hợp cả hai rối loạn trên ($p = 0,209$). Trong nghiên cứu này, chúng tôi thấy hoạt tính enzyme SOD giảm dần theo nhóm tuổi ở cả các đối tượng ĐTĐ typ 2 và tiền ĐTĐ.

Tuy nhiên, hoạt tính enzyme SOD trong các nghiên cứu khác nhau vẫn chưa thống nhất, kết quả nghiên cứu hoạt tính enzyme SOD của một số tác giả nước ngoài khác lại khác với kết quả của chúng tôi. Ví dụ, nghiên cứu của Carmen Dominguez (1998) trên trẻ em mắc ĐTĐ typ 1, cho thấy: hoạt tính enzyme SOD ở giai đoạn khởi phát cao hơn so với nhóm chứng ($4,33 \pm 0,32$ U/mg Hb & $2,11 \pm 0,11$ U/mg Hb; $p < 0,0001$); ở giai đoạn sau (khoảng 2 năm sau khi mắc bệnh), hoạt tính SOD giảm hơn so với giai đoạn khởi phát ($3,66 \pm 0,29$ U/mg Hb) [72]. Nghiên cứu của M.M. Kesavulu cho thấy: hoạt tính SOD không khác biệt giữa nhóm ĐTĐ và nhóm chứng ($2,4 \pm 1,2$ U/mg HGB & $2,55 \pm 0,84$ U/mg HGB, $p > 0,05$); tuy nhiên, hoạt tính SOD ở nhóm ĐTĐ có biến chứng vi mạch thấp hơn so với nhóm không có biến chứng ($1,83 \pm 0,53$ U/mg HGB & $2,84 \pm 1,4$ U/mg HGB, $p < 0,001$) [114]. Một số nghiên cứu khác còn cho thấy hoạt tính SOD ở nhóm ĐTĐ thậm chí còn cao hơn so với nhóm bình thường như [115], [116]. Sở dĩ có sự khác biệt này là do nhóm đối tượng ĐTĐ trong nghiên cứu của chúng tôi là mới phát hiện, chưa điều trị bất kể một loại thuốc hạ glucose máu nào hoặc áp dụng một phương thức điều trị nào để cải thiện glucose máu, cũng như không dùng các thuốc hạ lipid máu nhóm statin nên hoạt tính enzyme SOD không bị ảnh hưởng sẽ đảm bảo khách quan hơn, còn trong các nghiên cứu trên, thường là các đối tượng ĐTĐ đã được chẩn đoán và điều trị bằng thuốc hạ glucose máu trước đó, ngoài ra còn sử dụng các loại thuốc hạ lipid máu nhóm statin và các thuốc này có thể ảnh hưởng đến hoạt tính của các enzyme chống oxy hoá [109], [117],[118], hơn nữa do các phương pháp đo hoạt tính SOD khác nhau ở các vị trí tế bào khác nhau nên đáp ứng với stress oxy hoá cũng sẽ khác nhau do đó kết quả có thể khác nhau.

Ở các đối tượng tăng glucose máu, do hậu quả của hàng loạt các quá trình bị rối loạn do tăng glucose máu kéo dài như quá trình tự gluco-oxy hoá, tăng tạo gốc superoxide ở ti thể, hoạt hoá enzyme NAD(P)H oxidase nội mạc

dẫn đến sự tăng đáng kể gốc tự do superoxide. Ở giai đoạn sớm, rất có thể hoạt tính SOD tăng cao do tăng hoạt động dập tắt gốc tự do theo cơ chế thích nghi. Ở giai đoạn sau, hoạt tính SOD ngày càng giảm do quá trình glycosyl hoá chiếm ưu thế và SOD bị glycosyl hoá. Thêm vào đó do đặc tính khác nhau của đối tượng giữa các nghiên cứu, vì một số nghiên cứu cho thấy hoạt tính SOD có liên quan với tuổi, trong nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy hoạt tính SOD giảm dần theo tuổi ở nhóm ĐTĐ ($p < 0,05$). Ngoài ra các nghiên cứu còn cho thấy mối liên quan giữa hoạt tính SOD với giới, hút thuốc lá, mức độ tăng glucose máu, hoặc độ nặng của các biến chứng mạch máu nếu có (ở những đối tượng ĐTĐ), đối tượng có sử dụng các vitamin hay các thuốc hạ áp kèm theo hay không, đối tượng có hay tập luyện thể lực hay không (tập luyện thể lực làm tăng hoạt tính SOD và GPx), thời gian mắc ĐTĐ, đối tượng đã dùng thuốc ĐTĐ hay chưa. Đây có thể là lý do tại sao có sự khác biệt giữa các kết quả nghiên cứu như trên [119], [120].

Như vậy qua nghiên cứu này chúng tôi thấy hoạt tính enzyme SOD bị giảm ở nhóm ĐTĐ typ 2 mới phát hiện chưa điều trị gì, còn ở các đối tượng tiền ĐTĐ thì hoạt tính SOD chưa bị ảnh hưởng.

4.2.4. Hoạt tính enzyme GPx:

Trong nghiên cứu của chúng tôi hoạt tính GPx ở cả 3 nhóm nghiên cứu đều trong giới hạn bình thường của kit xét nghiệm. Hoạt tính GPx ở nhóm ĐTĐ typ 2 thấp hơn so với nhóm không RLCH glucose, nhưng không thấy khác biệt giữa hoạt tính GPx ở nhóm tiền ĐTĐ so với nhóm không RLCH glucose. Nếu phân tầng các đối tượng tiền ĐTĐ và không có RLCH glucose theo thang điểm Score - European high risk chart để phân tầng nguy cơ tim mạch, chúng tôi thấy, hoạt tính enzyme GPx ở nhóm ĐTĐ typ 2 thấp hơn so với nhóm không RLCH glucose khi so sánh ở nhóm nguy cơ tim mạch thấp ($p = 0,014$), đồng thời không có sự khác biệt giữa hoạt tính GPx trung bình ở nhóm tiền ĐTĐ và nhóm không RLCH glucose ở tất cả các mức nguy cơ thấp, vừa và cao ($p > 0,05$). Trong nhóm tiền ĐTĐ, hoạt tính GPx không khác biệt giữa các phân nhóm tiền ĐTĐ ($p = 0,215$).

Enzyme GPx là enzyme thứ hai hoạt động ngay sau enzyme SOD trong chuỗi phản ứng dập tắt gốc tự do của cơ thể. GPx cùng với CAT (Catalase) có chức năng xúc tác phản ứng loại bỏ H_2O_2 (hydrogen peroxide). GPx hoạt động ở nồng độ H_2O_2 thấp còn CAT hoạt động ở nồng độ H_2O_2 cao. Sự phối hợp hoạt động của hai enzyme này có tác dụng tiết kiệm GSH (Glutathione) cho cơ thể. Tuy không có vai trò trực tiếp trong loại bỏ gốc superoxide nhưng GPx có vai trò xúc tác phản ứng loại bỏ H_2O_2 là một chất gây oxy hoá được tạo thành từ phản ứng loại bỏ gốc superoxide dưới tác dụng của enzyme SOD. Nếu H_2O_2 (hydrogen peroxide) được tạo thành và tích lũy quá nhiều (ở nồng độ $> 50\mu\text{M}$) sẽ gây tăng tạo ngược lại anion superoxide ($\cdot\text{O}_2^-$), do đó thúc đẩy phản ứng giữa superoxide ($\cdot\text{O}_2^-$) với $\cdot\text{NO}$, nên làm giảm $\cdot\text{NO}$.

Chính vì tầm quan trọng như vậy, nên hoạt tính GPx cũng đã được nghiên cứu nhiều trên các đối tượng khác nhau bao gồm cả các đối tượng tăng glucose máu, nhưng kết quả thu được ở các nghiên cứu không thống nhất.

Đối chiếu với một số nghiên cứu ở các đối tượng ĐTĐ, chúng tôi thấy nghiên cứu của Lê Thị Thu (2008) cho kết quả hoạt tính GPx ở nhóm ĐTĐ thấp hơn nhóm chứng ($p < 0,05$) [64]. Nghiên cứu của Phạm Trung Hà (2004) cũng cho kết quả hoạt tính GPx ở nhóm ĐTĐ thấp hơn nhóm chứng ($p < 0,05$) [60]. Một số nghiên cứu của các tác giả nước ngoài cũng cho kết quả tương tự như kết quả nghiên cứu của chúng tôi như K. Gawlik (2016) [121], Vadde Ramakrishna (2008) [122], Saif-Elnasr M (2017) [123], Kesavulu M.M (2000) [114], Carmen Dominguez [72]. Tình trạng giảm hoạt tính GPx ở các đối tượng ĐTĐ có nguyên nhân là do lượng GSH thấp (GSH là một cơ chất và là đồng yếu tố của enzyme GPx). Nồng độ GSH được điều hoà bởi hoạt động của hai enzyme GPx và GR (glutathion reductase). GR có nhiệm vụ khử GSSG để tạo thành GSH. Trên chuột thực nghiệm bị gây ĐTĐ, Reddi đã chứng minh có giảm hoạt tính của GR [124]. Kazuhiro Murakami chứng minh có giảm nồng độ GSH, tăng nồng độ GSSG và tỉ lệ GSH/GSSG giảm ở đối tượng ĐTĐ do giảm hoạt tính enzyme gamma glutamincystein synthetase (một trong hai enzyme xúc tác quá trình tổng hợp GSH) [125]. Nghiên cứu khác của Emina Colak cho thấy hoạt tính GR ở đối tượng ĐTĐ thấp hơn nhóm chứng [126].

Mặt khác, có giả thuyết cho rằng ở đối tượng ĐTĐ, tình trạng tăng glucose máu mạn tính gây tăng con đường chuyển hoá polyol cũng như việc hình thành các AGEs và tăng hình thành gốc tự do dẫn đến gia tăng oxy hoá GSH. Đồng thời có sự giảm NADPH do hoạt hoá aldose reductase và tiếp theo là giảm sản xuất qua vòng pentose làm suy giảm sự tái tạo GSH [127]. Trên chuột thực nghiệm, Lenzen cho thấy tế bào β của tụy nhạy cảm với các nhiễm độc gây ra các gốc tự do làm cho sự biểu hiện gen và hoạt tính của các enzyme chống oxy hoá như GPx trong tế bào giảm [128]. Một số tác giả cũng cho rằng sự giảm hoạt tính GPx ở đối tượng ĐTĐ có liên quan đến sự giảm hoạt tính SOD - enzyme thu dọn gốc tự do superoxide. Giảm hoạt tính SOD dẫn đến tăng nồng độ gốc tự do superoxide gây ức chế enzyme GPx [114], [125]. Như vậy tình trạng giảm hoạt tính GPx ở nhóm đối tượng ĐTĐ typ 2 của chúng tôi cũng tương tự như các nghiên cứu khác là phù hợp với các giả thuyết.

Tuy nhiên, trong nghiên cứu này chúng tôi không thấy thay đổi hoạt tính GPx ở nhóm tiền ĐTĐ. Kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả trên nhóm đối tượng tiền ĐTĐ cho đến nay vẫn không thống nhất, một số tác giả có kết luận tương tự như nghiên cứu của chúng tôi như Suziy de M. Bandeira [74]. Một số khác thấy có tăng hoạt tính GPx ở các đối tượng tiền ĐTĐ [129], [130]. Sở dĩ hoạt tính GPx ở các đối tượng tiền ĐTĐ không giảm có thể do nồng độ GSH ở giai đoạn tiền ĐTĐ chưa bị giảm. Điều này được chứng minh trong nghiên cứu của Hayder A. Al-Aubaidy (2014) cho thấy nồng độ GSH ở nhóm đối tượng tiền ĐTĐ không khác biệt so với nhóm chứng [131]. Hơn nữa, trong nghiên cứu của mình Phạm Trung Hà cho thấy hoạt tính GPx có tương quan nghịch với nồng độ glucose máu, do đó ở giai đoạn tiền ĐTĐ, nồng độ glucose máu không tăng nhiều nên không thấy có ảnh hưởng nhiều đến hoạt tính của GPx như giai đoạn ĐTĐ thực sự. Bên cạnh đó, có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến hoạt tính của GPx như tuổi, hút thuốc lá, BMI, nồng độ Selen trong chế độ ăn, đối tượng có đang dùng thuốc hạ áp nhóm ức chế men chuyển hay không hoặc sử dụng các vitamin E, C.... điều này rất khó kiểm soát ở các đối tượng tham gia nghiên cứu, nên có thể dẫn đến sự khác nhau về kết quả giữa nghiên cứu của chúng tôi với một số tác giả nước ngoài [132], [133].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi thấy hoạt tính GPx tăng dần theo tuổi ở nhóm đối tượng ĐTĐ typ 2, cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của Phạm Trung Hà. Tuy nhiên, ở nhóm tiền ĐTĐ, chúng tôi quan sát thấy hoạt tính GPx không khác nhau giữa các nhóm tuổi.

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam tiến hành đánh giá hoạt tính GPx ở các đối tượng tiền ĐTĐ. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sàng lọc cả các đối tượng tham gia nghiên cứu đảm bảo hiện không dùng các thuốc hạ áp nhóm ức chế men chuyển hoặc các vitamin..., đồng thời các đối tượng được so sánh theo từng phân tầng nguy cơ tim mạch dựa trên các yếu tố tuổi, hút thuốc lá, rối loạn lipid máu, THA nên hạn chế ảnh hưởng đến hoạt tính GPx và so sánh đảm bảo tính khách quan hơn.

4.3. Mối liên quan giữa độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với hoạt tính enzyme SOD, GPx và một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở đối tượng tiền đái tháo đường

4.3.1. Mối tương quan giữa độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với hoạt tính SOD, GPx

Qua nghiên cứu mối liên quan giữa FMD động mạch cánh tay với hoạt tính SOD và GPx trên 97 đối tượng tiền ĐTĐ và 92 đối tượng ĐTĐ typ 2, chúng tôi có được một số phát hiện mới sau:

Ở các đối tượng ĐTĐ typ 2, hoạt tính SOD ở nhóm có giảm FMD động mạch cánh tay thấp hơn ở nhóm có FMD động mạch cánh tay bình thường ($p = 0$), nhưng không thấy khác biệt giữa 2 nhóm ở các đối tượng tiền ĐTĐ. Có mối tương quan thuận giữa FMD động mạch cánh tay và hoạt tính SOD với Spearman's $\rho = 0,601$; $p = 0$ ở nhóm ĐTĐ typ 2 và không có tương quan gì giữa hoạt tính SOD với FMD động mạch cánh tay ở nhóm tiền ĐTĐ. Điều này cho thấy ảnh hưởng có ý nghĩa của enzyme SOD đối với FMD động mạch cánh tay chỉ xuất hiện ở các đối tượng ĐTĐ, là nhóm có nguy cơ biến cố tim mạch trong tương lai cao hơn (tỉ lệ FMD < 7,5% cao hơn).

Ở cả nhóm tiền ĐTĐ và ĐTĐ typ 2, chúng tôi thấy hoạt tính GPx ở nhóm có giảm FMD động mạch cánh tay không khác biệt so với nhóm có FMD động mạch cánh tay bình thường ($p > 0,05$). Không thấy có mối tương

quan giữa FMD động mạch cánh tay với hoạt tính GPx ở cả nhóm tiền ĐTĐ và ĐTĐ typ 2. Điều này có nghĩa là FMD động mạch cánh tay không chịu ảnh hưởng và tác động của hoạt tính GPx theo nghiên cứu của chúng tôi.

Tăng glucose máu là một yếu tố nguy cơ quan trọng của VXĐM, chính vì vậy càng làm tăng tỉ lệ tử vong do bệnh lý tim mạch ở các đối tượng tăng glucose máu. Trong số rất nhiều các cơ chế sinh bệnh học của VXĐM thì stress oxy hoá và rối loạn chức năng nội mạc mạch máu đã xuất hiện từ rất sớm [58]. Như đã nói, stress oxy hoá hình thành khi có sự mất cân bằng giữa yếu tố gây oxy hoá và yếu tố chống oxy hoá mà cán cân nghiêng về phía yếu tố gây oxy hoá, dẫn đến tổn thương các phân tử và rối loạn chức năng của tế bào. Ở các đối tượng tăng glucose máu, có sự tăng tạo các yếu tố gây oxy hoá còn gọi là các gốc tự do, kèm theo đó là một loạt các quá trình xảy ra như sự tự oxy hoá của glucose, glycosyl hoá các enzyme chống oxy hoá, hình thành các sản phẩm tận (AGEDs), hoạt hoá protein kinase C... làm giảm hoạt tính của hàng rào chống oxy hoá. Tất cả các yếu tố trên phối hợp làm tăng sinh gốc superoxide ở ti thể của các đối tượng tăng glucose máu. Với mục tiêu của nghiên cứu này, chúng tôi muốn chứng minh và làm rõ hơn mối liên hệ giữa stress oxy hoá với rối loạn chức năng nội mạc mạch máu ở các đối tượng tăng glucose máu các mức độ khác nhau từ mức độ nhẹ ở giai đoạn tiền ĐTĐ đến mức độ nặng ở giai đoạn ĐTĐ, từ đó trong thực hành lâm sàng, chúng ta có thể dựa vào các dấu ấn (marker) stress oxy hoá để dự báo các đối tượng sẽ xuất hiện các biến cố tim mạch do ĐTĐ. Từ kết quả nghiên cứu, chúng tôi thấy FMD động mạch cánh tay chỉ có mối tương quan thuận với hoạt tính SOD ở nhóm đối tượng ĐTĐ typ 2, tức là nhóm có nguy cơ biến cố tim mạch trong tương lai cao. Ở nhóm tiền ĐTĐ, chúng tôi không thấy mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với hoạt tính enzyme SOD. Đồng thời không thấy có tương quan gì giữa FMD động mạch cánh tay với hoạt tính GPx ở cả hai nhóm tiền ĐTĐ và ĐTĐ typ 2. Như vậy, hoạt tính SOD chỉ có thể được coi là một dấu ấn khá tin cậy để dự báo các biến cố tim mạch ở các đối tượng có ĐTĐ typ 2 thực sự. Ở Việt Nam, hiện nay chưa có nghiên cứu nào đánh giá mối tương quan giữa hoạt tính enzyme SOD, GPx với FMD động mạch

cánh tay trên các đối tượng tăng glucose máu cũng như trên các đối tượng bệnh khác, tuy nhiên trên thế giới đã có một số nghiên cứu về vấn đề này.

Nghiên cứu của Bert Suys (2007) cho thấy có mối tương quan thuận giữa SOD với FMD động mạch cánh tay ở nhóm ĐTĐ typ 2 ($r = 0,38$; $p = 0,05$). Tuy nhiên, trong nghiên cứu này tác giả không thấy có sự khác biệt về hoạt tính GPx ở nhóm ĐTĐ typ 2 với nhóm chứng và không có mối liên quan giữa hoạt tính GPx và FMD động mạch cánh tay [61].

Nghiên cứu của Y.Su năm 2008 cũng có kết quả tương tự nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm ĐTĐ typ 2, FMD động mạch cánh tay có mối tương quan thuận với hoạt tính SOD ($r = 0,514$; $p = 0,026$). Ở nhóm rối loạn glucose máu đói, FMD động mạch cánh tay có mối tương quan thuận với hoạt tính SOD ($r = 0,418$; $p = 0,035$). Ở nhóm rối loạn dung nạp glucose, FMD động mạch cánh tay cũng có mối tương quan thuận với hoạt tính SOD ($r = 0,426$; $p = 0,036$) [70]. Một nghiên cứu khác của Li Xiao-mei và CS (2008) cho kết quả FMD và hoạt tính SOD ở nhóm THA và THA phối hợp rối loạn dung nạp glucose giảm đáng kể so với nhóm khoẻ mạnh ($p < 0,05$) và có mối tương quan thuận giữa FMD với hoạt tính SOD ($p < 0,05$) [134]. Nghiên cứu khác của Leilei Wang (2013) trên các đối tượng ĐTĐ mới phát hiện cũng thấy có mối liên quan thuận giữa FMD động mạch cánh tay với hoạt tính SOD [109].

W. Mitranun chứng minh có mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với hoạt tính SOD và GPx khi quan sát thấy FMD động mạch cánh tay ở các đối tượng ĐTĐ typ 2 tập luyện thể lực cách quãng cao hơn so với các đối tượng tập luyện thể lực liên tục ($7,4 \pm 0,9\%$ so với $6,1 \pm 1,8\%$; $p < 0,05$). Đồng thời có tình trạng tăng hoạt tính GPx và NO ở nhóm đối tượng tập luyện thể lực cách quãng, còn ở nhóm tập luyện liên tục thì không thấy thay đổi. Tác giả lý giải sự tăng hoạt tính GPx làm giảm các gốc tự do, thêm vào đó là sự gia tăng NO càng làm giảm tình trạng stress oxy hoá, do đó giúp cải thiện FMD động mạch cánh tay ở các đối tượng tập luyện cách quãng [135]. Tuy nhiên trong nghiên cứu này, tác giả không thấy có mối tương quan giữa hoạt tính SOD với FMD như trong nghiên cứu của chúng tôi. Sở dĩ có sự khác biệt này là do các đối tượng trong nghiên cứu của W. Mitranun là những

đối tượng lớn tuổi (50 - 70 tuổi), trước đây có lối sống tĩnh tại nên không thể đại diện cho tất cả các đối tượng ĐTĐ nói chung.

Qua kết quả nghiên cứu của chúng tôi với một số tác giả trên đây cho thấy tình trạng rối loạn chức năng nội mạc mạch máu (thể hiện qua giảm FMD động mạch cánh tay) đã xuất hiện ở các đối tượng tiền ĐTĐ nhưng nghiêm trọng hơn ở các đối tượng ĐTĐ. Đồng thời, tình trạng rối loạn chức năng nội mạc mạch máu này ở các đối tượng ĐTĐ có liên quan với suy giảm hoạt tính của enzyme chống oxy hoá SOD còn ở các đối tượng tiền ĐTĐ thì chưa thấy. Có thể ở giai đoạn ĐTĐ thực sự, có sự hiệp đồng của nhiều yếu tố như tăng glucose máu nhiều, THA, rối loạn lipid máu kèm theo, giảm hoạt tính enzyme SOD nên làm FMD bị giảm mạnh mẽ hơn so với giai đoạn tiền ĐTĐ.

Giả thuyết chứng minh cho liên quan giữa hoạt tính enzyme SOD và FMD động mạch cánh tay là do sự tăng tạo gốc superoxide ở nội mạc mạch máu ở các đối tượng tăng glucose máu bởi nhiều nguyên nhân: 1) Tăng glucose máu gây hoạt hoá protein kinase C, từ đó làm tăng cường hoạt tính của enzyme nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP) oxidase, là enzyme đóng vai trò quan trọng trong tổng hợp gốc superoxide ở nội mạc mạch máu. Ngoài ra, khi glucose máu tăng cao kích thích quá trình sản sinh các sản phẩm tận của quá trình phân giải glucose (AGE), những chất này có khả năng làm tăng hoạt tính của enzyme NADP oxidase, từ đó gây tăng tạo gốc superoxide ở nội mạc mạch máu và tăng giải phóng các yếu tố tăng đông. 2) Ở những đối tượng tăng glucose máu, lớp nội mạc đóng vai trò như một mạng lưới tổng hợp gốc superoxide hơn là đào thải dưới tác dụng của NO. 3) Do rối loạn chức năng của eNOS qua trung gian của chất xúc tác BH4. 4) Vai trò trung gian của PKC. Do đó, gốc superoxide được tạo ra nhiều hơn ở nội mạc mạch máu khi có tình trạng tăng glucose máu sẽ tương tác với NO (nitric oxide) và gây bất hoạt NO (nitric oxide), và đây là cơ chế chính gây giảm hoạt tính NO [51]. Và nhiều nghiên cứu thực nghiệm đã chứng minh FMD động mạch cánh tay phụ thuộc chủ yếu vào NO có nguồn gốc nội mạc mạch. Nên sự tăng tạo gốc superoxide sẽ gây giảm FMD động mạch cánh tay. SOD là enzyme đầu tiên và quan trọng nhất trong hàng rào chống oxy hoá. Enzyme

này có mặt hầu như ở tất cả các tế bào của cơ thể và nó có thể chuyển gốc superoxide thành hydrogen peroxide. SOD có hoạt tính càng cao thì nồng độ superoxide ($\cdot\text{O}_2^-$) càng giảm nên SOD có vai trò quan trọng nhất trong bảo tồn hoạt tính của $\cdot\text{NO}$ hay bảo tồn FMD động mạch cánh tay.

Một số nghiên cứu trên động vật thực nghiệm chứng minh có sự gia tăng sản xuất superoxide ở động vật mắc ĐTD, đặc biệt là ở thành mạch máu. Chính phản ứng tương tác giữa superoxide với NO ở thành mạch đóng góp làm giảm hoạt tính sinh học của NO ở thành mạch, do đó làm giảm đáp ứng giãn mạch của thành mạch máu (FMD động mạch cánh tay) như kết quả quan sát thấy trong nghiên cứu này của chúng tôi và một số nghiên cứu của các tác giả khác. Và nếu bổ sung SOD hoặc các chất tương tự SOD (SOD - mimetic) có thể giúp phục hồi đáp ứng giãn mạch phụ thuộc nội mạc trên động vật thực nghiệm [58], [136], [137].

Cho đến nay, theo hiểu biết của chúng tôi thì số lượng nghiên cứu đánh giá mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với hoạt tính GPx trên những đối tượng có rối loạn chuyển hoá glucose (bao gồm ĐTD và tiền ĐTD) không nhiều, kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu của Bert Suys (2007) không tìm thấy mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với hoạt tính GPx, như vậy vai trò của hoạt tính GPx trong rối loạn chức năng nội mạc mạch chưa rõ ràng. Chúng tôi cần thêm nhiều nghiên cứu nữa để đánh giá rõ hơn liệu GPx có vai trò gì trong rối loạn chức năng nội mạc mạch trên những đối tượng có rối loạn chuyển hoá glucose hay không?

Một số nghiên cứu thực hiện trên một số đối tượng có nguy cơ biến cố tim mạch hoặc đã có biến cố tim mạch nhưng không bị tăng glucose máu cũng cho thấy có mối tương quan chặt chẽ giữa hoạt tính SOD với FMD động mạch cánh tay. Tuy nhiên, kết quả đối với GPx còn chưa thống nhất giữa các nghiên cứu. Ví dụ nghiên cứu của Renate Schnabel (2008) đánh giá hiệu quả của bổ sung muối Selen - một thành tố cấu thành của enzyme GPx-1 - liều 200 hoặc 500 μg so với placebo trên FMD động mạch cánh tay và hoạt tính GPx-1 ở 465 đối tượng có bệnh mạch vành ổn định. Kết quả cho thấy mặc dù hoạt tính của GPx-1 có tăng lên cũng không làm thay đổi FMD động mạch

cánh tay. Điều này chứng tỏ FMD động mạch cánh tay không phụ thuộc vào hoạt tính của GPx-1 [133]. Một nghiên cứu khác của Yuksel Kaya (2012) đánh giá mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với hoạt tính SOD và GPx trên 44 đối tượng suy thận lọc máu chu kỳ, không có xơ vữa động mạch và 55 người khỏe mạnh có tuổi - giới tương đương nhóm bệnh. Kết quả có mối tương quan thuận chặt chẽ giữa FMD động mạch cánh tay với hoạt tính SOD ($r = 0,538$; $p < 0,01$) và hoạt tính GPx ($r = 0,720$; $p < 0,01$) [62]. Hay nghiên cứu của Ulf Landmesser trên các đối tượng có bệnh mạch vành thấy có tương quan thuận giữa hoạt tính SOD với FMD ($r = 0,47$; $p < 0,01$) [138]. Cũng cho kết quả tương tự, nghiên cứu của Mahmut liker Yilmaz (2006) đánh giá mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với hoạt tính SOD và GPx trên 159 đối tượng suy thận mạn tính không kèm ĐTĐ cho thấy FMD có mối tương quan với hoạt tính SOD ($p < 0,001$) [139]. Một nghiên cứu gián tiếp của Takamicho Ishikawa (2018) khảo sát mối tương quan giữa stress oxy hoá và rối loạn chức năng nội mạc trên 50 trẻ tuổi trung bình là 6,8 tuổi bị Kawasaki. Tình trạng stress oxy hoá được đánh giá dựa trên nồng độ hydrogen peroxide, kết quả cho thấy có mối tương quan nghịch giữa nồng độ hydrogen peroxide và FMD ($r = - 0,6$; $p < 0,001$). Điều này có nghĩa là khi nồng độ hydrogen peroxide càng tăng cao thì FMD sẽ càng giảm, mà enzyme GPx là enzyme chính đào thải hydrogen peroxide, như vậy chứng tỏ khi GPx giảm, nồng độ hydrogen peroxide tăng lên, gây giảm FMD [140]. Wei-Chuan TSAI chứng minh tình trạng giảm FMD động mạch cánh tay sau khi ăn nhiều chất béo có tương quan với tình trạng giảm hoạt tính GPx và nhấn mạnh vai trò của GPx trong giảm FMD sau ăn [141]. Cho đến nay đã có một số nghiên cứu trên chuột thực nghiệm chứng minh được vai trò quan trọng của GPx trong rối loạn chức năng nội mạc [142].

Như vậy, kết quả nghiên cứu trên một số đối tượng có nguy cơ biến cố tim mạch nhưng không có tăng glucose máu cũng cho thấy FMD động mạch cánh tay có mối tương quan thuận với hoạt tính enzyme SOD. Điều này phù hợp với vai trò quan trọng của superoxide gây rối loạn chức năng nội mạc mạch máu, và hoạt tính của SOD càng tăng thì mức độ rối loạn chức năng nội

mạch mạch càng giảm. Đồng thời trong các nghiên cứu này, hay trên đối tượng chuột thí nghiệm, một số tác giả cũng chứng minh có mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với hoạt tính GPx, như vậy giảm hoạt tính GPx cũng góp phần gây rối loạn chức năng nội mạc mạch ở những đối tượng này, nhưng trên các đối tượng ĐTĐ hay tiền ĐTĐ và đối tượng có tiền sử bệnh mạch vành ổn định thì lại cho kết quả không có mối tương quan giữa FMD với hoạt tính GPx. Như vậy, vai trò của GPx đối với FMD động mạch cánh tay hay rối loạn chức năng nội mạc mạch máu còn chưa thống nhất. Xét về mặt lý thuyết, GPx là enzyme chủ yếu đào thải hydrogen peroxide, từ đó giúp làm giảm tái tạo superoxide, nên cũng góp phần bảo tồn chức năng NO do đó giúp bảo tồn chức năng nội mạc một cách gián tiếp. Tuy nhiên, theo hiểu biết của chúng tôi thì cho đến hiện nay số lượng các nghiên cứu đã thực hiện để đánh giá mối tương quan giữa FMD với hoạt tính SOD hoặc GPx không nhiều, nhưng qua nghiên cứu này, chúng tôi càng có thêm bằng chứng củng cố giả thuyết vai trò trung gian của stress oxy hoá đối với rối loạn chức năng nội mạc trên những đối tượng ĐTĐ mà cụ thể ở đây enzyme SOD đóng vai trò nòng cốt.

Từ kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, nếu ở các đối tượng ĐTĐ typ 2 mới phát hiện có lẽ việc bổ sung thêm các thuốc chống oxy hoá có tác dụng tương tự như enzyme SOD có thể có lợi ích làm cải thiện chức năng nội mạc mạch máu trên các đối tượng này.

4.3.2. Độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với tuổi

Tuổi được coi là yếu tố nguy cơ đầu tiên của các biến cố tim mạch và kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng như một số tác giả khác đã giúp phần nào hiểu rõ hơn về cơ chế gây tăng biến cố tim mạch khi tuổi càng cao, có thể do mối tương quan chặt chẽ giữa tuổi với tình trạng rối loạn chức năng nội mạc mạch máu

Trong nghiên cứu này, chúng tôi thấy có mối tương quan nghịch giữa FMD động mạch cánh tay với tuổi ở cả các đối tượng tiền ĐTĐ và ĐTĐ typ 2 ($p < 0,05$).

Từ trước đến nay, có nhiều nghiên cứu trên Thế giới nói lên mối liên quan chặt chẽ giữa tuổi với FMD động mạch cánh tay trên các đối tượng có

tăng glucose máu hoặc không có tăng glucose máu. Ví dụ: Nghiên cứu của Allison E.Devan (2013) cho thấy, trong nhóm đối tượng có glucose máu đôi bình thường thì FMD ở nhóm trung niên và lớn tuổi (tuổi trung bình 62 ± 1 , $n = 35$) thấp hơn 33% so với nhóm trẻ tuổi (tuổi trung bình 24 ± 1 ; $n = 29$) ($7,93 \pm 0,33\%$ so với $5,27 \pm 0,37\%$; $p < 0,05$). Trong khi đó, ở nhóm đối tượng có rối loạn glucose máu đôi thì FMD ở nhóm trung niên và lớn tuổi thấp hơn 58% so với nhóm trẻ tuổi ($p < 0,05$) [143]. Nghiên cứu của Sarath Menon (2014) khảo sát FMD động mạch cánh tay trên 80 đối tượng tăng glucose máu (gồm ĐTĐ, tiền ĐTĐ) và 40 đối tượng bình thường, kết quả cho thấy mức độ giảm của FMD động mạch cánh tay gia tăng cùng với tuổi ($p = 0,04$) [144]. Nghiên cứu của Sogo Matsui (2018) trên 82 đối tượng có các yếu tố nguy cơ VXDM và bệnh tim mạch cho thấy FMD có mối tương quan nghịch với tuổi ($r = - 0,33$; $p = 0,002$) [145]. Một nghiên cứu lớn được thực hiện trên 5314 người Nhật trong vòng 2 năm, khảo sát mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với các yếu tố nguy cơ tim mạch, cũng cho thấy có mối tương quan nghịch giữa FMD với tuổi ($r = - 0,27$; $p < 0,001$) [146].

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như các kết quả của một số tác giả khác cho thấy nếu tuổi càng cao thì FMD động mạch cánh tay có xu hướng càng giảm, củng cố cho quan điểm nguy cơ bệnh lý tim mạch do vữa xơ gia tăng ở người lớn tuổi. Cơ chế liên quan giữa tuổi và FMD chưa rõ, tuy nhiên một số nghiên cứu đưa ra vài giả thuyết: 1) giảm giải phóng các yếu tố giãn mạch theo tuổi, 2) tăng cường dị hoá ở thành mạch hoặc 3) tăng giải phóng các yếu tố co mạch theo tuổi. Trên vitro, các nhà nghiên cứu thấy có sự tăng kết dính các tế bào đơn nhân ở nội mạc do hậu quả của stress oxy hoá [103]. Thêm vào đó, khi tuổi càng cao, thì thường kèm theo các yếu tố nguy cơ xơ vữa khác như THA, rối loạn lipid máu, tăng glucose máu do đó xu hướng ảnh hưởng đến chức năng nội mạc mạch máu càng cao.

4.3.3. Độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với giới

Trong nghiên cứu của chúng tôi, FMD động mạch cánh tay ở nam và nữ không khác biệt ở các nhóm tiền ĐTĐ và ĐTĐ typ 2 ($p > 0,05$). Một số nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự như:

Nghiên cứu của Võ Bảo Dũng (2012) cho thấy không có sự khác biệt về FMD động mạch cánh tay giữa nam và nữ ĐTĐ ($5,65 \pm 3,96$ & $6,24 \pm 4,43$; $p > 0,05$) [66].

Nghiên cứu của Tatsuya Maruhashi (2013) khảo sát trên 5314 người Nhật (trong đó có 336 người ĐTĐ) cho thấy: trong nhóm tuổi từ 20 - 29 tuổi, FMD động mạch cánh tay ở nữ cao hơn nam ($9,64 \pm 5,54\%$ & $6,05 \pm 3,65\%$; $p < 0,001$). Tuy nhiên, ở nhóm tuổi 30 trở lên, không thấy có sự khác biệt về FMD ở cả hai giới [146].

Như vậy, giới tính không có ảnh hưởng quan trọng đến rối loạn chức năng nội mạc mạch máu.

4.3.4. Độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay và tình trạng hút thuốc lá

Trong nghiên cứu này, chúng tôi thấy giá trị trung bình của FMD động mạch cánh tay ở nhóm tiền ĐTĐ và ĐTĐ typ 2 có hút thuốc lá không khác biệt so với nhóm không hút thuốc ($p > 0,05$).

Một số nghiên cứu trên các đối tượng khác nhau cho thấy: Nghiên cứu của Võ Bảo Dũng (2012) khảo sát trên 102 đối tượng ĐTĐ typ 2 mới phát hiện và 96 người chứng, cho thấy FMD trung bình ở nhóm có hút thuốc thấp hơn so với nhóm không hút thuốc ($p < 0,05$) [66]. Nghiên cứu của Ali Metin Esen (2004) đánh giá FMD động mạch cánh tay trên 20 người khoẻ mạnh nghiện thuốc lá và 20 người chứng khoẻ mạnh không hút thuốc lá, cho thấy FMD ở nhóm hút thuốc thấp hơn ở nhóm không hút thuốc ($p = 0,0001$), và tác giả so sánh FMD tại 2 thời điểm trước và sau khi hút thuốc lá cho thấy FMD giảm đáng kể ($p = 0,017$) [147].

Hút thuốc lá từ lâu đã được biết là một trong những yếu tố nguy cơ tim mạch do gây ảnh hưởng trực tiếp trên các tế bào nội mạc mạch, làm giảm sản xuất prostacyclin và tăng kết dính bạch cầu với các tế bào nội mạc. Trong khói thuốc lá chứa một lượng lớn chất gây oxy hoá, từ đó làm rối loạn chức năng nội mạc. Mặt khác, hút thuốc lá làm tăng sản xuất angiotensin II nội mạc, làm giảm hoạt tính NO và góp phần gây tổn thương nội mạc ở người hút [147]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, chúng tôi không thấy sự khác biệt về

giá trị FMD ở 2 nhóm hút thuốc và không hút thuốc có thể do số lượng người hút thuốc trong nhóm này quá ít so với số người không hút thuốc hoặc thời gian hút thuốc ngắn hơn nữa lại hay gặp ở nhóm người trẻ tuổi, nên giá trị FMD chưa thấy suy giảm đáng kể.

4.3.5. Độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay và chỉ số khối cơ thể

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, FMD động mạch cánh tay ở nhóm tiền ĐTĐ có BMI bình thường và nguy cơ cao không khác biệt ($p = 0,419$). Và chúng tôi cũng thấy kết quả tương tự ở nhóm đối tượng ĐTĐ typ 2 ($p = 0,141$). Bằng kiểm định tương quan, chúng tôi không thấy có mối tương quan giữa FMD với BMI ở nhóm tiền ĐTĐ và ngay cả nhóm ĐTĐ typ 2. Điều này có lẽ khá đặc trưng cho người Việt Nam, ít gặp người béo phì tuy nhiên tỉ lệ biến cố tim mạch vẫn gia tăng.

Nghiên cứu của Tatsuya Maruhashi (2013) khảo sát trên 5314 người Nhật (trong đó có 336 người ĐTĐ) cho thấy có mối tương quan nghịch giữa FMD với BMI ($r = -0,18$; $p < 0,001$) [146]. Hoặc nghiên cứu của Katherine Esposito (2006) đánh giá FMD động mạch cánh tay trên 41 phụ nữ béo phì có BMI > 30 và 40 phụ nữ có BMI < 25 . Kết quả cho thấy FMD ở nhóm phụ nữ béo phì giảm có ý nghĩa so với nhóm bình thường ($p = 0,01$) [148].

Sở dĩ có sự khác biệt giữa kết quả nghiên cứu của chúng tôi với các tác giả khác có thể vì đối tượng tham gia nghiên cứu của chúng tôi là người Việt Nam, đặc điểm chung là BMI dưới 23 chiếm ưu thế. Chính vì vậy, nghiên cứu của Võ Bảo Dũng thực hiện trên các đối tượng ĐTĐ mới phát hiện ở Việt Nam cũng không thấy mối tương quan giữa FMD với BMI ($p > 0,05$). Mặt khác, những kết quả khác nhau giữa các nghiên cứu cho thấy không chỉ riêng BMI góp phần gây rối loạn chức năng nội mạc mạch máu mà còn có sự đóng góp của nhiều yếu tố khác nữa.

4.3.6. Độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay và vòng bụng

Béo bụng được coi là một trong những tiêu chuẩn của hội chứng chuyển hoá.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi thấy có sự khác biệt giữa FMD ở nhóm có vòng bụng tăng và bình thường trên các đối tượng ĐTĐ typ 2, và có tương quan nghịch giữa FMD với chỉ số vòng bụng ở các đối tượng ĐTĐ typ 2. Tuy nhiên, ở các đối tượng tiền ĐTĐ, chúng tôi không thấy sự khác biệt giữa FMD ở nhóm có vòng bụng tăng và bình thường, cũng như không thấy có tương quan gì giữa FMD với chỉ số vòng bụng

Tuy nhiên, trong nhiều nghiên cứu đều cho thấy nguy cơ bị rối loạn chức năng nội mạc mạch máu ở những đối tượng béo bụng, như: Nghiên cứu của Diego Ardigo (2006) đánh giá trên 47 người tình nguyện khoẻ mạnh không hút thuốc lá cho thấy FMD động mạch cánh tay tương quan nghịch với chỉ số vòng bụng ($p = 0,038$) [149]. Hoặc nghiên cứu của Shin-ichiro Miyazaki (2010) đánh giá trên 98 đối tượng bị hội chứng mạch vành cấp trước đó 2 tuần, cho thấy FMD động mạch cánh tay tương quan nghịch với vòng bụng ($r = -0,44$; $p < 0,0001$), và theo dõi sau 6 tháng thì mức giảm vòng eo có tương quan với mức cải thiện FMD động mạch cánh tay ($p < 0,001$) [150]. Trong nghiên cứu của Ping - Ting Yang (2014) đánh giá trên 2511 người Trung Quốc trưởng thành cho thấy FMD có tương quan nghịch với vòng bụng ($r = -0,184$; $p < 0,001$) [151].

Tuy nhiên trong một nghiên cứu khác của Senay Arikan (2009) đánh giá FMD động mạch cánh tay trên 39 người trẻ tuổi không béo phì, bị hội chứng buồng trứng đa nang và 30 người chứng khoẻ mạnh hoặc nghiên cứu của Kawano (2012) trên 181 đối tượng ĐTĐ typ 2, kết quả đều cho thấy, FMD không có tương quan với vòng bụng [152], [153].

Như vậy, các kết quả nghiên cứu còn nhiều tranh cãi. Sự khác nhau giữa các kết quả nghiên cứu có thể do khác nhau về đối tượng tham gia nghiên cứu, phương pháp nghiên cứu, cỡ mẫu, phương pháp đo FMD và gồm cả đường kính động mạch cánh tay trước kích thích, bên cạnh đó yếu tố chủng tộc của đối tượng tham gia nghiên cứu cũng góp phần ảnh hưởng đến FMD động mạch cánh tay. Trong nghiên cứu này, tỉ lệ đối tượng tiền ĐTĐ có vòng bụng bình thường cao gấp đôi đối tượng có tăng vòng bụng nên không thấy có sự khác biệt tỉ lệ FMD động mạch cánh tay giữa 2 nhóm. Còn ở nhóm ĐTĐ typ 2, tỉ lệ đối tượng có vòng bụng bình thường tương đương với nhóm có tăng vòng bụng nên sẽ thấy rõ sự khác biệt FMD động mạch cánh tay giữa 2 nhóm.

4.3.7. Độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay và huyết áp

Trong nghiên cứu này, chúng tôi thấy có sự khác biệt về giá trị FMD động mạch cánh tay ở nhóm tiền ĐTĐ có và không có bệnh THA ($p = 0,002$). Khi xem xét mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với trị số huyết áp ở nhóm tiền ĐTĐ thì chúng tôi thấy có mối tương quan nghịch giữa FMD với trị số huyết áp tâm thu (Spearman's $\rho = -0,453$; $p = 0$) và trị số huyết áp tâm trương (Spearman's $\rho = -0,462$; $p = 0$). Tuy nhiên, trong nhóm ĐTĐ typ 2, chúng tôi không thấy khác biệt FMD động mạch cánh tay ở nhóm có và không có THA ($p = 0,21$). Đồng thời, chỉ có mối tương quan nghịch giữa FMD với trị số huyết áp tâm trương (Spearman's $\rho = -0,268$; $p = 0,01$) nhưng không thấy mối tương quan với trị số huyết áp tâm thu.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự kết quả của nhiều tác giả khác trên thế giới. Ví dụ, nghiên cứu của Shogo Matsui (2018) khảo sát FMD động mạch cánh tay trên 82 đối tượng có các yếu tố nguy cơ VXĐM và bệnh tim mạch, cho thấy có mối tương quan nghịch giữa FMD với huyết áp tâm thu ($r = -0,43$; $p < 0,001$); và huyết áp tâm trương ($r = -0,31$; $p = 0,004$) [145]. Nghiên cứu của Tatsuya Maruhashi (2013) khảo sát trên 5314 người Nhật (336 người ĐTĐ) cho thấy: có mối tương quan nghịch giữa FMD với trị số huyết áp tâm thu ($r = -0,18$; $p < 0,001$) và huyết áp tâm trương ($r = -0,13$; $p < 0,001$) [146]. Hay nghiên cứu của Kaeko Liyama (1996) đánh giá FMD động mạch cánh tay ở 13 đối tượng THA chưa điều trị so với 13 người chứng khoẻ mạnh. Kết quả cho thấy FMD ở nhóm đối tượng THA thấp hơn nhóm chứng ($p < 0,05$). Chúng tôi thấy có mối tương quan nghịch giữa FMD với chỉ số huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương ($r = -0,57$ và $r = -0,53$) [154].

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như của các tác giả khác trên thế giới, tức là khi huyết áp càng tăng cao thì FMD càng giảm, và mức độ nặng của rối loạn chức năng nội mạc phụ thuộc vào mức độ nặng của tình trạng THA. Kết quả này rất phù hợp với y văn vì từ trước tới nay khi THA luôn được coi là một trong các yếu tố nguy cơ cao của bệnh tim mạch. Sở dĩ, trong nghiên cứu của chúng tôi, FMD trung bình ở nhóm ĐTĐ có

bệnh THA không khác biệt so với nhóm không THA vì ở nhóm ĐTĐ số lượng đối tượng có THA quá thấp (12 đối tượng/ 80 đối tượng) nên chưa thấy được sự khác biệt. Một số cơ chế đã được đưa ra để lý giải mối liên quan giữa FMD với huyết áp như giảm hoạt tính sinh học của NO, tăng cường stress oxy hoá do tăng angiotensin II, yếu tố viêm... tuy nhiên cơ chế bệnh sinh vẫn chưa rõ ràng.

4.3.8. Độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với glucose máu

Trong nhóm tiền ĐTĐ, chúng tôi không tìm thấy mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với nồng độ glucose máu lúc đói ($p = 0,953$), ngược lại FMD lại có tương quan nghịch với nồng độ glucose máu lúc đói ở các đối tượng ĐTĐ (Spearman's $\rho = -0,394$, $p = 0$).

Cho đến nay, trên Thế giới đã có một số nghiên cứu về vai trò của nồng độ glucose máu lúc đói với FMD động mạch cánh tay. Ví dụ, nghiên cứu của Y.Su (2008) cho thấy FMD có mối tương quan nghịch với glucose máu lúc đói ($r = -0,395$; $p = 0,041$) ở đối tượng tiền ĐTĐ [70]. Nghiên cứu của Allison E. Devan (2013) cho kết quả ở nhóm rối loạn glucose máu đói có mối tương quan nghịch giữa FMD và nồng độ glucose máu lúc đói ($r = -0,42$; $p < 0,01$) [143]. Nghiên cứu của Carlos J. Rodriguez (2005) đánh giá trên 579 đối tượng không bị ĐTĐ, trong đó có 95 đối tượng được chẩn đoán có rối loạn glucose máu lúc đói, kết quả cho thấy FMD ở nhóm rối loạn glucose máu lúc đói thấp hơn nhóm không có rối loạn glucose máu lúc đói ($p = 0,003$) và tình trạng rối loạn glucose máu lúc đói có tương quan chặt chẽ với giảm FMD (OR 1,9; 95% CI [1,1-3,1]; $p = 0,02$). Sau khi điều chỉnh tuổi, giới, BMI và tình trạng THA, tác giả thấy glucose máu lúc đói càng cao thì FMD càng giảm ($\beta = -0,024 \pm 0,012$; $p = 0,04$), và glucose máu lúc đói cứ tăng mỗi 10mg/dl sẽ làm FMD giảm đi 0,24% [88]. G.Neil Thomas nghiên cứu trên 228 đối tượng không bị ĐTĐ, trong đó có 74 đối tượng có rối loạn glucose máu lúc đói, kết quả cho thấy FMD động mạch cánh tay có tương quan nghịch với glucose máu lúc đói ($p = 0,001$) [98].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác biệt so với các nghiên cứu khác vì trong nghiên cứu này, chúng tôi tính gộp nồng độ glucose máu lúc đói của

tất cả các đối tượng thuộc nhóm tiền ĐTĐ, chứ không đánh giá tương quan trong từng phân nhóm tiền ĐTĐ riêng rẽ. Thêm vào đó lứa tuổi tham gia vào nghiên cứu của chúng tôi cũng trải dài từ 30 - 70 tuổi nên hạn chế được khả năng ảnh hưởng của tuổi lên FMD động mạch cánh tay. Bên cạnh đó còn có sự khác biệt về chế độ tập luyện thể dục của các đối tượng tham gia nghiên cứu, vì các đối tượng tập luyện thể dục thường xuyên thì FMD ít bị ảnh hưởng bởi glucose máu đói hơn so với các đối tượng không tập luyện thể dục nếu cùng các mức nguy cơ tim mạch khác [143]. Tuy không thấy tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với nồng độ glucose máu đói ở các đối tượng tiền ĐTĐ, nhưng ngược lại chúng tôi thấy có tương quan nghịch giữa hai chỉ số này ở các đối tượng ĐTĐ typ 2. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả từ các nghiên cứu trước đó của Võ Bảo Dũng [66], Y. Su (2008) [70]. Từ các kết quả cho thấy không phải lúc nào glucose máu lúc đói cũng có ảnh hưởng xấu lên chức năng nội mạc của mạch máu, mà chỉ đến khi nào nồng độ glucose máu đạt đến một ngưỡng bất thường nhất định mới có khả năng gây ảnh hưởng lên nội mạc mạch.

Trong nhóm tiền ĐTĐ, chúng tôi thấy có mối tương quan nghịch giữa FMD động mạch cánh tay với nồng độ glucose máu 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose (Spearman's $\rho = -0,213$; $p = 0,037$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự của một số tác giả nước ngoài khác, ví dụ nghiên cứu của Y.su (2008) cho thấy có mối tương quan nghịch giữa FMD động mạch cánh tay với glucose máu 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose ($r = -0,413$; $p = 0,033$) [70]. Nghiên cứu của Liu L (2006) cho thấy FMD ở đối tượng rối loạn dung nạp glucose thấp hơn ở nhóm chứng ($p = 0,008$) và có mối tương quan nghịch giữa FMD với nồng độ glucose máu 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose ($p < 0,01$) [155]. Từ trước đến nay, hầu hết ĐTĐ typ 2 thực sự thường được bắt đầu bằng giai đoạn rối loạn dung nạp glucose có đặc điểm là đáp ứng chuyển hoá bất thường của cơ thể với nghiệm pháp dung nạp glucose. Và kết quả của nghiên cứu này một lần nữa khẳng định những đối tượng có rối loạn dung nạp glucose thường có tình trạng kháng insulin nhiều hơn và được chứng minh là có nguy cơ biến cố tim mạch cao hơn so với nhóm chỉ tăng đơn thuần glucose máu lúc đói.

Xét chung trong nhóm tiền ĐTĐ, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy FMD động mạch cánh tay có tương quan với glucose máu 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose mà không phụ thuộc vào nồng độ glucose máu lúc đói. Điều này chứng tỏ glucose máu 2 giờ sau nghiệm pháp có thể gây rối loạn chức năng nội mạc mạch máu kể cả khi glucose máu lúc đói không tăng, làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch trên những đối tượng này. Trước đây, nghiên cứu của tác giả Makoto Tominaga (1999) đánh giá nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch trên các đối tượng rối loạn dung nạp glucose, rối loạn glucose máu đói, ĐTĐ và người bình thường trong vòng 6 năm cũng cho thấy tỉ lệ tử vong do biến cố tim mạch ở nhóm rối loạn dung nạp glucose và ĐTĐ cao hơn có ý nghĩa so với nhóm dung nạp glucose bình thường nhưng không thấy sự khác biệt giữa nhóm rối loạn glucose máu đói với nhóm dung nạp glucose bình thường [156]. Và trong nhiều nghiên cứu khác so sánh mối tương quan giữa rối loạn dung nạp glucose và rối loạn glucose máu đói với nguy cơ biến cố tim mạch, các tác giả cũng thấy có mối tương quan giữa rối loạn dung nạp glucose và tỉ lệ biến cố và tử vong do bệnh tim mạch, nhưng không thấy có tương quan trên nhóm rối loạn glucose máu lúc đói [156], [157].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm tiền ĐTĐ không thấy có mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với chỉ số HbA1c (Spearman's rho = -0,168; p = 0,1), tuy nhiên ở nhóm ĐTĐ typ 2 lại thấy có mối tương quan nghịch giữa FMD với chỉ số HbA1c (Spearman's rho = - 0,283; p = 0,006). Một số nghiên cứu khác trên các đối tượng ĐTĐ typ 2 cũng cho thấy có mối tương quan nghịch giữa FMD với HbA1c, như nghiên cứu của Mahmut Iiker Yilmaz (2008) (r = - 0,22; p < 0,05) [139], nghiên cứu của Stefanie Keymel (2011) (r = - 0,447; p < 0,01) [158]. Điều này chứng tỏ tình trạng tăng glucose máu mạn tính đóng vai trò quan trọng gây tổn thương chức năng nội mạc động mạch ở những đối tượng ĐTĐ, còn trên các đối tượng tăng glucose máu nhẹ ở mức tiền ĐTĐ thì chưa có tác động nhiều đến FMD động mạch cánh tay.

Tuy nhiên, nghiên cứu của Paraskevi T. Voidonikola (2008) đánh giá mối tương quan giữa glucose máu với rối loạn chức năng nội mạc trên 309 người tham gia không mắc ĐTĐ, cho thấy HbA1c có tương quan nghịch với

FMD ($r = -0,162$; $p = 0,004$) [159]. Nghiên cứu của Filipe A.Moura (2015) theo dõi trên 326 đối tượng nhồi máu cơ tim có ST chênh lên không kèm bệnh ĐTĐ, cho thấy HbA1c có liên quan với các biến cố tim mạch mạn tính do làm gia tăng rối loạn chức năng nội mạc và tăng đáp ứng viêm [160]. Nghiên cứu của Tatsuya Maruhashi (2013) trên 5314 người Nhật tuổi từ 17 - 86, trong đó có 6,3% mắc ĐTĐ, cho kết quả FMD có tương quan nghịch với HbA1c ($r = -0,14$; $p < 0,001$) [146]. HbA1c được coi là thông số đánh giá tình trạng glucose máu bền vững trong một khoảng thời gian dài. Ở các đối tượng ĐTĐ, nếu HbA1c tăng thì glucose máu không ổn định và nếu HbA1c bình thường thì glucose máu ổn định. Kết quả của các nghiên cứu trên cho thấy ngay cả ở những đối tượng không có ĐTĐ thì tình trạng glucose máu tăng nhẹ cũng gây biến đổi chức năng nội mạc mạch máu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trên những đối tượng tiền ĐTĐ không thấy có mối liên quan giữa FMD với HbA1c có thể do số lượng đối tượng tham gia nghiên cứu của chúng tôi nhỏ hơn. Do đó, nếu thực hiện trên phạm vi quy mô đối tượng lớn hơn nhiều lần, có thể kết quả của chúng tôi sẽ có thay đổi.

4.3.9. Độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với bilan lipid

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, ở đối tượng tiền ĐTĐ, FMD động mạch cánh tay có mối tương quan nghịch với nồng độ LDL - Cholesterol. Còn ở nhóm ĐTĐ typ 2, chúng tôi thấy FMD có tương quan nghịch với Cholesterol toàn phần, LDL-Cholesterol, và tương quan thuận với HDL-Cholesterol. Một số nghiên cứu trên thế giới cho thấy: Nghiên cứu của Tatsuya Maruhashi (2013) khảo sát trên 5314 người Nhật (336 người ĐTĐ) cho thấy: FMD động mạch cánh tay có mối tương quan nghịch với Cholesterol toàn phần ($r = -0,07$; $p < 0,001$); Triglyceride ($r = -0,1$; $p < 0,001$); LDL - Cholesterol ($r = -0,04$; $p = 0,01$) và tương quan thuận với HDL - Cholesterol ($r = 0,06$; $p < 0,001$) [146]. Nghiên cứu của Võ Bảo Dũng (2010) đánh giá FMD động mạch cánh tay trên 102 đối tượng ĐTĐ typ 2 mới phát hiện cho thấy, FMD có mối tương quan nghịch với nồng độ Triglyceride ($r = -0,25$; $p < 0,05$) [66]. Nghiên cứu khác của Kerrie L. Moreau đánh giá FMD

động mạch cánh tay trên 132 phụ nữ khỏe mạnh tuổi từ 22 - 70, kết quả cho thấy FMD có tương quan nghịch với Cholesterol toàn phần ($r = -0,33$; $p < 0,001$) và LDL-Cholesterol ($r = -0,29$; $p = 0,001$) [161].

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như của các tác giả khác trên thế giới chứng minh vai trò của rối loạn lipid máu lên thay đổi chức năng nội mạc mạch máu ở các đối tượng đối tượng có nguy cơ tim mạch (ĐTĐ, THA...) hay khỏe mạnh. Qua nghiên cứu này, chúng tôi lần nữa khẳng định vai trò quan trọng của rối loạn lipid máu đối với nguy cơ bệnh lý tim mạch trong tương lai, do đó việc điều trị rối loạn lipid máu đóng vai trò quan trọng trong phòng ngừa tiên phát bệnh lý tim mạch ở những đối tượng có nguy cơ thấp như tiền ĐTĐ hay nguy cơ cao hơn như ĐTĐ typ 2.

4.3.10. Độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với hs-CRP

Xơ vữa động mạch là một quá trình viêm mạn tính. Hs-CRP được coi như một dấu ấn cận lâm sàng để đánh giá quá trình viêm mạn tính và xơ vữa động mạch sớm và tăng hs-CRP có liên quan với rối loạn chức năng nội mạc mạch máu ở cả trẻ em và người trưởng thành khỏe mạnh.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi không thấy có sự khác biệt giữa FMD ở nhóm có CRP-hs nguy cơ và bình thường cả ở nhóm đối tượng tiền ĐTĐ và ĐTĐ typ 2 ($p > 0,05$). Đồng thời cũng không thấy mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với nồng độ hs-CRP ở cả nhóm tiền ĐTĐ và ĐTĐ typ 2.

Nghiên cứu của L.Sibal và CS (2009) đánh giá FMD động mạch cánh tay trên 74 đối tượng ĐTĐ typ 1. Tác giả cũng có kết quả hs-CRP không ảnh hưởng lên FMD ($r = 0,21$; $p = 0,076$) [162].

Nghiên cứu của MacKenzie KE và CS (2009) trên 121 đối tượng ĐTĐ typ 1 ($14,1 \pm 2,9$ tuổi) và 33 người chứng. Kết quả cho thấy hs-CRP không khác biệt giữa nhóm ĐTĐ typ 1 và nhóm bình thường. Đồng thời, tác giả cũng không thấy mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với hs-CRP ở nhóm đối tượng ĐTĐ ($r = 0,07$; $p = 0,45$) [163]. Nghiên cứu khác của Tilling và CS (2013) cũng có kết quả tương tự [164].

Mặc dù hs-CRP được công nhận là dấu ấn mạnh mẽ đánh giá nguy cơ bệnh lý tim mạch, tuy nhiên trong nghiên cứu này của chúng tôi cũng như của một số tác giả khác trên đối tượng tiền ĐTĐ và ĐTĐ đều cho thấy hs-CRP không liên quan với rối loạn chức năng nội mạc mạch. Điều này chứng tỏ cơ chế đầu tiên gây rối loạn chức năng mạch máu ở các đối tượng tăng glucose máu không phụ thuộc vào hs-CRP, và có thể liên quan đến các yếu tố khác ở chính những đối tượng này.

4.3.11. Độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với tình trạng kháng insulin

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có mối tương quan giữa FMD động mạch cánh tay với nồng độ insulin huyết tương và chỉ số HOMA-IR ở nhóm tiền ĐTĐ ($p > 0,05$). Tuy nhiên, khi nghiên cứu trên nhóm ĐTĐ typ 2, chúng tôi đều thấy có mối tương quan nghịch giữa FMD động mạch cánh tay với nồng độ insulin huyết tương (Spearman's $\rho = -0,411$; $p = 0$) và chỉ số HOMA-IR (Spearman's $\rho = -0,468$; $p = 0$). Điều này cho thấy ở các đối tượng tiền ĐTĐ, tuy cũng xuất hiện tình trạng đề kháng insulin nhưng mức độ đề kháng chưa đủ mạnh mẽ nên chưa đủ làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch trên các đối tượng này. Tuy nhiên, đến giai đoạn ĐTĐ typ 2 thực sự, tình trạng đề kháng insulin đủ lớn nên ảnh hưởng mạnh lên chức năng nội mạc mạch máu giai đoạn này, do đó có vai trò làm tăng nguy cơ biến cố mạch máu sau này ở các đối tượng ĐTĐ typ 2.

Nghiên cứu của Hiroaki Kawano (1999) đánh giá FMD động mạch cánh tay trên 58 đối tượng có glucose máu lúc đói $< 7\text{mmol/l}$ (trong đó bao gồm 17 người bình thường, 24 đối tượng rối loạn dung nạp glucose, 17 đối tượng ĐTĐ), cho thấy không có mối tương quan giữa FMD với nồng độ insulin huyết tương [165].

Một nghiên cứu khác của Ghada El-Kannishy (2009) khảo sát FMD động mạch cánh tay trên 36 phụ nữ bị hội chứng buồng trứng đa nang (gồm 22 người có BMI > 23 và 14 người có BMI < 23) và 10 người chứng, kết quả cho thấy FMD ở nhóm phụ nữ bị hội chứng buồng trứng đa nang thấp hơn

nhóm chứng ($3,7 \pm 3,2\%$ & $3,5 \pm 2,8\%$ so với $10,6 \pm 4,1\%$; $p = 0,001$), đồng thời nồng độ insulin lúc đói và chỉ số kháng insulin ở nhóm hội chứng buồng trứng đa nang cũng cao hơn nhóm chứng. Tuy nhiên, tác giả thấy có mối tương quan giữa FMD với HOMA-IR [166]. Điểm khác biệt giữa nghiên cứu của chúng tôi với các nghiên cứu trên là nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên số lượng đối tượng lớn hơn, đồng thời đánh giá gộp cả những đối tượng có rối loạn dung nạp glucose và những đối tượng chỉ có rối loạn glucose máu lúc đói (tình trạng đề kháng insulin thấp hơn) nên kết quả sẽ đánh giá chung được cho toàn bộ cả các đối tượng tiền ĐTĐ nói chung. Hơn nữa ở đối tượng có đề kháng insulin cao như ĐTĐ thì kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như trên đối tượng không mắc ĐTĐ nhưng bị hội chứng buồng trứng đa nang, tức là có tình trạng đề kháng insulin nhiều. Từ kết quả này chúng tôi thấy tình trạng đề kháng insulin có ảnh hưởng làm giảm FMD động mạch cánh tay ở những đối tượng có tình trạng kháng insulin cao

Liên quan giữa kháng insulin và rối loạn chức năng nội mạc mạch máu đã từng được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu khác nhau trên những đối tượng đối tượng khác nhau trong đó có đối tượng ĐTĐ [167], [168]... Nguy cơ tiến triển thành ĐTĐ ở những đối tượng có kháng insulin song hành cùng với nguy cơ tiến triển thành VXDĐM ở những đối tượng có rối loạn chức năng nội mạc mạch máu. Cơ chế gây rối loạn chức năng nội mạc của kháng insulin có nhiều như: do tăng sản xuất axit béo và cytokine tiền viêm (TNF alpha và leptin); tăng stress oxy hoá, tăng sinh cơ trơn thành mạch và tăng tổng hợp collagen thành mạch [169]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, chúng tôi chưa thấy có mối tương quan giữa FMD với tình trạng kháng insulin ở giai đoạn tiền ĐTĐ, chứng tỏ mức kháng insulin ở giai đoạn tiền ĐTĐ chưa đủ để gây rối loạn chức năng nội mạc mạch máu và còn có thêm yếu tố khác mạnh hơn đóng góp gây rối loạn chức năng nội mạc mạch máu ở giai đoạn này. Đến giai đoạn ĐTĐ thực sự, có thể mức kháng insulin cao hơn và kéo dài hơn nên lúc này mới góp phần làm nặng thêm rối loạn chức năng nội mạc mạch máu đã có từ trước.

4.3.12. Mô hình hồi quy logistic đa biến giữa độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với hoạt tính enzyme SOD, GPX và một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở các đối tượng tiền đái tháo đường

Cho đến nay vẫn chưa thống nhất giá trị bình thường của FMD động mạch cánh tay trong dự báo nguy cơ biến cố tim mạch trong tương lai. Tiêu chuẩn giá trị bình thường của FMD trong mỗi nghiên cứu tùy thuộc vào tiêu chí nghiên cứu của từng nghiên cứu. Trong nghiên cứu này, do không theo dõi được trong thời gian dài để đánh giá sự xuất hiện các biến cố tim mạch ở các đối tượng tham gia nghiên cứu, nên chúng tôi sử dụng giá trị bình thường của FMD động mạch cánh tay trong nghiên cứu của Daichi Shimbo là 7,5%. Trong nghiên cứu này, tác giả thấy tỉ lệ đối tượng tiền ĐTĐ có FMD < 7,5% xuất hiện biến cố tim mạch có ý nghĩa khi theo dõi sau vài năm. Và để xem xét yếu tố nào có ảnh hưởng quan trọng, làm tăng nguy cơ giảm FMD động mạch cánh tay dưới giá trị 7,5%, chúng tôi thực hiện phân tích hồi quy logistic đa biến giữa FMD với điểm cắt là 7,5% với các yếu tố như phân nhóm tuổi, giới, hút thuốc lá, THA, phân loại Cholesterol toàn phần, phân loại Triglyceride, phân loại LDL-Cholesterol, phân loại HOMA-IR, nồng độ insulin huyết tương lúc đói, nồng độ CRP-hs, phân loại BMI, phân loại vòng bụng, nồng độ glucose máu lúc đói, nồng độ glucose máu 2 giờ sau NPDN, HbA1c, hoạt tính enzyme SOD và hoạt tính enzyme GPX.

Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy ở nhóm tiền ĐTĐ, yếu tố tuổi, hút thuốc lá, THA và nồng độ glucose máu 2 giờ sau NPDN là những yếu tố bất lợi làm tăng nguy cơ giảm FMD động mạch cánh tay dưới 7,5%. Còn ở nhóm ĐTĐ typ 2, yếu tố HbA1c là yếu tố bất lợi làm tăng nguy cơ giảm FMD động mạch cánh tay dưới 7,5%, đồng thời hoạt tính enzyme SOD là yếu tố có lợi làm giảm nguy cơ FMD động mạch thấp dưới ngưỡng 7,5%. Kết quả này cho thấy, ở giai đoạn tiền ĐTĐ thì khi tuổi càng cao, hút thuốc lá nhiều, huyết áp cao và glucose máu 2 giờ sau NPDN tăng cao sẽ là những yếu tố góp phần làm tăng nguy cơ giảm chức năng nội mạc mạch máu góp phần làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch trong tương lai ở những đối tượng này. Tuy nhiên, ở nhóm ĐTĐ typ 2, sau khi loại bỏ các yếu tố ảnh hưởng khác, chúng tôi thấy tình trạng tăng glucose máu kéo dài và giảm hoạt tính enzyme SOD lại có ảnh hưởng có ý nghĩa làm giảm chức năng nội mạc mạch máu. Tóm lại, qua nghiên cứu này chúng tôi thấy, hoạt tính enzyme SOD chỉ có tác động với FMD động mạch cánh tay ở các đối tượng đã xuất hiện ĐTĐ typ 2 thực sự.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 97 đối tượng tiền ĐTĐ, 92 đối tượng ĐTĐ typ 2 mới phát hiện, 100 người không có RLCH glucose, chúng tôi có một số phát hiện sau:

1. Độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay (FMD), hoạt tính enzyme SOD, GPx ở đối tượng tiền đái tháo đường:

- Ở các đối tượng có nguy cơ tim mạch thấp, FMD động mạch cánh tay ở nhóm tiền ĐTĐ giảm hơn nhóm không RLCH glucose. Tuy nhiên, các đối tượng tiền ĐTĐ có nguy cơ tim mạch thấp có FMD cao hơn so với nhóm ĐTĐ typ 2 mới phát hiện. Khi nguy cơ tim mạch tăng dần, không còn thấy khác biệt FMD động mạch cánh tay giữa nhóm tiền ĐTĐ với hai nhóm ĐTĐ typ 2 và nhóm không RLCH glucose.

- Hoạt tính enzyme SOD ở nhóm tiền ĐTĐ không khác biệt nhóm không RLCH glucose ở tất cả các mức nguy cơ tim mạch. Tuy nhiên, nhóm tiền ĐTĐ có nguy cơ tim mạch thấp có hoạt tính enzyme SOD cao hơn nhóm ĐTĐ typ 2 mới phát hiện. Khi nguy cơ tim mạch tăng dần, không còn thấy khác biệt hoạt tính SOD giữa nhóm tiền ĐTĐ với hai nhóm ĐTĐ typ 2 và nhóm không RLCH glucose.

- Hoạt tính enzyme GPx ở nhóm tiền ĐTĐ không khác biệt nhóm không RLCH glucose ở tất cả các mức nguy cơ tim mạch. Tuy nhiên, các đối tượng tiền ĐTĐ có nguy cơ tim mạch cao có hoạt tính enzyme GPx cao hơn nhóm ĐTĐ typ 2 mới phát hiện.

2. Mối liên quan giữa độ giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay (FMD) với hoạt tính enzyme SOD, GPx và một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở đối tượng tiền đái tháo đường.

Khi phân tích đơn biến, chúng tôi thấy có mối tương quan nghịch giữa FMD động mạch cánh tay với tuổi, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, nồng độ glucose máu 2 giờ sau NPDN glucose, nồng độ LDL-Cholesterol máu ở các đối tượng tiền ĐTĐ.

Khi đưa các biến vào mô hình hồi quy logistic đa biến với điểm cắt của FMD là 7,5%, chúng tôi nhận thấy yếu tố tuổi, hút thuốc lá, tăng huyết áp và nồng độ glucose máu 2 giờ sau NPDN glucose tăng lên có tác động bất lợi quan trọng làm tăng nguy cơ giảm FMD động mạch cánh tay $< 7,5\%$ ở những đối tượng tiền ĐTĐ.

KIẾN NGHỊ

1. Kiến nghị tiến hành đo FMD động mạch cánh tay, hoạt tính enzyme SOD ở tất cả các đối tượng đái tháo đường typ 2 mới phát hiện và đối tượng tiền đái tháo đường có nguy cơ tim mạch vừa và cao.
2. Khuyến cáo các đối tượng tiền ĐTĐ bỏ thuốc lá vì đây là yếu tố gây ảnh hưởng bất lợi lên FMD động mạch cánh tay ở những đối tượng này. Đồng thời khuyến cáo khảo sát hoạt tính enzyme SOD ở các đối tượng ĐTĐ typ 2 mới phát hiện vì nếu hoạt tính SOD giảm sẽ có tác động xấu lên FMD động mạch cánh tay.

NHỮNG ĐIỂM HẠN CHẾ CỦA LUẬN ÁN

1. Cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ nên khi phân tầng theo nguy cơ tim mạch sẽ có những nhóm đối tượng có số lượng tương đối ít
2. Các đối tượng được chọn ngẫu nhiên nên không loại bỏ được ảnh hưởng của chế độ dinh dưỡng và luyện tập đối với FMD động mạch cánh tay và hoạt tính của các enzyme SOD, GPx

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

1. Nghiên cứu FMD động mạch cánh tay, hoạt tính enzyme SOD, GPx ở đối tượng tiền đái tháo đường. (*Tạp chí Y học Lâm sàng*, 2020).
2. Nghiên cứu mối liên quan giữa FMD động mạch cánh tay với hoạt tính enzyme SOD, GPx và các chỉ số glucose máu ở đối tượng tiền đái tháo đường. (*Tạp chí Y học Lâm sàng*, 2020).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. William C. Knowler, MD., Dr.P.H., Elizabeth Barrett-Connor, M.D., Sarah E. Fowler, Ph.D et al et al (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 346(6), 393-403.
2. Stephen M Twigg, Maarten C Kamp, Timothy M Davis et al (2007). Prediabetes: a position statement from the Australian diabetes society and Australian diabetes educators association. *MJA*, 186(9), 461-465.
3. Lorenzo Ghiadoni, Daniele Versari, Chiara Giannarelli et al (2008). Non-invasive diagnostic tools for investigating endothelial dysfunction. *Current Pharmaceutical Design*, 14, 3715-3722.
4. Dick H.J.Thijssen, Mark A. Black, Kyra E. Pyke et al (2011). Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 300, H2-H12.
5. American Diabetes Association (2019). Classification and diagnosis of diabetes: Standards off medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 42(1), S13-S28
6. Amrita Karve, BS, Rodney A. Hayward, MD (2010). Prevalence, Diagnosis, and treatment of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in non diabetic U.S. Adults. *Diabetes Care*, 33, 2355-2359.
7. Wilson C.Y.Yip, Ivana R. Sequeira, Lindsay D. Plank et al (2017). Prevalence of pre-diabetes across ethnicities: a review of impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance)IGT) for classification of dysglycaemia. *Nutrients*, 9, 1-18.
8. Diabetes Atlas: International Diabetes Federation 8th edition (2017). 3, 42-65.

9. Pham, N.M., Eggleston, K (2016). Prevalence and determinants of diabetes and prediabetes among Vietnamese adults. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 113, 116-124.
10. World Health Organization (1999). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. *Report of a WHO Consultation*.
11. American Diabetes Association (2019). Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care*, 42(1), S13-S28.
12. Zoe Sherwood (2012). Prediabetes: Definition, Diagnostic criteria and management. *Journal of Diabetes Nursing*, 22(3)
13. Elizabeth Selvin, Mariana Lazo, Yuan Chen et al (2014). Diabetes mellitus, prediabetes, and incidence of subclinical myocardial damage. *Circulation*, 130, 1374-1382.
14. Yuli Huang, associate professor, Xiaoyan Cai, associate professor, Weiyi Mai, professor et al (2016). Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 355, i5953, 1-11.
15. Brandon Stacey , R., Leaverton, P.E., Schoclen, D. D., et al (2015). Prediabetes and the association with unrecognized myocardial infarction in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *American Heart Journal*, 170(5), 923-928.
16. Huanhuan HU, Tetsuya Mizoue, Naoko Sasaki et al (2018). Prediabetes and cardiovascular disease risk: a nested case-control study. *Atherosclerosis*, 278, 1-6.
17. Fabian Bamberg, Holger Hetterich, Susanne Rospleszcz et al (2017). Subclinical disease burden as assessed by whole-body MRI in subjects with prediabetes, subjects with diabetes, and normal control subjects from the general population: the KORA-MRI study. *Diabetes*, 66, 158-169.

18. S.M. Haffner, H. Miettinen, M.P. Stern (1997). Relatively more atherogenic coronary heart disease risk factors in prediabetic women than in prediabetic men. *Diabetologia*, 40, 711-717.
19. Shaye, K., Amir, T., Shlomo, S., et al (2012). Fasting glucose levels within the high normal range predict cardiovascular outcome. *American Heart Journal*, 164(1), 111-116.
20. Hiroyasu Iso, Chigusa Date, Akio Yamamoto et al (2005). Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: The JACC study. *American Journal of Epidemiology*, 161(2), 170-179.
21. Demetria Hubbard, Lisandro D. Colantonio, Rikki M. Tanner et al (2019). Prediabetes and risk for cardiovascular disease by hypertension status in black adults: the Jackson heart study. *Diabetes Care*, 42, 2322-2329.
22. Adam P. Bress, Jordan B. King, Kathryn E. Kreider et al (2017). Effect of intensive versus standard blood pressure treatment according to baseline prediabetes status: a post hoc analysis of a randomized trial. *Diabetes Care*, 40, 1401-1408.
23. Hirday Pal Singh Bhinder, T.K. Kamble, Souryal Acharya (2017). The study of carotid intima media thickness in prediabetes and its correlation with cardiovascular risk factors. *J. Evid. Based Med. Healthc*, 4(62), 3712-3715.
24. Ben Brannick, MD, Sam Dagogo-Jack, MD (2018). Prediabetes and Cardiovascular disease: pathophysiology and interventions for prevention and risk reduction. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 47(1), 33-50.

25. Dilek Arpaci, Burcak Polat Ugurlu, Abdullah Nabi Aslan et al (2015). Epicardial fat thickness in patients with prediabetes and correlation with pther cardiovascular risk markers. *Intern Med*, 54, 1009-1014.
26. Steven M. Haffner (2006). Abdominal obesity, insulin resistance, and cardiovascular risk in prediabetes and type 2 diabetes. *European Heart Journal Supplements*, 8, B20-B25.
27. Galley H.F., Webster N.R (2004). Physiology of the endothelium. *British Journal of Anaesthesia*, 93(1), 105-113.
28. Hulya Parildar, Oyku Gulmez, Ozlem Cigerli et al (2013). Carotid artery intima media thickness and hs CRP; predictors for atherosclerosis in prediabetic patients?. *Pak J Med Sci*, 29(2), 495-499.
29. Adele Bahar, Atieh Makhloogh, Atefe Yousefi et al (2013). Correlation between prediabetes conditions and microalbuminuria. *Nephrourol*, 5(2), 741-744.
30. Al Suwaidi J, Hamasaki S, Higano ST el al (2000). Long-term follow-up patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*, 101, 948-954.
31. Schachinger V, Britten M B, Zeiher AM (2000). Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction and adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*, 101, 1899-1906.
32. Halcox JPJ, Schenk WH, Zalos G et al (2002). Prognostic value of coronary vascular endothelial function. *Circulation*, 106, 653-658.
33. Davignon J., Ganz P. (2004). Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*, 109, III27-III32.
34. Mi Jung Lee, MD, Seung Hyeok Han, MD, PhD, Jung Eun Lee, MD, PhD et al (2014). Endothelial dysfunction is associated with major adverse cardiovascular events in peritoneal dialysis patients. *Medicine*, 93(11), 1-9.

35. Michael Shechter, MD, MA, Alon Shechter, MD, Nira Koren-Morag, PhD et al (2014). Usefulness of brachial artery flow-mediated dilation to predict long-term cardiovascular events in subjects without heart disease. *The American Journal of Cardiology*, 113(1), 162-167.
36. Paul L. Ludmer, M.D., Andrew P. Selwyn, M.D., Thomas L. Shook, M.D., et al (1986). Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*, 315, 1046-1051.
37. Kharbanda R, MacAllister R.J (2005). The Atherosclerosis Time-Line and the role of the endothelium. *Curr. Med. Chem. Immun., Endoc. & Metab. Agents*, 5, 47-52.
38. Furchgott R.F., Zawadzki J.V (1980). The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 288, 373-376.
39. Barac, A., Campia, U., Panza, J.A (2007). Methods for evaluating endothelial function in humans. *Hypertension*, 49(4), 748-760.
40. Celermajer, D.S., Sorensen, K.E., Gooch, V.M., et al (1992). Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *The Lancet*, 340(8828), 1111-1115.
41. Corretti, M.C., Anderson, T.J., Benjamin, E. J., et al (2002). Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *Journal of the American College of Cardiology*, 39(2), 257-265.
42. Hayward, C.S., Kraidly, M., Webb, C.M., et al (2002). Assessment of endothelial function using peripheral waveform analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 40(3), 521-528.

43. Hamburg, N.M., Benjamin, E. J. (2009). Assessment of endothelial function using digital pulse amplitude tonometry. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 19(1), 6-11.
44. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. (2007). Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*, 115, 1285-1295.
45. Shechter, M., Issachar, A., Marai, I., Koren-Morag, N., Freinark, D., Shahar, Y., ... Feinberg, M. S. (2009). Long-term association of brachial artery flow-mediated vasodilation and cardiovascular events in middle-aged subjects with no apparent heart disease. *International Journal of Cardiology*, 134(1), 52-58)
46. Nguyễn Hải Thuỷ (2010). Thăm dò giãn mạch qua trung gian dòng chảy (FMD) và bề dày lớp nội trung mạc trong đánh giá tổn thương nội mạc ở giai đoạn sớm trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2. *Tạp chí Nội khoa*, 4, Tr 90 -101]
47. Z. Durackova. (2010). Some current insights into oxidative stress. *Physiol. Res*, 59, 459-469.
48. Barry Halliwell (2005). Free radicals and other reactive species in disease. *Encyclopedia of Life Sciences*.
49. Jeanette Schultz Johansen, Alex K Harris, David J Rychly et al (2005). Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: Linking basic science to clinical practice. *Cardiovascular Diabetology*, 4, 1-11.
50. Nguyễn Hải Thuỷ, Nguyễn Tá Đông (2008). Stress oxy hoá và bệnh đái tháo đường. *Tạp chí Y học thực hành*, 617+618; tr 38-57
51. Tomasz J. Guzik, Shafi Mussa, Daniela Gastaldi et al (2002). Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus. Role of NAD(P)H oxidase and endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*, 105, 1656-1662.

52. Schulz, E., Anter, e., Keaney Jr., et al (2004). Oxidative stress, antioxidants, and endothelial function. *Current Medicinal Chemistry*, 11(9), 1093-1104.
53. Jose M, Mates, Cristina Perez-Gomez, Ignacio Nunez de Castro (1999). Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical Biochemistry*, 32(8), 595-603.
54. James W.E. Rush, Steven G. Denniss, Drew A. Graham (2005). Vascular nitric oxide and oxidative stress: determinants of endothelial adaptations to cardiovascular disease and to physical activity. *Can. J. Appl. Physiol*, 30(4), 442-474.
55. Antonio Ceriello, MD (2003). New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a “causal” antioxidant therapy. *Diabetes Care*, 26, 1589-1596.
56. Sunil Potdar, Mahendra Kavdia (2009). NO/Peroxynitrite dynamics of high glucose exposed HUVECS. *Microvasc Res*, 78(2), 191-198.
57. Hink, U., Tsilimingas, N., Wendt, M., et al (2003). Mechanism underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Treatments in endocrinology*, 2(5), 293-304.
58. Tesfamariam, B., Cohen, R.A. (1992). Free radicals mediated endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 263(2), H321-H326.
59. Diederich, D., Skopec, J., Diederich, A., et al (1994). Endothelial dysfunction in mesenteric resistance arteries of diabetic rats: role of fress radicals. *American Journal of Physiol-Heart and Circulatory Physiology*, 266(3), H1153-H1161.

60. Chandong Yan, An Huang, Zhiping Wu et al (2005). Increased superoxide leads to decreased flow-induced dilation in resistance arteries of Mn-SOD-deficient mice. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 288(5), H2225-H2231.
61. Bert Suys, Lieve Op de Beeck, Raoul Rooman et al (2007). Impact of oxidative stress on the endothelial dysfunction of children and Adolescents with type 1 diabetes mellitus: Protection by superoxide dismutase?. *Pediatric research*, 62, 456-461.
62. Yuksel Kaya, Elif Ari, Halit Demir et al (2012). Accelerated atherosclerosis in haemodialysis patients; correlation of endothelial function with oxidative DNA damage. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(3), 1164-1169.
63. Hua Cai, David G. Harrison (2000). Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: The role of oxidant stress. *Circulation Research*, 87, 840-844
64. Lê Thị Thu, Hoàng Thị Bích Ngọc, Lê Văn Sơn (2007). Nghiên cứu tác dụng của Belaf lên stress oxy hoá và kiểm soát glucose máu ở đối tượng đái tháo đường typ 2. *Tạp chí y dược lâm sàng* 108, 2(3), 9-13.
65. Phạm Trung Hà (2004). *Nghiên cứu nồng độ 2,3-diphosphoglycerate và hoạt độ một số enzyme chống oxy hoá trong hồng cầu đối tượng đái tháo đường typ 2*. Luận án tiến sỹ y học, Trường Đại học y dược Thành phố Hồ Chí Minh.
66. Võ Bảo Dũng (2010). Nghiên cứu sự giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở đối tượng đái tháo đường typ 2 mới phát hiện. *Tạp chí Nội khoa*, 4, 886-891.
67. Nguyễn Hải Thuỷ, Nguyễn Thị Ngọc Tỷ (2015). Nghiên cứu giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay bằng siêu âm trên bệnh nhân có hội chứng chuyển hoá. *Tạp chí Nội tiết - Đái tháo đường Việt Nam*, 23, tr 41-44.

68. Nguyễn Thu Hiền, Hoàng Trung Vinh, Nguyễn Vinh Quang (2017). Tìm hiểu mối liên quan của giãn mạch qua trung gian dòng chảy với một số đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có rối loạn lipid. *Tạp chí Y - Dược học quân sự*, 5, tr 57-59
69. Liu, Y., Li, J., Zhang, Z., et al (2014). Endocrinological analysis of endothelium-dependent vasodilation in middle-aged patients with impaired glucose tolerance during prediabetes mellitus. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 7(3), 697-702.
70. Y. Su, X.-M, Liu, Y.-M. Sun et al (2008). The relationship between endothelial dysfunction and oxidative stress in diabetes and prediabetes. *International Journal of Clinical Practice*, 62(6), 877-882.
71. S.A. Moussa (2008). Oxidative stress in diabetes mellitus. *Romanian L Biophys*, 18(3), 225-236.
72. Carmen Dominguez, PhD, Elena Ruiz, BSC, Miguel Gussinye, MD et al (1998). Oxidative stress at onset and in early stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care*, 21(10), 1736-1742.
73. Vadde Ramakrishna, Rama Jailkhani (2008). Oxidative stress in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) patients. *Acta Diabetol*, 45, 41-16.
74. Suziy de M. Bandeira, Glaucivane da S. Guedes, Lucas Jose S. da Fonseca et al (2012). Clinical study: Characterization of blood oxidative stress in type 2 diabetes mellitus patients: increase in lipid peroxidation and SOD activity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity ID 819310*, 1-13.
75. Eser Yildirim Sozmen, Bulent Sozmen, Yasemin Delen et al (2001). Catalase/ Superoxide dismutase (SOD) and catalase/Paraoxonase (PON) ratios may implicate poor glycemic control. *Archives of medical research*, 32, 283-287.

76. Mosaad A. Abou-Seif, Abd-Allah Youssef (2004). Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients. *Clinica Chimica Acta*, 346, 161-170.
77. M. F. Meyer, D. Lieps, H. Schatz et al (2008). Impaired flow-mediated vasodilation in type 2 diabetes: Lack of relation to microvascular dysfunction. *Microvascular Research*, 76(1), 61-65.
78. Iana I. Simova, MD, Stefan V. Denchev, PhD, Simeon I. Dimitrov, PhD et al (2008). Endothelial function in patients with and without diabetes mellitus with different degrees of coronary artery stenosis. *J Clin Ultrasound*, 37(1), 35-39.
79. Ragab A. Mahfouz M.D., Ashraf Dewedar M.D., Waleed Elawady M.D., et al (2014). Delayed blood pressure recovery ratio and its relation to endothelial function and left ventricular diastolic function in prediabetics. *Echocardiography*, 31, 858-864.
80. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2009). Cigarette smoking among adults and trends in smoking cessation - United States 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 58, 1227-1232.
81. World Health Organization (2000). The Asia-Pacific perspective: Redefining obesity and its treatment. International Association for the study of obesity.
82. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European society of Cardiology (ESC) (2013). *European Heart Journal*, 34(28), 2159-2219.
83. World Health Organization (2011). Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated report of a WHO Consultation.

84. Matthews D. R., Hosker J. P., Rudenski A.S., et al (1985). Tuner, Homeostatis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*, 28, 412-419.
85. ATP III guidelines at-a-glance quick desk reference (2001). National Cholesterol Education Program.
86. Daichi Shimbo, Cairistine Grahame-Clarke, Yumiko Miyake et al (2007). The association between endothelial dysfunction and cardiovascular dysfunction and cardiovascular outcomes in a population-based multi-ethnic cohort. *Atherosclerosis*, 192(1), 197-203.
87. Hội Tim mạch Quốc gia Việt Nam (2018). Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp
88. Carlos J. Rodriguez MD, MPH, Yumiko Miyake MD, Cairistine Grahame-Clarke MD et al (2005). Relation of plasma glucose and endothelial function in a population-based multiethnic sample of subjects without diabetes mellitus. *The American Journal of Cardiology*, 96(9), 1273-1277.
89. Ronald M.A. Henry, Isabel Ferreira, Piet J. Kostense et al (2004). Type 2 diabetes is associated with impaired endothelium-dependent, flow-mediated dilation, but impaired glucose metabolism is not. The Hoorn Study. *Atherosclerosis*, 174, 49-56.
90. Gary F. Mitchell, Helen Parise, Joseph A. Vita et al (2004). Local shear stress and brachial artery flow-mediated dilation. The Framingham Heart Study. *Hypertension*, 44, 134-139.
91. Todd J Anderson MD, Eleanor Elstein MD, BSc, Harry Haber MPH et al (2000). Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). *Journal of the American College of Cardiology*, 35(1), 60-66.

92. Herrinton, D.M., Fan, L., Drum, M., et al (2001). Brachial flow-mediated vasodilator responses in population-based research: Methods, reproducibility and effects of age, gender and baseline diameter. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 8(5), 319-328.
93. Germanine Savoiu, Lavinia Noveanu, O, Fira-Mladinescu et al (2008). Relationship between brachial artery flow-mediated dilation and carotid artery intima-media thickness in the middle-aged subjects with low cardiovascular risk. *Romanian J. Biophys*, 18(3), 209-216.
94. Lawrence M Title, Evan Lonn, Francois Charbonneau et al (2008). Relationship between brachial artery flow-mediated dilatation, hyperemic shear stress and the metabolic syndrome. *Vascular Medicine*, 13, 263-270.
95. Huang, Y., Cai, X., Mai, W., et al (2016). Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, i5953.
96. Billie-Jean Martin, MD, Todd J Anderson, MD (2009). Risk prediction in cardiovascular disease: The prognostic significance of endothelial dysfunction. *Can J Cardiol*, 25(A): 15A-20A.
97. Daniel R. Witte MD, PhD, Jan Westerink MD, Eelco J. de Koning MD, PhD et al (2005). Is the association between flow-mediated dilation and cardiovascular risk limited to low-risk limited to low-risk populations?. *Journal of the American College of Cardiology*, 45(12), 1987-1993.
98. G. Neil Thomas, Ping Chook, Mu Qiao et al (2004). Deleterious impact of “high normal” glucose levels and other metabolic syndrome components on arterial endothelial function and intima-media thickness in apparently healthy Chinese subjects: The CATHAY study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 24, 739-743.

99. Henareh, L., Jogestrand, T., Agewall, S. (2005). Glucose intolerance is associated with C-reactive protein and intima-media anatomy of the common carotid artery in patients with coronary heart disease. *Diabetic Medicine*, 22(9), 1212-1217.
100. Matthieu Roustit, Jordan Loader, Carly Deusenbery et al (2016). Endothelial dysfunction as a link between cardiovascular risk factors and peripheral neuropathy in diabetes. *The Journal of clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(9), 3401-3408.
101. Seon Mi Jin, Chung II Noh, Sei Won Yang et al (2008). Endothelial dysfunction and microvascular complications in type 1 diabetes mellitus. *J Korean Med Sci*, 23(1), 77-82.
102. S. Desch, M. Sonnabed, J. Neibauer et al (2010). Effects of physical exercise versus rosiglitazone on endothelial function in coronary artery disease patients with prediabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 12(9), 825-828.
103. David S. Celermajer, PhD, FRACP, Keld E. Sorensen, MD, David J. Spiegelhalter, PhD et al (1994). Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *JACC*, 24(2), 471-476.
104. Jeffrey T. Kuvin, MD, FACC, Ayan R. Patel, MD, FACC, Kathleen A. Sliney, RN et al (2001). Peripheral vascular endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 38(7), 1843-1849.
105. Michael Shechter, Assaf Issachar, Ibrahim Marai et al (2009). Long-term association of brachial artery flo-mediated vasodilation and cardiovascular events in middle-aged subjects with no apparent heart disease. *International Journal of Cardiology*, 134(1), 52-58.

106. M. Atalay, D. E. Laaksonen, L. Niskanen et al (1997). Altered antioxidant enzyme defences in insulin-dependent diabetic men with increased resting and exercise-induced oxidative stress. *Acta Physiol Scand*, 161, 195-201.
107. Soliman G Z A. Blood lipid peroxidation (superoxide dismutase, malondialdehyde, glutathione) levels in Egyptian type 2 diabetic patients. *Singapore Med J*, 49(2), 129-136.
108. A. Ceriello, F. Mercuri, L. Quagliaro et al (2001). Detection of nitrotyrosine in the diabetic plasma: evidence of oxidative stress. *Diabetologia*, 44, 834-838.
109. Leilei Wang, Lixin Guo, Lina Zhang et al (2013). Effects of glucose load and Nateglinide intervention on endothelial function and oxidative stress. *Journal of Diabetes Research*, 1-9.
110. Sylwia Dziegielewska-Gesiak, Ewa Wysocka, Slawomir Michalak et al (2014). Role of lipid peroxidation products, plasma total antioxidant status, and Cu-Zn-Superoxide dismutase activity as biomarkers of oxidative stress in elderly prediabetics. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1-8.
111. N Kawamura, T Ookawara, K Suzuki et al (1992). Increased glycated Cu, Zn-superoxide dismutase levels in erythrocytes of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 74 (6), 1352-1354.
112. Subhadip Choudhuri, Deep Dutta, Imran H. Chowdhury et al (2013). Association of hyperglycemia mediated increased advances glycation and erythrocyte antioxidant enzyme activity in different stages of diabetic retinopathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 100, 376-384.

113. Katsura Arai, Shiro Maguchi, Shigeru Fujii et al (1987). Glycation and inactivation of human Cu-Zn-Superoxide dismutase. *The Journal of Biological Chemistry*, 262(35), 16969-16972.
114. Kesavulu M.M. Giri R, Kameswara Rao B, Apparao C (2000). Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in type 2 diabetic with microvascular complications. *Diabetes & Metabolism*, 26(5), 387-392.
115. Karima Zitouni, BSC, Jaffar Nourooz-Zadeh, PhD, Diane Harry, RGN et al (2005). Race-specific differences in antioxidant enzyme activity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 28(7): 1698-1703.
116. Ilham Seghrouchni, Jocelyne Draï, Edith Bannier et al (2002). Oxidative stress parameters in type 1, type 2 and insulin-treated type 2 diabetes mellitus; insulin treatment efficiency. *Clinica Chimica Acta*, 321(1-2), 89-96.
117. T Adachi, M Inoue, H Hara et al (2004). Relationship of plasma extracellular superoxide dismutase level with insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Journal of endocrinology*, 181, 413-417.
118. Sven Wassmann, Ulrich Laufs, Kirsten Muller et al (2002). Cellular antioxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 22, 300-305.
119. P.-Y. Zhang, X. Xu, X.-C, Li (2014). Cardiovascular diseases: oxidative damage and antioxidant protection. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 18, 3091-3096.
120. Bulent Ozbay, Haluk Dulger (2002). Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in Turkish population: relation to age, gender, exercise and smoking. *Tohoku J. Exp. Med*, 197, 119-124.
121. Gawlik, K., Naskalski, J.W., Fedak, D., et al (2016). Markers of antioxidant defense in patients with type 2 diabetes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1-6.

122. Vadde Ramakrishna, Rama Jailkhani (2008). Oxidative stress in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Acta Diabetol*, 45, 41-46.
123. Mostafa Saif-Elnasr, Iman M Ibrahim, Manal M Alkady (2017). Role of vitamin D on glycemic control and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *J Res Med Sci*, 22, 22.
124. A.S. Reddi (1978). Riboflavin nutritional status and flavoprotein enzymes in normal and genetically diabetic KK mice. *Metabolism*, 27(5), 531-537.
125. Kazuhiro Murakami, Takahito, Kondo et al (1989). Impairment of glutathione metabolism in erythrocytes from patients with diabetes mellitus. *Metabolism*, 38(8), 753-758.
126. Emina Colak, Nada Majkic-Singh, Sanja Stankovic et al (2005). Parameters of antioxidative defense in type 2 diabetic patients with cardiovascular complications. *Journal Annals of Medicine*, 37(8), 613-620.
127. Elena Matteucci, MD, Ottavio Giampietro, MD (2000). Oxidative stress in families of type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*, 23(8): 1182-1186.
128. Slgurd Lenzen, Jens Drinkgern, Markus Tiedge (1996). Low antioxidant enzyme gene expression in pancreatic islets compared with various other mouse tissues. *Free radical biology & medicine*, 20(3), 463-466.
129. Harshi Prasadini Gunawardena, Renuka Silva, Ramial Sivakanesan et al (2019). Poor glycaemic control is associated with increased lipid peroxidation and glutathione peroxidase activity in type 2 diabetes patients. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1-10.
130. S Vijayalingam, A. Parthiban, K R Shanmugasundaram et al (1996). Abnormal antioxidant status in impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, 13, 715-719.

131. Hayder A. Al-Aubaidy, Herbert F. Jelinek (2014). Oxidative stress and triglycerides as predictors of subclinical atherosclerosis in prediabetes. *Journal Redox report Communications in free radical research*, 19(2), 87-91.
132. Maria E. Balbi, Fernanda S. Tonin, Antonio M. Mendes et al (2018). Antioxidant effects of vitamins in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetology & Metabolic syndrome*, 10 (1).
133. Renate Schnabel ,MD, Edith Lubos, MD, Claudia M. Messow et al (2008). Selenium supplementation improves antioxidant capacity in vitro and in vivo in patients with coronary artery disease: the selenium therapy in coronary artery disease patients (SETCAP) study. *American heart journal*, 156(6), 1201.e1-1201.e11.
134. LI Xiao-mei, SUN Hui-ping, HAN Wei et al (2008). Changes of endothelium dependent vasodilatation in patients with hypertension and impaired glucose tolerance. *Journal of Xinjiang Medical University*. 9.
135. Mitranun, W., Deerochanawong, C., Tanaka, H., et al (2013). Continuous and interval training on glycemic control and macro- and microvascular reactivity in type 2 diabetic patients. *Scand J Med Sci Sport*, 24(2), e69-e76.
136. Christine G. Schnackenberg, Christopher S. Wilcox (2001). The SOD mimetic tempol restores vasodilation in afferent arterioles of experimental diabetes. *Kidney Int*, 59, 1859-1864
137. Zanetti, M., Sato, J., Katusic, Z et al (2001). Gene transfer of superoxide dismutase isoforms reverse endothelial dysfunction in diabetic rabbit aorta. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 280(6), H2516-H2523.
138. Ulf Landmesser, Roland Merten, Stephen Spiekermann et al (2000). Vascular extracellular superoxide dismutase activity in patients with coronary artery disease: relation to endothelium-dependent vasodilation. *Circulation*, 101(19), 2264-2270.

139. Mahmut Iiker Yilmaz, MD, Mutlu Saglam, MD, Kayser Caglar, MD et al (2006). The determinants of endothelial dysfunction in CKD: Oxidative stress and asymmetric dimethylarginine. *American Journal of Kidney Diseases*, 47(1), 42-50.
140. Takamichi Ishikawa, Keigo Seki (2018). The association between oxidative stress and endothelial dysfunction in early childhood patients with Kawasaki disease. *BMC Cardiovascular Disorders*, 18, 30.
141. Wei-Chuan TSAI, Yi-Heng LI, Chih-Chan LIN et al (2004). Effects of oxidative stress on endothelial function after a high-fat meal. *Clinical Science*, 106, 315-319.
142. Forgione, M. A., Weiss, N., Heydrick, S., et al (2002). Cellular glutathione peroxidase deficiency and endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 282(4), H1255-1261.
143. Allison E. Devan, Iratxe Eskurza, Gary L. Pierce et al (2013). Regular aerobic exercise protects against impaired fasting plasma glucose-associated vascular endothelial dysfunction with aging. *Clin Sci (Lond)*, 124(5), 325-331.
144. Sarath Menon, R., Ramteke, G. B., Jhavar, D., et al (2014). A study of endothelial dysfunction by flow mediated dilation of brachial artery in euglycemic & hyperglycemic individuals. *Indian Heart Journal*, 66, S45.
145. Shogo Matsui, Masato Kajikawa, Tatsuya Maruhashi et al (2018). New assessment of endothelial dysfunction measured by short time flow-mediated vasodilation: comparison with conventional flow-mediated vasodilation measurement. *International Journal of Cardiology*, 265(15), 24-29.
146. Tatsuya Maruhashi, Junko Soga, Noritaka Fujimura et al (2013). Relationship between flow-mediated vasodilation and cardiovascular risk factors in a large community-based study. *Heart*, 99, 1837-1842.
147. Ali Metin Esen, MD, Irfan Barutcu, MD, Murat Acar, MD et al (2004). Effect of smoking on endothelial function and wall thickness of brachial artery. *Circ J*, 68, 1123-1126.

148. Katherine Esposito, Miryam Ciotola, Bruno Schisano et al (2006). Endothelial microparticles correlate with endothelial dysfunction in obese women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(9), 3676-3679.
149. Diego Ardigo MD, Laura Franzini MD, Silvia Valtuena MD, PhD et al (2006). Relation of plasma insulin levels to forearm flow-mediated dilatation in healthy volunteers. *The American Journal of Cardiology*, 97(8), 1250-1254.
150. Shin-ichiro Miyazaki MD, Yoshikazu Hiasa MD, FJCC, Takefumi Takahashi MD et al (2010). Waist circumference reduction is more strongly correlated with the improvement in endothelial function after acute coronary syndrome than body mass index reduction. *Journal of Cardiology*, 55(2), 266-273.
151. Ping-Ting Yang, Hong Yuan, Ya-Quin Wang et al (2014). Correlations between brachial endothelial function and cardiovascular risk factors: a survey of 2,511 Chinese subjects. *J Thorac Dis*, 6(10), 1441-1451.
152. Senay Arikan, M.D. Hatice Akay, M.D, Mithat Bahceci, M.D et al (2009). The evaluation of endothelial function with flow-mediated dilatation and carotid intima media thickness in young nonobese polycystic ovary syndrom patients; existence of insulin resistance alone may not represent an adequate condition for deterioration of endothelial function. *Fertility and Sterility*, 91(2), 450-455.
153. Naoya Kawano, Masanori Emoto, Katsuhito Mori et al (2012). Association of endothelial and vascular smooth muscle dysfunction with cardiovascular risk factors, vascular complications and subclinical carotid atherosclerosis in type 2 diabetic patients. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 19(3), 276-284.
154. Kaeko Iiyama MD, Masahiro Nagano, MD, Yoshikage Yo, MD et al (1996). Impaired endothelial function with essential hypertension assessed by ultrasonography. *American Heart Journal*, 132(4), 779-782.
155. Liu L, Lu ZY, Lei MX et al (2006). Effect of plasma glucose on the vascular endothelial function and analysis of relevant factors. *Journal of central south university medical sciences*, 31(6), 830-833.

156. Makoto Tominaga, MD, Hideyuki Eguchi, MD, Hideo Manaka, MD et al (1999). Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. *Diabetes Care*, 22, 920-924.
157. The DECODE study group (2001). Glucose tolerance and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*, 161(3): 397-405.
158. Stefanie Keymel, Yvonne Heinen, Jan Balzer et (2011). Characterization of macro-and microvascular function and structure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiovasc Dis*, 1(1), 68-75.
159. Paraskevi T, Voidonikola, Kimon S. Stamatelopoulos, Maria Alevizaki et al (2008). The association between glycemia and endothelial function in nondiabetic individuals: the importance of body weight. *Obesity*, 16, 2658-2662.
160. Filipe A. Moura, Valeria N. Figueiredo, Bruna S.B.S. Teles et al (2015). Glycosylated hemoglobin is associated with decreased endothelial function, high inflammatory response, and adverse clinical outcome in non-diabetic STEMI patients. *Atherosclerosis*, 243, 124-130.
161. Kerrie L. Moreau, Kerry L. Hildreth, Amie L. Meditz et al (2012). Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition in healthy women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(12), 4692-4700.
162. L. Sibal, A. Aldibbiat, S. C. Agarwal et al (2009). Circulating endothelial progenitor cells, endothelial function, carotid intima-media thickness and circulating markers of endothelial dysfunction in people with type 1 diabetes without macrovascular disease or microalbuminuria. *Diabetologia*, 52(8), 1464-1473.
163. MacKenzie KE, Wiltshire EJ, Pena AS et al (2009). Hs-CRP is associated with weight, BMI, and female sex but not with endothelial function in children with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*, 10, 44-51.

164. Tilling, L., Hunt, J., Jiang, B., et al (2013). Endothelial function does not relate to haemoglobin or serum erythropoietin concentrations and these do not explain the gender difference in endothelial function in healthy middle-aged men and women. *European Journal of Clinical Investigation*, 43(3), 225-230.
165. Hiroaki Kawano MD, Takeshi Motoyama MD, Osamu Hirashima MD et al (1999). Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *Journal of the American College of Cardiology*, 34(1), 146-154.
166. El-Kannishy, G., Kamal, S., Mousa, A., et al (2010). Endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome (PCOS): implications of body mass index (BMI) and insulin resistance. *Obesity Research & Clinical Practice*, 4(1), e49-e56.
167. Richard S. Legro, Allen R. Kunesman, William C. Dossou et al (1999). Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(1), 165-169.
168. G. E. McVeigh, G. M. Brennan, G. D. Johnston et al (1992). Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 35, 771-776.
169. El-Kannishy G, Kamal S, Mousa A et al (2010). Endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome (PCOS): Implications of body mass index (BMI) and insulin resistance. *Obesity Research & Clinical Practice*, 4(1), e49-e56.

PHỤ LỤC

Phụ lục 1

MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU (Áp dụng cho nhóm đái tháo đường typ 2)

Số:.....

1. Họ và tên:..... Tuổi:.....

2. Giới tính: 1. Nam 2. Nữ

3. Địa chỉ:.....

4. Ngày khám:

5. Mã đối tượng:.....

6. Hút thuốc lá: 1. Có 2. Không

7. Huyết áp tâm thu:.....mmHg

8. Huyết áp tâm trương:.....mmHg

9. Cân nặng:.....kg

10. Chiều cao:.....cm

11. Vòng bụng:.....cm

12. Glucose máu tĩnh mạch lúc đói:.....mmol/l

13. HbA1c:.....%

14. Insulin huyết tương lúc đói:.....μU/ml

15. Bilan lipid máu:

Cholesterol toàn phần:.....mmol/l

Triglyceride:.....mmol/l

HDL-C:.....mmol/l

LDL-C:.....mmol/l

16. CRP-hs:.....mg/l

17. Bệnh kèm theo:.....

18. Các ghi nhận khác:.....

CÁC CHỈ SỐ SIÊU ÂM

1. Đường kính động mạch cánh tay trung bình trước nghiệm pháp làm tắc dòng chảy:

D1:.....mm

2. Đường kính động mạch cánh tay trung bình sau nghiệm pháp làm tắc dòng chảy:

D2:.....mm

CÁC CHỈ SỐ STRESS OXY HOÁ

1. Hoạt tính SOD hồng cầu:.....
2. Hoạt tính GPx hồng cầu:.....

Phụ lục 2

MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

(Áp dụng cho nhóm tiền đái tháo đường và nhóm không RLCH glucose)

Số:.....

1. Họ và tên:..... Tuổi:.....

2. Giới tính: 1. Nam 2. Nữ

3. Địa chỉ:.....

4. Ngày khám:

5. Mã đối tượng:.....

6. Hút thuốc lá: 1. Có 2. Không

7. Huyết áp tâm thu:.....mmHg

8. Huyết áp tâm trương:.....mmHg

9. Cân nặng:.....kg

10. Chiều cao:.....cm

11. Vòng bụng:.....cm

12. Glucose máu tĩnh mạch lúc đói:.....mmol/l

13. Glucose máu tĩnh mạch 2 giờ sau NPDNG:.....mmol/l

14. HbA1c:.....%

15. Insulin huyết tương lúc đói:.....μU/ml

16. Bilan lipid máu:

Cholesterol toàn phần:.....mmol/l

Triglyceride:.....mmol/l

HDL-C:.....mmol/l

LDL-C:.....mmol/l

17. CRP-hs:.....mg/l

18. Bệnh kèm theo:.....

19. Các ghi nhận khác:.....

CÁC CHỈ SỐ SIÊU ÂM

1. Đường kính động mạch cánh tay trung bình trước nghiệm pháp làm tắc dòng chảy:

D1:.....mm

2. Đường kính động mạch cánh tay trung bình sau nghiệm pháp làm tắc dòng chảy:

D2:.....mm

CÁC CHỈ SỐ STRESS OXY HOÁ

1. Hoạt tính SOD :.....UI/mg Hb.
2. Hoạt tính GPx:.....UI/mg Hb.