

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

**TRẦN THỊ TRÚC LINH**

**NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA BIỂU HIỆN TIM  
VỚI MỤC TIÊU THEO KHUYẾN CÁO  
ESC-EASD Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2  
CÓ TĂNG HUYẾT ÁP**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HUẾ - 2015**

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

**TRẦN THỊ TRÚC LINH**

**NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA BIỂU HIỆN TIM  
VỚI MỤC TIÊU THEO KHUYẾN CÁO  
ESC-EASD Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÝP 2  
CÓ TĂNG HUYẾT ÁP**

**Chuyên ngành: NỘI TIẾT**

**Mã số: 62 72 01 45**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**Người hướng dẫn khoa học:  
GS.TS. NGUYỄN HẢI THỦY  
TS. NGÔ VĂN TRUYỀN**

**HUẾ - 2015**

# Lời Cảm Ơn

Để hoàn thành luận án này, tôi xin chân thành bày tỏ lòng biết ơn đến:

- Ban Giám đốc Đại học Huế, Ban giám hiệu Trường Đại học Y Dược Huế, Ban giám hiệu Trường Đại học Y Dược Cần Thơ, Ban Đào Tạo Sau Đại học của Đại học Huế, Phòng Sau Đại học Trường Đại học Y Dược Huế đã tạo điều kiện thuận lợi cho phép tôi học tập và nghiên cứu.

- Ban Chủ nhiệm cùng toàn thể Quý Thầy Cô, Giáo vụ và Anh Chị đồng nghiệp trong Bộ môn Nội – Trường Đại học Y Dược Huế, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ.

- Ban giám đốc, Ban chủ nhiệm, các Anh Chị Bác sĩ đồng nghiệp, Điều dưỡng, Khoa Tim mạch-Nội tiết, Kỹ thuật viên Khoa xét nghiệm Bệnh viện Đa Khoa Trung Ương Cần Thơ, Trung tâm Medic Hòa Hảo, Bệnh viện quân y 121.

Đặc biệt, tôi xin trân trọng bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến:

- GS.TS. Huỳnh Văn Minh, GS.TS. Trần Hữu Đăng, PGS.TS. Nguyễn Thị Nhạn, TS. Lê Văn Chi tận tình hướng dẫn, truyền đạt kiến thức, kinh nghiệm, góp ý sửa chữa cho tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu chuyên ngành Nội tiết - Đái tháo đường và Tim mạch.

- GS.TS. Hoàng Khánh, PGS.TS. Lê Văn Bằng, PGS.TS. Lê Thị Bích Thuận, PGS.TS. Nguyễn Anh Vũ, TS. Hoàng Anh Tiến, TS. Nguyễn Tá Đông đã chân thành đóng góp ý kiến, sửa chữa, cung cấp kiến thức để hoàn chỉnh luận án.

Trân trọng gửi lời tri ân đến các bệnh nhân và thân nhân đã đồng ý tham gia nghiên cứu, hợp tác tốt và cung cấp thông tin đầy đủ trong suốt thời gian theo dõi và cho tôi cơ hội rút ra được những bài học kinh nghiệm quý báu.

Với lòng kính trọng, biết ơn sâu sắc nhất, tôi xin gửi đến thầy GS. Ts. Nguyễn Hải Thủy, Ts. Ngô Văn Truyền là những người thầy cao quý đã hết lòng tận tụy, quan tâm, động viên, trực tiếp dạy dỗ, hướng dẫn tôi từ những ngày đầu tiên học tập, trong suốt quá trình nghiên cứu và cho đến khi hoàn thành luận án.

Cuối cùng, xin ghi nhớ công ơn và dành tình cảm yêu thương cho những người thân yêu nhất trong cuộc đời tôi là Ba Mẹ, người bạn đời và con thơ, cùng với anh chị em, họ hàng, bạn bè đã luôn là điểm tựa vững chắc, là nguồn động viên khích lệ to lớn giúp tôi vượt qua những khó khăn, nỗ lực học tập và hoàn thành luận án.

Huế, 2015

Trần Thị Trúc Linh

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi xin cam đoan, đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu và kết quả trong luận án này là trung thực và chưa được công bố trong bất kỳ công trình nghiên cứu nào khác. Nếu có gì sai sót, tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm.

**Tác giả luận án**

**Trần Thị Trúc Linh**

## KÝ HIỆU VIẾT TẮT

<b>Chữ viết tắt</b>	<b>Tiếng Anh</b>	<b>Tiếng Việt</b>
ADA	American Diabetes Association	Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ
AGEs	Advanced Glycation End Products	Sản phẩm sau cùng của quá trình đường hóa bậc cao
AUC	Area Under Curve	Diện tích dưới đường cong
BMI	Body Mass Index	Chỉ số khối cơ thể
BTTMCB		Bệnh tim thiếu máu cục bộ
ĐMC		Động mạch cảnh
ĐTĐ		Đái tháo đường
EF	Ejection Fraction	Phân suất tổng máu
eGFR	Estimated Glomerular Filtration rate	Ước tính độ lọc cầu thận
ESC-EASD	The European Society of Cardiology/ The European Association for the Study of Diabetes	Hội Tim mạch Châu Âu - Hội nghiên cứu Đái tháo đường Châu Âu
ESC/ESH	The European Society of Cardiology/ The European Society of Hypertension	Hội Tim mạch/Hội Tăng huyết áp Châu Âu
ET	Left ventricular ejection time	Thời gian tổng máu thất trái
GLUT4	Glucose Transporter 4	Vận chuyển glucose 4
HATT		Huyết áp tâm thu
HATTr		Huyết áp tâm trương
HCCH		Hội chứng chuyển hóa
Hs-CRP	High sensitivity C-reactive protein	Protein phản ứng C độ nhạy cao
IVCT	Isovolumic contraction time	Thời gian co đồng thể tích thất trái
IMTc	Carotid intima-media thickness	Bề dày nội trung mạc động mạch cảnh
IVRT	Isovolumic relaxation time	Thời gian thư giãn đồng thể tích
KTC		Khoảng tin cậy
LVMi	Left ventricular mass index	Chỉ số khối cơ thất trái

NMCT		Nhồi máu cơ tim
NO	Nitric oxide	
NT-proBNP	N-terminal fragment pro B-type natriuretic peptide	Peptid thải natri niệu phân đoạn N cuối cùng
OR	Odds Ratio	Tỷ số chênh
PĐTT		Phi đại thất trái
RLCNTT		Rối loạn chức năng tâm thu
RLCNTT <sub>rg</sub>		Rối loạn chức năng tâm trương
RR	Relative Risk	Nguy cơ tương đối
RWT	Relative Wall Thickness	Bề dày thành tương đối
TB ± ĐLC		Trung bình ± Độ lệch chuẩn
TC	Total Cholesterol	Cholesterol toàn phần
TEI	Total Ejection Isovolumic Index	Chỉ số Tei
TG	Triglycerides	
TGPHĐTĐ		Thời gian phát hiện đái tháo đường
TGPHTHA		Thời gian phát hiện tăng huyết áp
THA		Tăng huyết áp
UACR	Urine Albumin to Creatinin Ratio	Tỉ lệ Albumin/Creatinin niệu
VB		Vòng bụng
WHO	World Health Organization	Tổ chức Y tế Thế giới
YTNC		Yếu tố nguy cơ

# MỤC LỤC

	<i>Trang</i>
<b>ĐẶT VẤN ĐỀ</b> .....	1
1. Tính cấp thiết của đề tài nghiên cứu.....	1
2. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn.....	3
Ý nghĩa khoa học.....	3
Ý nghĩa thực tiễn .....	3
<b>Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU</b> .....	4
1.1. Đái tháo đường và tăng huyết áp.....	4
1.2. Các yếu tố nguy cơ tim mạch.....	7
1.3. Đái tháo đường có tăng huyết áp và biến chứng tim mạch .....	13
1.4. Một số phương pháp đánh giá tổn thương tim .....	24
1.5. Điều trị và khuyến cáo điều trị theo ESC-EASD .....	32
1.6. Tình hình nghiên cứu về các yếu tố nguy cơ và biến chứng tim mạch trên đái tháo đường có tăng huyết áp.....	36
<b>Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU</b> .....	41
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	41
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	44
2.3. Đạo đức nghiên cứu.....	63
<b>Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU</b> .....	64
3.1. Đặc điểm theo mục tiêu khuyến cáo ESC-EASD của đối tượng nghiên cứu tại thời điểm ban đầu .....	64
3.2. Đặc điểm các yếu tố nguy cơ tim mạch khác của đối tượng nghiên cứu tại thời điểm ban đầu .....	65
3.3. Biểu hiện tim (sinh hóa và siêu âm tim) của đối tượng nghiên cứu tại thời điểm ban đầu .....	67
3.4. Liên quan giữa biểu hiện tim với mục tiêu khuyến cáo ESC-EASD và các yếu tố nguy cơ khác của đối tượng nghiên cứu tại thời điểm ban đầu.....	70
3.5. Đánh giá sự thay đổi của mục tiêu khuyến cáo ESC-EASD, các yếu tố nguy cơ khác và biểu hiện tim sau 12 tháng của một số đối tượng nghiên cứu chọn ngẫu nhiên .....	85

<b>Chương 4. BÀN LUẬN</b> .....	92
4.1. 3.1. Đặc điểm theo mục tiêu khuyến cáo ESC-EASD của đối tượng nghiên cứu tại thời điểm ban đầu .....	92
4.2. Đặc điểm các yếu tố nguy cơ tim mạch khác của đối tượng nghiên cứu tại thời điểm ban đầu .....	96
4.3. Biểu hiện tim (sinh hóa và siêu âm tim) của đối tượng nghiên cứu tại thời điểm ban đầu .....	105
4.4. Liên quan giữa biểu hiện tim với mục tiêu khuyến cáo ESC-EASD và các yếu tố nguy cơ khác của đối tượng nghiên cứu tại thời điểm ban đầu.....	108
4.5. Đánh giá sự thay đổi của mục tiêu khuyến cáo ESC-EASD, các yếu tố nguy cơ khác và biểu hiện tim sau 12 tháng của một số đối tượng nghiên cứu chọn ngẫu nhiên .....	119
<b>KẾT LUẬN</b> .....	126
<b>KIẾN NGHỊ VÀ HƯỚNG NGHIÊN CỨU TIẾP THEO</b> .....	128
<b>DANH MỤC CÁC BÀI BÁO LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	



## DANH MỤC CÁC BẢNG

*Trang*

Bảng 1.1.	Tiêu chuẩn chẩn đoán tăng huyết áp trên bệnh nhân đái tháo đường.....	7
Bảng 1.2.	Tóm tắt dấu chỉ điểm sinh học dự đoán nguy cơ tim mạch.....	11
Bảng 1.3.	Giá trị các chỉ số khối cơ thất trái theo Hội siêu âm Hoa Kỳ .....	27
Bảng 2.1.	Tiến trình xác định hoặc loại trừ bệnh tim thiếu máu cục bộ .....	42
Bảng 2.2.	Đánh giá theo khuyến cáo ESC-EASD.....	50
Bảng 2.3.	Phân nhóm microalbumin/creatinin niệu (UACR) .....	53
Bảng 2.4.	Phân nhóm IMTc theo ESH/ESC và ESC-EASD 2013 .....	54
Bảng 2.5.	Phân nhóm bất thường hình thái thất trái.....	56
Bảng 2.6.	Tóm tắt mục tiêu của khuyến cáo ESC-EASD .....	60
Bảng 3.1.	Đặc điểm BMI, VB, huyết áp động mạch theo ESC-EASD .....	64
Bảng 3.2.	Đặc điểm kiểm soát glucose máu theo ESC-EASD .....	64
Bảng 3.3.	Đặc điểm kiểm soát lipid máu theo ESC-EASD .....	65
Bảng 3.4.	Đặc điểm của các yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống .....	65
Bảng 3.5.	Đặc điểm Hs-CRP, UACR, eGFR của đối tượng nghiên cứu .....	66
Bảng 3.6.	Đặc điểm IMTc, mảng xơ vữa động mạch cảnh.....	66
Bảng 3.7.	Đặc điểm NT-proBNP theo tuổi, giới, eGFR của đối tượng nghiên cứu ..	67
Bảng 3.8.	Phân bố tỷ lệ NT-proBNP theo tuổi, giới, eGFR .....	67
Bảng 3.9.	Đặc điểm một số thông số siêu âm tim của đối tượng nghiên cứu .....	68
Bảng 3.10.	Phân bố tỷ lệ biểu hiện chức năng thất trái qua siêu âm tim .....	69
Bảng 3.11.	Nguy cơ bất thường biểu hiện tim liên quan mục tiêu BMI, VB, huyết áp theo khuyến cáo ESC-EASD .....	70
Bảng 3.12.	Nguy cơ bất thường biểu hiện tim liên quan mục tiêu kiểm soát glucose máu theo khuyến cáo ESC-EASD .....	71
Bảng 3.13.	Nguy cơ biểu hiện tim bất thường liên quan mục tiêu kiểm soát lipid máu theo khuyến cáo ESC-EASD .....	72
Bảng 3.14.	Tương quan giữa LVMI, RWT với các mục tiêu điều trị.....	73
Bảng 3.15.	Tương quan E/A, DT, chỉ số Tei với các chỉ số mục tiêu .....	75

Bảng 3.16.	Nguy cơ bất thường biểu hiện tim liên quan TGPHTĐ và TGPHTHA...	77
Bảng 3.17.	Nguy cơ bất thường biểu hiện tim liên quan các yếu tố nguy cơ khác....	78
Bảng 3.18.	Tương quan giữa LVMI, NT-proBNP với các yếu tố nguy cơ .....	79
Bảng 3.19.	Tương quan giữa VE/VA, DT, chỉ số Tei với các yếu tố nguy cơ tim mạch.	82
Bảng 3.20.	Phân tích đa biến giữa LVMI với các mục tiêu theo khuyến cáo ESC-EASD và các yếu tố nguy cơ tim mạch khác.....	83
Bảng 3.21.	Tương quan hồi quy đa biến các mục tiêu theo khuyến cáo ESC-EASD và yếu tố nguy cơ tim mạch ảnh hưởng đến rối loạn chức năng tâm trương ...	84
Bảng 3.22.	Tương quan hồi quy đa biến các mục tiêu theo khuyến cáo ESC-EASD và các YTNC ảnh hưởng đến bất thường chỉ số Tei.....	84
Bảng 3.23.	Tương quan hồi quy đa biến các mục tiêu theo khuyến cáo ESC-EASD và các YTNC ảnh hưởng đến bất thường biểu hiện tim .....	85
Bảng 3.24.	Đặc điểm thay đổi của các mục tiêu điều trị theo ESC-EASD .....	85
Bảng 3.25.	Sự thay đổi tỷ lệ đạt mục tiêu điều trị của ESC-EASD .....	86
Bảng 3.26.	Đặc điểm của sự thay đổi UACR và tỷ lệ tiểu đạm .....	87
Bảng 3.27.	Đặc điểm của sự thay đổi tổn thương động mạch cảnh .....	87
Bảng 3.28.	Đặc điểm thay đổi của NT-proBNP và siêu âm tim .....	88
Bảng 3.29.	Phân bố của sự thay đổi biểu hiện tim so với ban đầu.....	88
Bảng 3.30.	Phân tích sự thay đổi của các yếu tố mục tiêu khuyến cáo ESC-EASD ảnh hưởng đến biểu hiện tim mạch mới.....	89
Bảng 3.31.	Đặc điểm khác biệt giữa nhóm có và không có bệnh tim thiếu máu .....	90
Bảng 3.32.	Phân tích đa biến các yếu tố nguy cơ của bệnh tim thiếu máu cục bộ ....	91

## DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

	<i>Trang</i>
Biểu đồ 1.1: Tỷ lệ THA trên ĐTD tít 2 tại các quốc gia và khu vực .....	5
Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ các dạng bất thường hình thái thất trái .....	68
Biểu đồ 3.2. Phân bố tỷ lệ bất thường biểu hiện tim .....	69
Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ biểu hiện tim mạch mới phát hiện .....	89
Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ rối loạn vận động vùng mới xuất hiện .....	90

## DANH MỤC CÁC ĐỒ THỊ

	<i>Trang</i>
Đồ thị 3.1. Tương quan giữa LVMI và BMI .....	74
Đồ thị 3.2. Tương quan giữa LVMI và vòng bụng.....	74
Đồ thị 3.3. Tương quan giữa LVMI và huyết áp tâm thu.....	75
Đồ thị 3.4. Tương quan giữa E/A và HDL.C.....	76
Đồ thị 3.5. Tương quan giữa DT và Triglycerides .....	76
Đồ thị 3.6. Tương quan giữa LVMI và thời gian phát hiện tăng huyết áp.....	79
Đồ thị 3.7. Tương quan giữa LVMI và log (Hs-CRP) .....	80
Đồ thị 3.8. Tương quan giữa log (NT-proBNP) và thời gian phát hiện đái tháo đường .....	80
Đồ thị 3.9. Tương quan giữa log (NT-proBNP) và log (Hs-CRP) .....	81
Đồ thị 3.10. Tương quan giữa log (NT-proBNP) và log (UACR) .....	81
Đồ thị 3.11. Tương quan giữa log (NT-proBNP) và eGFR.....	82
Đồ thị 3.12. Tương quan giữa E/A và eGFR.....	83
Đồ thị 3.13. Đường cong ROC của HbA1C, NT-proBNP dự đoán bệnh tim thiếu máu cục bộ.....	91

## DANH MỤC CÁC HÌNH

*Trang*

Hình 1.1. Phân vùng cơ tim tương ứng với vị trí các động mạch vành. Phân bố mạch vành thay đổi tùy theo bệnh nhân .....	27
Hình 2.1. Vị trí đặt đầu dò đo IMT động mạch cảnh qua 2 mặt cắt ngang và dọc theo động mạch cảnh bên trái .....	54
Hình 2.2. Cách đo bề dày lớp nội trung mạc (IMTc).....	54
Hình 2.3. Minh họa đo thông số chức năng tâm trương .....	57
Hình 2.4. Minh họa phương pháp đo chỉ số Tei .....	58
Hình 2.5. Cách đo thông số tính chức năng tâm thu thất trái theo Teichholz .....	58

## DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

	<i>Trang</i>
Sơ đồ 1.1. Tổn thương cơ quan đích do tăng huyết áp và đái tháo đường .....	14
Sơ đồ 1.2. Yếu tố và nguyên nhân của bệnh tim đái tháo đường .....	15
Sơ đồ 1.3. Sự thay đổi chức năng và sinh hóa gây bệnh cơ tim ĐTĐ .....	17
Sơ đồ 1.4. Cơ chế bệnh sinh bệnh tim tăng huyết áp.....	19
Sơ đồ 1.5. Phương pháp đo chỉ số Tei .....	30
Sơ đồ 1.6. Phác đồ điều trị theo đồng thuận của ADA và EASD .....	34
Sơ đồ 1.7. Cách phối hợp và chỉnh liều insulin .....	35
Sơ đồ 2.1. Thiết kế nghiên cứu .....	46

## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

### **1. Tính cấp thiết của đề tài nghiên cứu**

Đái tháo đường (ĐTĐ) và Tăng huyết áp (THA) là hai bệnh lý mãn tính không chỉ chiếm tỷ lệ khá cao mà còn đang gia tăng với tốc độ nhanh chóng trên toàn cầu. Thống kê của Liên đoàn đái tháo đường thế giới năm 2013 cho thấy có 382 triệu người mắc bệnh ĐTĐ và ước tính sẽ tăng đến 592 triệu người vào năm 2035 [43]. Tương tự, THA cũng gia tăng từ 972 triệu người mắc bệnh năm 2000 (26%) lên đến 1,56 tỷ người vào năm 2025 (29%) [45]. Bệnh THA thường đi kèm với ĐTĐ đã được chứng minh qua nhiều công trình nghiên cứu [68], [69], [96], với tần suất ước tính dao động từ 40% đến 80% [45], [47], [48].

Kết hợp không mong muốn của THA và ĐTĐ đã tạo nên gánh nặng cho hệ thống tim mạch. Thật vậy, các nghiên cứu gần đây cho thấy chỉ số khối cơ thất trái gia tăng một cách đáng kể trên bệnh nhân đái tháo đường có kèm tăng huyết áp. Grossman và cộng sự ghi nhận tỷ lệ phì đại thất trái trên bệnh nhân đái tháo đường có tăng huyết áp chiếm 72%, nhưng tỷ lệ này chỉ chiếm 32% ở bệnh nhân tăng huyết áp không có đái tháo đường với cùng mức độ tăng huyết áp [63]. Phì đại thất trái đã được chứng minh là yếu tố dự báo các biến cố tim mạch, vì thế kết quả này cho thấy sự gia tăng phì đại thất trái cũng đồng nghĩa với sự gia tăng tỷ lệ bệnh tật và tử vong trên đối tượng đái tháo đường có tăng huyết áp. Nghiên cứu Framingham cũng đã chứng minh rằng THA kết hợp ĐTĐ làm tăng 30% nguy cơ tử vong chung và 25% các biến cố tim mạch [45]. Kết quả này góp phần khẳng định lại nhận định của các nghiên cứu trước đây rằng THA thật sự là yếu tố nguy cơ hàng đầu gây ra các biến chứng tim mạch trên bệnh nhân ĐTĐ [45].

Sự gia tăng đáng kể của gánh nặng bệnh tật và tử vong do tim mạch trên đối tượng ĐTĐ kèm THA [63], [94], đã thúc đẩy các hiệp hội tim mạch và đái tháo đường đưa ra khuyến cáo đánh giá nguy cơ tim mạch trở thành mục tiêu hàng đầu trong những năm gần đây. Tuy nhiên, trong số các khuyến cáo của các hiệp hội đái tháo đường hay hiệp hội tăng huyết áp, chỉ có khuyến cáo của hội

tim mạch và nghiên cứu đái tháo đường Châu Âu (ESC-EASD) là có sự kết hợp thống nhất của các chuyên gia có kinh nghiệm trong cả hai chuyên ngành Tim mạch và Nội tiết nhằm đưa đến cách tiếp cận tối ưu nhất. Cụ thể khuyến cáo đã đề nghị tầm soát bệnh tim đái tháo đường từ giai đoạn chưa có biểu hiện lâm sàng thông qua đánh giá toàn diện các yếu tố nguy cơ tim mạch trên bệnh nhân ĐTĐ tít 2 có THA.

Bên cạnh các yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống, ESC-EASD đã kiến nghị nên tầm soát thêm nhóm yếu tố nguy cơ tim mạch không truyền thống bao gồm các dấu chỉ điểm sinh học và hình ảnh học giúp phát hiện sớm tổn thương cơ quan đích ở giai đoạn tiền lâm sàng [54], [98]. Bệnh nhân ĐTĐ khi có tổn thương cơ quan đích sẽ làm tăng nguy cơ biến chứng tim mạch độc lập với các nguy cơ có sẵn của bệnh nhân [60], vì thế các đối tượng này sẽ được xếp vào nhóm có nguy cơ tim mạch cao hay rất cao [98].

Tại Việt Nam, áp dụng khuyến cáo ESC-EASD trong thực hành lâm sàng và trong nghiên cứu vẫn còn riêng lẻ, cũng như nhận thức để tầm soát bệnh tim đái tháo đường ở giai đoạn tiền lâm sàng vẫn còn khá hạn chế. Vì thế, chúng tôi nhận thấy cần thiết phải nâng cao tầm quan trọng của đánh giá nguy cơ tim mạch toàn diện và tầm soát bệnh tim đái tháo đường ở giai đoạn sớm, thông qua việc tiến hành đề tài **“Nghiên cứu mối liên quan giữa biểu hiện tim với mục tiêu theo khuyến cáo ESC-EASD ở bệnh nhân đái tháo đường tít 2 có tăng huyết áp”**.

#### **Mục tiêu nghiên cứu**

*1- Đánh giá theo mục tiêu khuyến cáo điều trị của ESC-EASD, một số yếu tố nguy cơ tim mạch và biểu hiện tim (nồng độ NTproBNP huyết thanh, hình thái, cấu trúc và chức năng thất trái qua siêu âm tim) trên bệnh nhân đái tháo đường tít 2 có tăng huyết áp không có bệnh tim thiếu máu cục bộ.*

*2- Xác định mối liên quan và sự thay đổi giữa mục tiêu khuyến cáo và yếu tố nguy cơ tim mạch với biểu hiện tim trước và sau 12 tháng theo dõi.*



## **2. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn**

### **Ý nghĩa khoa học**

Đề tài đánh giá về tình trạng kiểm soát theo mục tiêu điều trị của ESC-EASD trong thực hành lâm sàng tại Việt Nam, những đặc điểm giống và khác nhau so với các khu vực khác đã áp dụng thành công khuyến cáo này. Nghiên cứu góp phần khẳng định tầm quan trọng của một số yếu tố nguy cơ tim mạch không truyền thống đối với tổn thương tim mạch ở giai đoạn tiền lâm sàng và tiên đoán biến cố tim mạch xảy ra trên bệnh nhân đái tháo đường tít 2 có tăng huyết áp.

Tầm soát tổn thương cơ quan đích hay tổn thương tim mạch giai đoạn sớm để đánh giá toàn diện nguy cơ tim mạch là xu hướng tiếp cận mới nhất hiện nay được đề nghị trong các khuyến cáo. Đề tài đã áp dụng phương tiện siêu âm phổ biến, tiện dụng, có giá trị tin cậy cao để phát hiện sớm tổn thương tim qua sự thay đổi hình thái và chức năng, tầm soát tình trạng xơ vữa sớm với bề dày của lớp nội trung mạc động mạch cảnh hay các dấu hiệu chỉ điểm sinh học mới của tổn thương cơ tim là NT-proBNP và tổn thương vi mạch thận bằng microalbumin niệu. Tất cả các yếu tố này có tính cập nhật cao và có giá trị khoa học nhất trong nghiên cứu của chúng tôi.

### **Ý nghĩa thực tiễn**

Qua nghiên cứu sẽ nêu lên được vai trò của việc tầm soát sớm tổn thương tim mạch hay các cơ quan đích ở giai đoạn tiền lâm sàng có giá trị cao trong đánh giá nguy cơ tim mạch và độc lập với tình trạng kiểm soát tốt trong điều trị theo mục tiêu khuyến cáo ở bệnh nhân đái tháo đường tít 2 có tăng huyết áp. Vì thế, cần thực hiện đánh giá nguy cơ mỗi năm để theo dõi sự tiến triển của tổn thương, từ đó có kế hoạch điều trị phòng ngừa tích cực và toàn diện.

Áp dụng các mục tiêu theo khuyến cáo không nên chỉ tập trung vào các chỉ số kiểm soát glucose máu, lipid máu, mà cần kết hợp quan tâm điều chỉnh các yếu tố nguy cơ tim mạch không truyền thống góp phần làm giảm các nguy cơ tim mạch có hiệu quả tối ưu nhất trong điều kiện thực tế tại Việt Nam.

# Chương 1

## TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1. ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ TĂNG HUYẾT ÁP

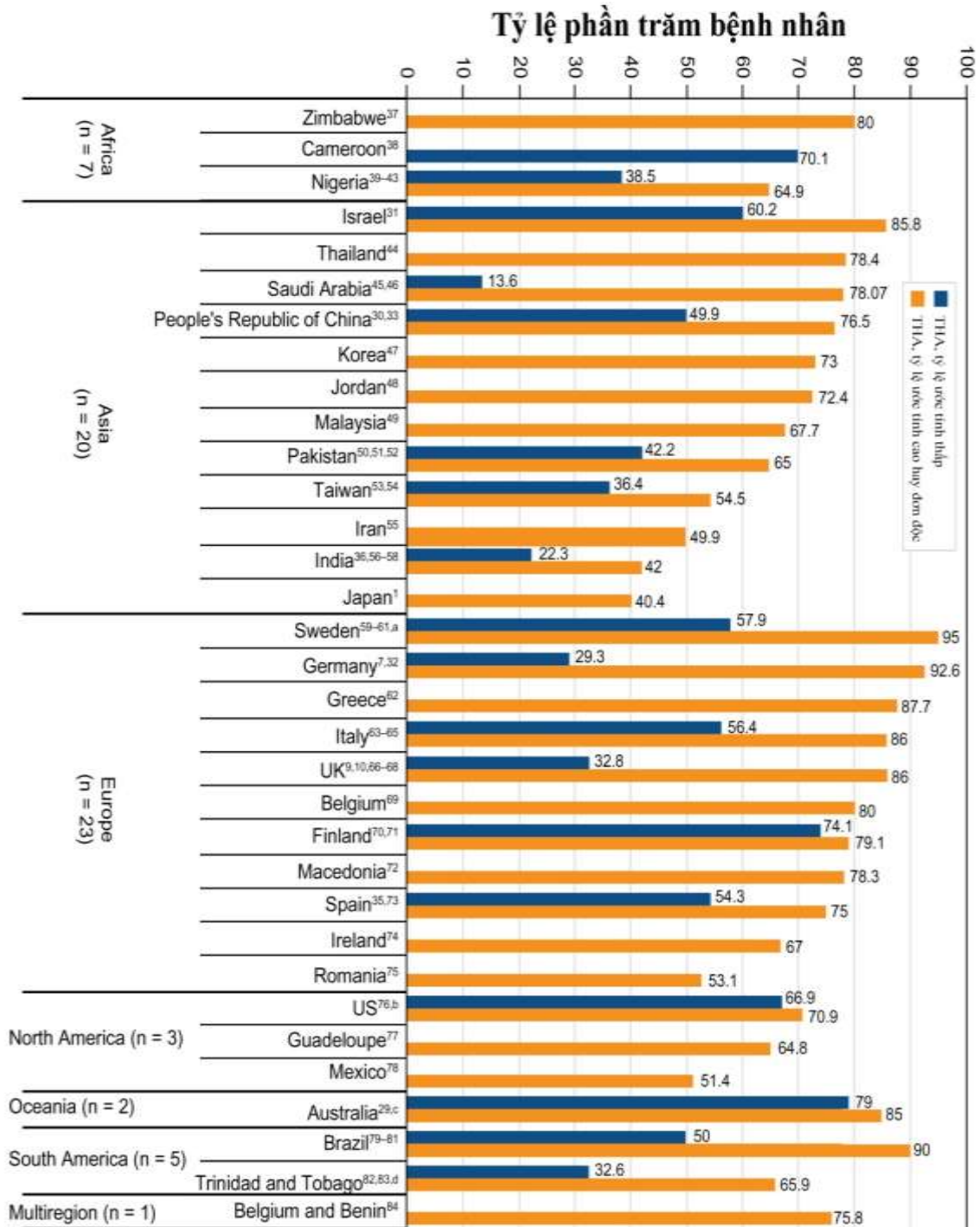
THA vừa là bệnh lý đi kèm thường gặp nhất trên bệnh nhân ĐTĐ, đồng thời cũng là một trong số các YTNC tim mạch truyền thống quan trọng nhất trên bệnh nhân ĐTĐ. Ngoài ra, THA còn có mối liên quan chặt chẽ với các YTNC chuyển hóa tim của ĐTĐ týp 2 [34], [45], [55], [98].

#### 1.1.1. Dịch tễ học

Bệnh ĐTĐ có xu hướng gia tăng không ngừng trong suốt nhiều năm qua với tỷ lệ ĐTĐ cao nhất ở độ tuổi 20-79 tuổi tại bất kỳ quốc gia giàu hay nghèo trên Thế Giới [43]. Trong số đó, ĐTĐ týp 2 chiếm tỷ lệ khoảng 55% vào năm 2035, với 85% đến 95% tập trung ở các quốc gia phát triển và có thể cao hơn nữa ở các nước đang phát triển. Khoảng 80% bệnh nhân ĐTĐ sống tại các nước có thu nhập từ thấp cho đến trung bình. Việt Nam là một trong những quốc gia thuộc khu vực Tây Thái Bình Dương, là vùng có tốc độ ĐTĐ tăng nhanh nhất trên Thế Giới với ước tính năm 2013 khoảng 3,2 triệu người mắc bệnh, chiếm tỷ lệ 5,37% [43].

Tỷ lệ THA trên ĐTĐ týp 2 cao gấp 2 lần so với người cùng độ tuổi [62], với 75% ĐTĐ týp 2 có THA hay bệnh nhân THA có nguy cơ tiến triển ĐTĐ gấp 2,5 lần sau thời gian 5 năm chẩn đoán THA [47]. Huyết áp tâm thu gia tăng tuyến tính theo tuổi, ngược lại HA tâm trương tăng đến 50 tuổi, sau đó sẽ ngừng lại và có xu hướng giảm dần, vì vậy THA tâm thu đơn độc thường gặp hơn ở người lớn tuổi [62]. THA là bệnh lý đi kèm thường gặp nhất trên bệnh nhân ĐTĐ týp 2 với tỷ lệ xấp xỉ 90% [59] và sự kết hợp này đã làm thúc đẩy nhanh hơn các biến chứng của bệnh ĐTĐ như biến chứng thận, biến chứng võng mạc, PĐTT, suy tim tâm trương và tăng nguy cơ tử vong do tim mạch hay tử vong chung cao hơn gấp 2 lần so với bệnh nhân THA nhưng không có ĐTĐ đi kèm [59]. Kết quả phân tích gộp 89 nghiên cứu cho thấy tỷ lệ THA trên bệnh nhân ĐTĐ khá cao > 50%, có nhiều nghiên cứu tỷ lệ

này còn vượt quá 75%. Trong số đó, chỉ có 3 nước thuộc khu vực Châu Á là Iran, Ấn Độ, Nhật Bản, tỷ lệ THA ở bệnh nhân ĐTD < 45% [48]. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu còn lại, tỷ lệ THA ở bệnh nhân ĐTD đang gia tăng rất nhanh chóng tại phần lớn các khu vực khác trên toàn thế giới [48].



**Biểu đồ 1.1: Tỷ lệ THA trên ĐTD tít 2 tại các quốc gia và khu vực [48]**

## **1.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường và tăng huyết áp**

### **1.1.2.1. Chẩn đoán đái tháo đường**

Theo tiêu chuẩn được đồng thuận của nhiều hiệp hội từ năm 2009 gồm ADA, IDF, EASD và áp dụng cho đến hiện nay gồm:

- HbA1C  $\geq$  6,5%; hoặc
- Glucose huyết tương lúc đói  $\geq$  126 mg/dl (7 mmol/L), sau tối thiểu 8 giờ không ăn; hoặc
- Glucose huyết tương 2 giờ  $\geq$  200mg/dl (11,1 mmol/L), sau nghiệm pháp dung nạp uống 75g glucose; hoặc
- Một mẫu Glucose huyết tương bất kỳ  $\geq$  200mg/dl (11,1 mmol/L), kèm với các triệu chứng của tăng đường máu.

Nếu không có triệu chứng tăng đường máu mất bù chuyển hóa cấp tính, xét nghiệm lặp lại một lần nữa để xác định chẩn đoán [32], [33], [34], [43], [98].

### **1.1.2.2. Phân loại típ 2**

Áp dụng một số tiêu chuẩn phân loại của nhóm nghiên cứu chiến lược về đái tháo đường típ 2 Châu Á- Thái Bình Dương năm 2005 [36], bao gồm:

- Bệnh thường khởi phát sau tuổi 40.
- Thường có béo phì.
- Khởi bệnh kín đáo, phát hiện tình cờ, tiến triển từ từ.
- Rất hiếm nhiễm toan ceton.
- Biến chứng xảy ra chậm, biến chứng mạch máu lớn chiếm ưu thế.
- Tiết insulin bình thường hoặc giảm nhẹ.
- Thường tồn thương thụ thể insulin
- Không có kháng thể kháng đảo
- Biến chứng xảy ra chậm
- Glucose máu  $\leq$  300 mg/dl (16,5 mmol/l).
- Đường niệu  $\leq$  100 mg/24h
- Glucose máu thường ổn định khi áp dụng một hoặc phối hợp nhiều biện pháp điều trị như chế độ ăn, luyện tập hoặc uống thuốc viên hạ glucose máu.

### 1.1.2.3. Chẩn đoán tăng huyết áp trên bệnh nhân đái tháo đường

Tiêu chuẩn chẩn đoán THA ở dân số chung hay trên bệnh nhân ĐTĐ của các khuyến cáo có thay đổi nhưng không nhiều theo thời gian.

**Bảng 1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán tăng huyết áp trên bệnh nhân đái tháo đường**

Khuyến cáo	Năm	Tiêu chuẩn chẩn đoán
ESC-EASD	2007 [97]	$\geq 130/80\text{mmHg}$
ADA	2009 [32]	$\geq 130/80\text{mmHg}$
ESH/ESC	2013 [77]	$\geq 140/90\text{ mmHg}$
ESC-EASD	2013 [98]	$\geq 140/90\text{mmHg}$
ADA	2011 [33] và 2015 [34]	$\geq 140/90\text{ mmHg}$

Ở bệnh nhân ĐTĐ một phần do giảm sự nhạy cảm của thụ thể và rối loạn chức năng hệ thần kinh tự động vì vậy huyết áp thường dao động, hạ huyết áp tư thế và không có ngưỡng giảm huyết áp về đêm. Trị số huyết áp và chẩn đoán THA cần phải đánh giá qua nhiều lần đo chuẩn.

## 1.2. CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ TIM MẠCH

Chiến lược dự phòng biến chứng tim mạch trên ĐTĐ tít 2 có THA chủ yếu thông qua đánh giá nguy cơ tim mạch, tầm soát tổn thương cơ quan đích ở giai đoạn tiền lâm sàng, để từ đó điều chỉnh nguy cơ xảy ra biến cố tim mạch và tử vong [98].

### 1.2.1. Các yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống

Tầm quan trọng của các YTNC tim mạch truyền thống trong biến chứng tim mạch đã được chứng minh từ rất lâu trong nghiên cứu UKPDS góp phần khẳng định mối liên quan giữa các biến chứng với béo phì, rối loạn lipid máu, tăng huyết áp trên ĐTĐ. Đồng thời, đây cũng chính là các chỉ số mục tiêu điều trị nền tảng trong tất cả các khuyến cáo điều trị bao gồm ESC-EASD [97], [98].

### ***1.2.1.1. Các yếu tố về thời gian (tuổi, TGPHTĐ, TGPHTHA) và giới tính***

Theo thời gian, cùng với sự gia tăng của tuổi thọ và tuổi bệnh (thời gian phát hiện bệnh), tỷ lệ tử vong, tình trạng suy giảm chức năng, phối hợp nhiều bệnh lý đi kèm như THA, bệnh mạch vành và đột quy ngày càng tăng cao ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ lớn tuổi [33]. Bệnh nhân ĐTĐ lớn tuổi mặc dù thời gian phát hiện bệnh ĐTĐ ngắn nhưng có thể đã có nhiều biến chứng. Nguyên nhân có thể là trước khi được chẩn đoán ĐTĐ, bệnh nhân đã có nhiều năm tăng glucose máu trước đó gây ra các biến chứng mãn tính. Tuy nhiên, cũng trên đối tượng lớn tuổi này cũng có thể thật sự mới mắc bệnh nên cũng có rất ít hay có thể chưa xảy ra các biến chứng [33]. Đã có nhiều nghiên cứu với thời gian theo dõi kéo dài nhiều năm trên số lượng lớn bệnh nhân ĐTĐ, từ đó hình thành nên các mô hình tiên đoán nguy cơ tim mạch có giá trị rất cao như Framingham, UKPDS hay ADVANCE.... Trong tất cả các nghiên cứu này, yếu tố tuổi bệnh nhân và thời gian phát hiện bệnh luôn là các YTNC quan trọng không thể thiếu. Ngoài ra, trên các thang điểm ước đoán nguy cơ tim mạch chung trong dân số THA như SCORE, nguy cơ tử vong do tim mạch trong 10 năm phụ thuộc nhiều vào tuổi vì thế bệnh nhân THA trẻ tuổi mặc dù chỉ số huyết áp rất cao và có thêm các YTNC khác đi kèm nhưng nguy cơ tuyệt đối vẫn thấp. Tuổi đã được chứng minh là một YTNC thật sự có ảnh hưởng rất lớn đến sự gia tăng của nguy cơ tim mạch chung [33], [62], [63], [98].

Bên cạnh đó, từ kết quả các nghiên cứu cho thấy, trên bệnh nhân ĐTĐ tít 2, biến chứng tim mạch đặc biệt chiếm tỷ lệ cao ở giới nữ. Giải thích sự khác biệt này có thể do phần lớn bệnh nhân nữ mắc bệnh ĐTĐ tít 2 xảy ra ở độ tuổi mãn kinh. Thật vậy, so với người không mắc bệnh ĐTĐ, nguy cơ bệnh mạch vành tăng cao rất đáng kể gấp 5,1 lần ở nữ và 2,4 lần đối với nam giới [62].

### ***1.2.1.2. Hút thuốc lá***

Là YTNC độc lập của bệnh lý tim mạch do xơ vữa động mạch [52], [77], [98]. Bên cạnh đó, bằng chứng cho thấy ảnh hưởng xấu đến sức khỏe của việc hút thuốc thụ động [52]. Một sự thay đổi song song giữa catecholamine trong huyết

tương do tác động của nicotin của thuốc lá và huyết áp, cùng với rối loạn thụ thể của bộ phận cảm nhận phản xạ áp lực, đã được mô tả có liên quan đến hút thuốc [77]. Thật vậy, đã có rất nhiều nghiên cứu được tiến hành và chứng minh rằng hút thuốc lá không những có mối liên quan đến những nguy cơ về sức khỏe trong dân số chung mà còn làm tăng các nguy cơ bệnh tim mạch, tử vong sớm và tăng tỷ lệ biến chứng mạch máu nhỏ trên đối tượng ĐTĐ [33], [98]. Nghiên cứu được tiến hành trên người hút thuốc lá mắc bệnh ĐTĐ týp 2 mới được chẩn đoán cho thấy bỏ hút thuốc lá có liên quan chặt chẽ với sự cải thiện các chỉ số chuyển hóa, giảm huyết áp và albumin niệu sau 1 năm [33].

#### ***1.2.1.3. Hoạt động thể lực***

Hoạt động thể lực đóng vai trò quan trọng giúp kiểm soát glucose máu và liên quan với biến chứng tim mạch trên bệnh nhân ĐTĐ. Ngoài ra, hoạt động thể lực giúp giảm khoảng 0,6% HbA1C, từ đó góp phần giảm các biến cố tim mạch và biến chứng mạch máu nhỏ. Phân tích gộp 23 nghiên cứu cho thấy, nhóm có thời gian hoạt động thể lực kéo dài > 150 phút mỗi tuần làm giảm đến 0,9% HbA1C so với nhóm hoạt động thể lực < 150 phút mỗi tuần chỉ giảm được 0,4% HbA1C [98]. Duy trì hoạt động thể lực đều đặn không những góp phần làm giảm các yếu tố nguy cơ tim mạch, mà còn giúp giảm cân, nâng cao chất lượng cuộc sống của người bệnh [33]. Tuy nhiên, trước khi tham gia hoạt động thể lực, bệnh nhân ĐTĐ cần phải được tiến hành đánh giá tầm soát toàn diện các yếu tố nguy cơ tim mạch cũng như nguy cơ bệnh mạch vành, bệnh lý võng mạc, biến chứng thần kinh ngoại biên, biến chứng thần kinh tự động vì những biến cố tim mạch nguy hiểm có thể xảy ra khi bệnh nhân gắng sức. Điều quan trọng là duy trì đều đặn hoạt động thể lực giúp cải thiện nhạy cảm insulin và có lợi ích giảm đáng kể đối với các biến chứng tim mạch [33].

#### ***1.2.1.4. Chỉ số khối cơ thể (BMI) và vòng bụng (VB)***

Béo phì là một trong những YTNC truyền thống, thường được đánh giá thông qua chỉ số khối cơ thể (BMI) và vòng bụng (VB). Ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2, béo phì vừa là yếu tố dự báo bệnh ĐTĐ vừa là YTNC tim mạch [32], [33], [71].

Bởi vì ảnh hưởng bất lợi của béo phì lên kháng insulin và những hệ lụy khác, việc giảm cân vẫn luôn là mục tiêu quan trọng hàng đầu đối với bệnh nhân ĐTĐ týp 2 [33]. Nghiên cứu Look AHEAD (Action for Health in Diabetes: Hành động vì sức khỏe người ĐTĐ), là một thử nghiệm can thiệp rất lớn trên 5.145 người ĐTĐ týp 2 có thừa cân, béo phì tại Mỹ, đã xác định duy trì giảm cân sẽ cải thiện glucose máu và ngăn ngừa các biến cố tim mạch trên bệnh nhân ĐTĐ týp 2. Kết quả sau can thiệp thay đổi lối sống tích cực 1 năm, cân nặng trung bình giảm 8,6%, đã giảm đáng kể HbA1C và một số YTNC tim mạch khác và ích lợi này được duy trì kéo dài 4 năm [77], [105].

#### ***1.2.1.5. Glucose máu và HbA1C***

Nghiên cứu dịch tễ ghi nhận rối loạn dung nạp glucose có liên quan với tăng nguy cơ bệnh tim mạch và nồng độ glucose 2 giờ sau ăn là một YTNC trực tiếp và độc lập [98]. Tỷ lệ tử vong tăng khi có sự gia tăng glucose 2 giờ sau ăn. Nghiệm pháp dung nạp glucose bằng đường uống cung cấp thêm thông tin chẩn đoán và phát hiện rối loạn dung nạp glucose là những người có nguy cơ tử vong cao. Những dữ liệu này đã góp phần ủng hộ mạnh mẽ quan điểm tăng glucose sau ăn là một yếu tố quyết định quan trọng của bệnh tim mạch [55], [98]. Tăng nồng độ glucose sau ăn có thể làm tổn thương tế bào nội mô của thành mạch máu [55]. Cơ chế chuyển hóa này bao gồm hoạt hóa protein kinase C, gia tăng bộc lộ các phân tử bám dính, tăng độ bám và thu nhận bạch cầu, tăng sản xuất các chất tăng sinh như endothelin, tăng sinh tế bào nội mô, tăng tổng hợp collagen IV và fibronectin, giảm sản xuất NO, tăng stress oxy hóa và phản ứng viêm. Glucose sau ăn có liên quan chặt chẽ với IMTc [55]. Tóm lại, glucose sau ăn có giá trị tiên đoán nguy cơ bệnh tim mạch tốt hơn so với glucose đói, có liên quan với rối loạn chuyển hóa, chức năng của mạch máu và góp phần gia tăng nguy cơ tim mạch [55]. Ngoài ra, nghiên cứu UKPDS cho thấy, giảm 1% HbA1C sẽ góp phần làm giảm 25% nguy cơ biến chứng mạch máu nhỏ, góp phần vào giảm nguy cơ tương đối với mức HbA1C < 7,5% và mỗi 1% HbA1C giảm góp phần làm giảm 14% thiếu máu cục bộ cơ tim và tử vong do mọi nguyên nhân trên bệnh nhân ĐTĐ. Đặc biệt, nồng độ glucose huyết 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose có giá trị tiên đoán biến cố tim mạch, thậm chí hơn cả mức glucose đói. Kết quả thử nghiệm PROACTIVE góp phần làm giảm



16% kết cục tim mạch như tử vong, nhồi máu cơ tim và đột quỵ [97]. Thêm vào đó, các nghiên cứu VADT, ACCORD, ADVANCE cũng đã kết luận giảm 1% HbA1C sẽ góp phần vào giảm 15% nguy cơ tương đối nhồi máu cơ tim không tử vong [98].

#### **1.2.1.6. Bilan lipid máu**

Rối loạn lipid máu thường song hành với ĐTĐ tít 2 với biểu hiện đặc trưng bao gồm tăng nồng độ Triglycerid và giảm HDL.C [69], [98]. Nghiên cứu FIELD, ACCORD trên bệnh nhân ĐTĐ cho thấy tỷ lệ các biến cố tim mạch cao đáng kể trong nhóm rối loạn lipid máu ( $LDL.C \geq 2,6$  mmol/L,  $TG \geq 2,3$  mmol/L và  $HDL.C \leq 0,88$  mmol/L [33]. Phân tích gộp 14 thử nghiệm lâm sàng trên 18.686 bệnh nhân ĐTĐ, thời gian theo dõi 4,3 năm, kết quả giảm 9% tử vong do mọi nguyên nhân và 21% biến cố mạch máu chính khi giảm mỗi 1 mmol/L LDL.C. Bên cạnh đó, trên đối tượng ĐTĐ tít 2 có nồng độ LDL.C đạt mục tiêu vẫn tồn tại nguy cơ tim mạch cao có liên quan với nhiều yếu tố bao gồm tăng nồng độ các protein giàu triglycerid, giảm HDL.C và các phân tử LDL tỷ trọng thấp. Điều này đưa đến mục tiêu giảm nguy cơ tồn dư trên ĐTĐ tít 2 thông qua giảm  $TG < 2,2$  mmol/L và/hoặc tăng  $HDL.C \geq 1$  mmol/L, đã được chứng minh qua nghiên cứu FIELD và ACCORD [33], [69].

#### **1.2.2. Các yếu tố nguy cơ tim mạch không truyền thống**

Trong những năm gần đây, các nhà khoa học đã và đang tiến hành nghiên cứu vai trò của các YTNC tim mạch không truyền thống với biến cố tim mạch trên các đối tượng có nguy cơ cao [55].

**Bảng 1.2. Tóm tắt dấu chỉ điểm sinh học dự đoán nguy cơ tim mạch [55]**

<b>Lipoproteins</b>	<b>Yếu tố viêm</b>	<b>Tiểu cầu/ CN nội mô</b>	<b>Yếu tố đông máu/ ly giải fibrin</b>	<b>Yếu tố khác</b>
LDL trọng lượng phân tử thấp	Hs-CRP	Lp-PLA <sub>2</sub>	PAI-1	BNP
LDL bị oxy hóa	Bạch cầu	ICAM-1	TPA	NT-proBNP
Lp(a)	Amyloid A	VCAM-1	D-dimer	Creatinine
Apo B	Adiponectin	E-selectin	Von Willebrand	eGFR
HDL	IL1, IL6, IL8	Microalbumin	Fibrinogen	Cystatin C
Lipoprotein khác	TNF- $\alpha$	ADMA	Homocysteine	

### ***1.2.2.1. Microalbumin niệu***

Đạm niệu vi lượng hay microalbumin niệu là sự hiện diện của albumin trong nước tiểu, đánh dấu sự xáo trộn trong chức năng tế bào nội mô vi cầu thận với đơn vị thường dùng là mg/24 giờ và µg/phút, thường được chuẩn hoá theo thể tích nước tiểu bằng cách đo đồng thời creatinin trong nước tiểu [24], [86]. Có mối liên quan chặt chẽ giữa microalbumin niệu và biến chứng tim mạch trên bệnh nhân ĐTD típ 2 [33], [55], [77], [86], [98]. Nghiên cứu HOPE đã chứng minh rằng microalbumin niệu làm gia tăng biến cố tim mạch chính với nguy cơ tương đối là RR 1,83 (95% KTC: 1,64-2,05), trong đó nguy cơ ở người ĐTD là 1,97 (95% KTC 1,68-2,31) cao hơn so với người không mắc bệnh ĐTD [38]. Kết quả từ các nghiên cứu lớn như IDNT, RENAAL, PREVEND đã chứng minh được vai trò nguy cơ tim mạch của microalbumin niệu trên bệnh nhân ĐTD [38], [47], [55], [98]. Ngoài ra, đối với bệnh nhân THA, có mối liên quan chặt chẽ giữa microalbumin niệu với HATT, béo phì cũng như đề kháng insulin, hút thuốc lá hay dấu hiệu tổn thương cơ quan đích, chỉ số khối cơ thất trái, CRP [38]. Sự hiện diện của microalbumin niệu là một dấu hiệu dự đoán tổn thương thận rất có giá trị và nguy cơ tim mạch trên bệnh nhân ĐTD típ 2 có THA. Sinh bệnh học giải thích vẫn còn chưa rõ nhưng giả thuyết có liên quan đến rối loạn chức năng nội mô, phản ứng viêm hay có thể do bất thường của hệ Renin Angiotensin Aldosteron [38], [55].

### ***1.2.2.2. Protein phản ứng C độ nhạy cao (Hs-CRP)***

Trong phản ứng viêm, gan sản xuất CRP đáp ứng với cytokin (IL-6, IL-1, TNF $\alpha$ ). Viêm liên quan với biến cố tim mạch đã được chứng minh trong các nghiên cứu thông qua dấu chỉ điểm Hs-CRP đánh giá tình trạng viêm ở mức độ thấp với phương pháp đo lường có độ nhạy cao và hiện nay thường được áp dụng trong thực hành lâm sàng. Các dữ liệu gần đây cho thấy đối tượng có nồng độ Hs-CRP cao có nguy cơ mắc bệnh ĐTD trong tương lai [55]. Hs-CRP là yếu tố đại diện cho tình trạng rối loạn chức năng nội mô và được ứng dụng xét nghiệm phổ biến ở bệnh nhân THA và ĐTD. Hs-CRP có liên quan với kháng insulin, chỉ số huyết áp tâm thu, áp lực mạch, THA và các dấu hiệu rối loạn chức năng nội mô khác. CRP được chứng minh trong hình thành mảng xơ vữa, tham gia vào quá trình hình thành tế bào bọt, kích thích bạch cầu đơn nhân và tạo điều kiện cho các

đại thực bào hấp thu LDL trọng lượng phân tử thấp [55], [94]. Tại tế bào nội mô, CRP tạo điều kiện giải phóng PAI-1 và ET-1, tăng bộc lộ các phân tử kết dính tế bào, giảm tác dụng của NO và tác dụng giãn mạch qua trung gian NO. Tuy nhiên CRP có tác dụng chống viêm bằng cách ức chế hoạt động của bạch cầu trung tính, độ kết dính và ức chế kết tập tiểu cầu [91], [99]. Trong biến chứng tim mạch ở bệnh nhân ĐTĐ, Hs-CRP cùng với các YTNC khác có liên quan với ĐTĐ góp phần vào hội chứng chuyển hóa. Hội chứng chuyển hóa liên quan béo phì và hiện diện tình trạng tăng sản xuất CRP đáp ứng tín hiệu từ mô mỡ qua các cytokine [55].

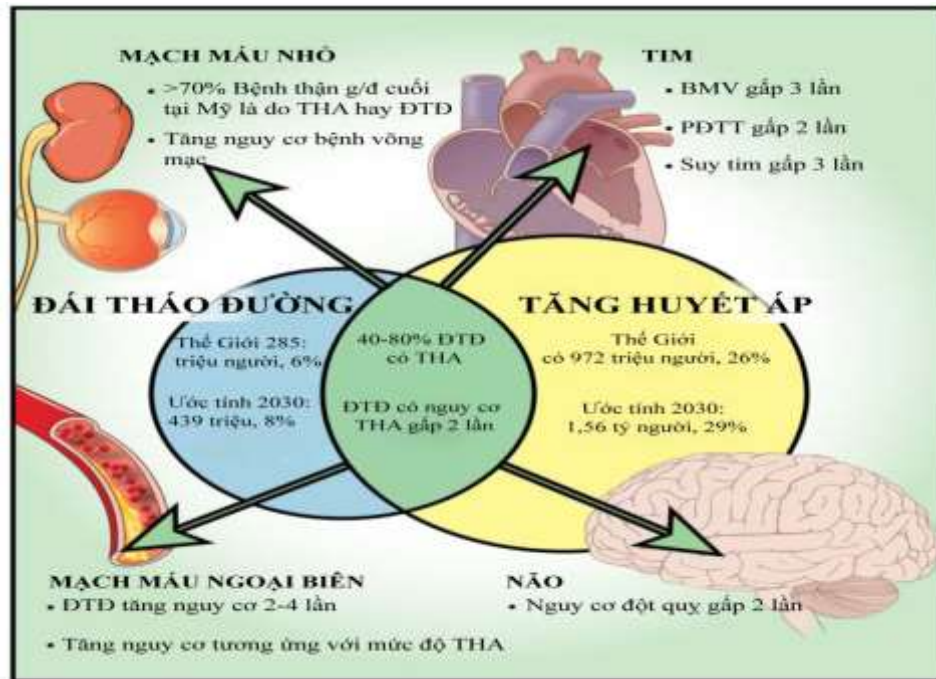
### ***1.2.2.3. Bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh (IMTc)***

Bề dày lớp nội trung mạc ở đối tượng bệnh nhân ĐTĐ gia tăng đáng kể so với những người không mắc bệnh ĐTĐ và sự gia tăng bề dày của IMTc có giá trị tiên đoán bệnh động mạch vành trên bệnh nhân ĐTĐ týp 2 [40]. Khuynh hướng gia tăng bệnh lý tim mạch do xơ vữa trên đối tượng ĐTĐ và THA tiến triển theo sự gia tăng của bề dày IMTc [87]. Tăng IMTc là một dấu chỉ điểm của tình trạng xơ vữa gắn kết với các YTNC tim mạch khác. Với vai trò tiên đoán quan trọng như vậy đã được chứng minh qua kết quả của một nghiên cứu gần đây cho thấy bề dày tối đa của IMTc có liên quan rất chặt chẽ với mức độ hẹp động mạch vành trên bệnh nhân ĐTĐ týp 2 không có tiền sử bệnh mạch vành nhưng có xơ vữa động mạch cảnh [68] và điểm cắt cho bề dày của IMTc được đề nghị là 0,88 mm trên ĐTĐ týp 2 [72].

## **1.3. ĐÁI THÁO ĐƯỜNG CÓ TĂNG HUYẾT ÁP VÀ BIẾN CHỨNG TIM MẠCH**

### **1.3.1. Dịch tễ học**

Bệnh chứng tim mạch luôn luôn là mối quan tâm hàng đầu của các nhà nghiên cứu tim mạch và nội tiết bởi vì chỉ riêng bệnh ĐTĐ týp 2 đã được xem như đối tượng có nguy cơ tử vong do tim mạch tương đương với bệnh nhân có tiền sử bệnh mạch vành. Các nghiên cứu gần đây ghi nhận, THA kèm ĐTĐ týp 2 sẽ làm tăng nguy cơ mắc bệnh mạch vành cao gấp 3 lần, nguy cơ PĐTT cao gấp 2 lần và nguy cơ tiến triển suy tim cao gấp 3 lần so với bình thường [45]. Thật vậy, có sự gia tăng khối cơ thất trái phát hiện qua siêu âm tim nhiều hơn trên bệnh nhân ĐTĐ có THA [95] hay nguy cơ tiến triển suy tim trên bệnh nhân ĐTĐ cũng gia tăng tùy thuộc vào bệnh lý đi kèm trong đó có THA [82].



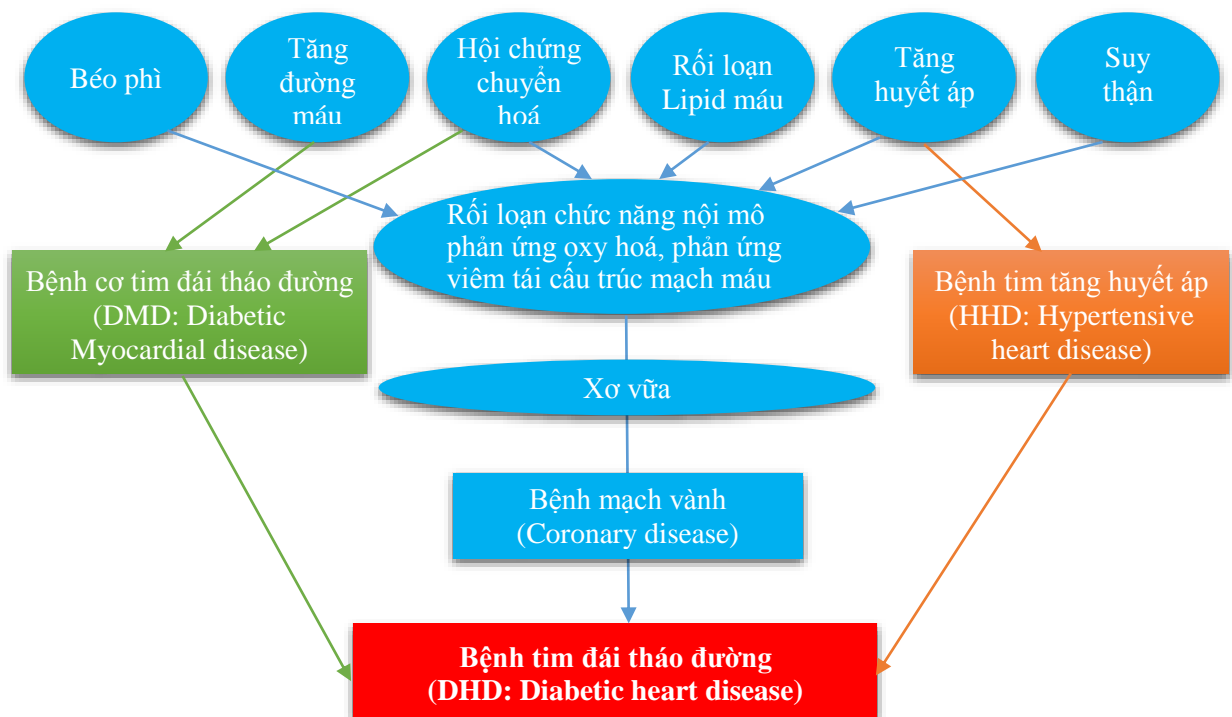
**Sơ đồ 1.1. Tổn thương cơ quan đích do tăng huyết áp và đái tháo đường [45]**

Năm 2011, trên Thế Giới có 281 triệu bệnh nhân nam ĐTD và 317 triệu bệnh nhân nữ ĐTD bị tử vong và phần lớn do bệnh lý tim mạch. Thật vậy, hơn 60% bệnh nhân ĐTD mắc bệnh tim mạch, tạo gánh nặng chi phí và hậu quả nặng nề. Nghiên cứu DECODE rút ra kết luận, tỷ lệ tử vong gia tăng trên bệnh nhân ĐTD và rối loạn dung nạp glucose. Phần lớn các nghiên cứu đều nhận định tăng HbA1C và glucose sau ăn có liên quan với sự gia tăng tử vong và biến chứng tim mạch [65], [66]. Nghiên cứu can thiệp điều trị đa yếu tố trên bệnh nhân ĐTD như ADDITION (AngloDanish-Dutch Study of Intensive Treatment in People With Screen Detected Diabetes in Primary Care), tỷ lệ biến cố tim mạch ở nhóm điều trị tích cực là 7,2% so với 8,5% ở nhóm điều trị thông thường và tỷ lệ tử vong lần lượt ở 2 nhóm là 6,2% và 6,7%, chủ yếu can thiệp trên các mục tiêu quan trọng gồm HbA1C, lipid máu và huyết áp), hay nghiên cứu STENO-2 kết hợp UACR vào mục tiêu can thiệp tích cực, kết quả giảm biến cố mạch máu lớn và mạch máu nhỏ khoảng 50% sau 7,8 năm theo dõi, nguy cơ tử vong giảm và nguy cơ tuyệt đối của biến cố tim mạch là 29% [57]. Giải thích vấn đề này có thể liên quan đến sự xuất hiện của nhiều yếu tố

phối hợp bao gồm: xơ vữa, biến chứng mạch máu nhỏ gia tăng ở bệnh nhân ĐTĐ và tiến triển thiếu máu tạo tiền đề cho rối loạn nhịp tim, biến chứng thần kinh tự động, bất thường dẫn truyền điện học trong tim như QT kéo dài và bất thường sóng T do sự rối loạn kênh kali [65], [66], [97]. Thực tế cho thấy gánh nặng bệnh tật và tử vong do tim mạch trên đối tượng ĐTĐ có THA vẫn đang gia tăng liên tục do những thay đổi về sinh hóa, chức năng của bệnh ĐTĐ kèm với các bệnh lý tim mạch khác [95].

### 1.3.2. Sinh bệnh học bệnh tim đái tháo đường (DHD: Diabetic Heart Disease)

Trải qua hơn 30 năm, định nghĩa về bệnh cơ tim ĐTĐ của Rubler và cộng sự vẫn còn nhiều tranh cãi, bởi vì thật sự không thể đánh giá độc lập tác động của ĐTĐ lên hình thái và chức năng cơ tim khi có THA hay bệnh mạch vành đi kèm trên cùng đối tượng bệnh nhân [82].



#### Sơ đồ 1.2. Yếu tố và nguyên nhân của bệnh tim đái tháo đường [79]

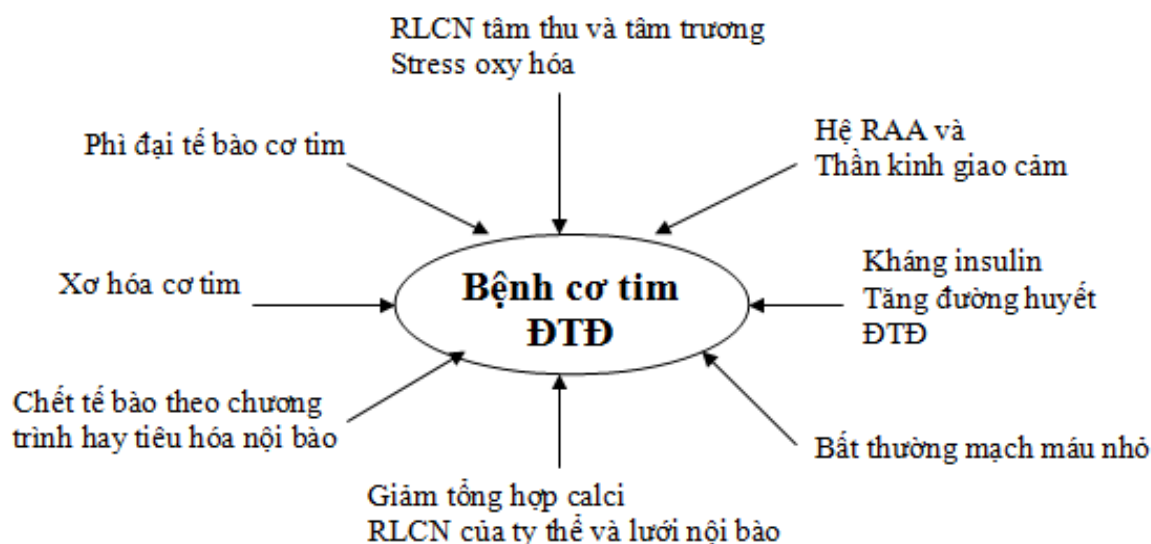
Tiếp cận một cách toàn diện nhất của bệnh tim ĐTĐ là sự phối hợp của 3 nhóm bệnh lý gồm: (1) **bệnh cơ tim ĐTĐ (DMD)**, (2) **bệnh tim THA (HHD)** và (3) **bệnh mạch vành do xơ vữa** cùng góp phần tạo nên cơ chế rất phức tạp này [79].

### ***1.3.2.1. Sinh bệnh học bệnh cơ tim đái tháo đường (DMD: Diabetic Myocardial disease)***

Vẫn chưa có sự đồng thuận về cơ chế sinh bệnh học, tiêu chuẩn chẩn đoán, cũng như chưa có khuyến cáo điều trị bệnh cơ tim ĐTĐ. Tuy nhiên, liên quan đến cơ chế bệnh sinh DMD hiện nay nhận thấy có 4 nhóm cơ chế chủ yếu như sau: (1) rối loạn chuyển hóa do acid béo tự do, đề kháng insulin, (2) thay đổi cấu trúc do xơ hóa và rối loạn hoạt động của tế bào, (3) các bệnh lý mạch máu nhỏ và (4) bất thường của hệ thống thần kinh tự động và hệ Renin Angiotensin Aldosterone [79].

**- Rối loạn chuyển hóa liên quan với kháng insulin và acid béo tự do:** liên quan giữa bất thường cơ tim với rối loạn chuyển hóa đã được chứng minh trên đối tượng bệnh nhân rối loạn dung nạp glucose, béo phì và hội chứng chuyển hóa cũng như trên bệnh nhân ĐTĐ [79]. Kháng insulin ban đầu với tình trạng mất kiểm soát glucose đã đủ điều kiện để tạo ra một loạt các phản ứng thích nghi bất lợi gồm cường insulin và đề kháng insulin, cạn kiệt yếu tố vận chuyển glucose (GLUT 4), oxy hóa acid béo tự do, tích lũy các sản phẩm sau cùng của quá trình đường hóa bậc cao (AGEs), trao đổi ion  $Ca^{2+}$ , tăng hàng loạt chuỗi phản ứng ROS và hoạt hóa hệ Renin Angiotensin Aldosterone. Kháng insulin cùng với tăng insulin máu là những YTNK phát triển và tiến triển bệnh lý tim mạch, tồn tại trong mối quan hệ nhân quả giữa tăng insulin máu, THA, hội chứng chuyển hóa và bệnh lý mạch vành. Hoạt hóa hệ thống thần kinh giao cảm là cơ chế nền tảng của THA dưới tình trạng kháng insulin, tái hấp thu Natri tại thận, kích thích phát triển tế bào cơ trơn mạch máu cũng góp phần vào THA. Trên tim của ĐTĐ, tình trạng giảm hiệu quả hoạt động của GLUT-4 dẫn đến giảm tiêu thụ glucose, giảm tín hiệu insulin. Từ đó, gia tăng nhu cầu tạo năng lượng từ quá trình oxy hóa acid béo tự do, tăng nhu cầu oxy của cơ tim và giảm hiệu quả hoạt động của tim cùng với rối loạn lipid máu và ngộ độc lipid. Kháng insulin tại tim gồm có rối loạn chức năng của ty thể, tình trạng viêm, tăng hoạt

hóa cytokin, rối loạn mạng lưới nội bào và các tín hiệu kinase, rối loạn chuyển hóa, kháng insulin trước khi tiến triển đến rối loạn chức năng và tái cấu trúc là các dấu hiệu mở đầu cho tổn thương tim ĐTD [79], [88], [95], [108].



### Sơ đồ 1.3. Sự thay đổi chức năng và sinh hóa gây bệnh cơ tim ĐTD [95]

Rối loạn hoạt động ty thể ở mức độ tế bào đóng vai trò quan trọng trong quá trình phát triển và tiến triển của biến chứng tim và mạch máu trên bệnh nhân ĐTD. Những biến đổi hình thái học của ty thể, quá tải  $\text{Ca}^{2+}$ , chuỗi phản ứng tạo ATP cùng với những tác động có hại lên chức năng của tế bào cơ tim ĐTD. Ty thể là yếu tố khởi động trong sinh bệnh học của bệnh cơ tim ĐTD, đồng thời cũng là yếu tố quan trọng của các phản ứng oxy hóa (ROS) tại tim. Tăng triglycerid máu thường gặp trong ĐTD tít 2, đặc trưng bởi giảm độ thanh thải lipoprotein giàu triglycerid do giảm nồng độ của men lipoprotein lipase hay tình trạng biến đổi của các lipoprotein lưu hành. Tăng triglycerid có liên quan với mức độ nặng của xơ vữa động mạch và bệnh lý mạch vành trên ĐTD. Tăng acid béo tự do lưu hành trong máu hay trong tế bào đều có thể trực tiếp gây kháng insulin ở ngoại biên, tăng chết tế bào theo chương trình và khởi động quá trình tổn thương qua trung gian ngộ độc lipid, góp phần làm rối loạn chức năng và tái cấu trúc ngày càng nghiêm trọng trên cơ tim ĐTD. Giảm sự hấp thu và chuyển hóa glucose sau thiếu máu cục bộ có vai trò trong sự hồi phục tổn thương tim

trên ĐTĐ đặc biệt có kèm theo rối loạn chức năng và tái cấu trúc thất trái mức độ nặng kèm với tắc nghẽn động mạch vành [79], [95], [108].

- **Biến đổi cấu trúc cơ tim:** đã được chứng minh qua khám nghiệm tử thi và các nghiên cứu sinh thiết mô bệnh học liên quan mật thiết tình trạng tăng xơ hóa tế bào cơ tim do angiotensin II và các thụ thể của nó. Phản ứng đường hóa protein có thể là con đường gây tổn thương cơ tim phổ biến nhất trên bệnh nhân ĐTĐ. Các sản phẩm sau cùng của phản ứng đường hóa bậc cao gắn kết thụ thể thông qua hoạt động của protein kinase C từ đó tạo ra các cytokins và yếu tố tiền viêm, phản ứng viêm, phóng thích các yếu tố tăng trưởng và xơ hóa [79]. Những thay đổi tăng tính thấm thành mạch cũng do quá trình đường hóa protein màng đáy thành mạch góp phần gây tăng sinh mạch. Đây là cơ chế nền tảng của biến chứng thận do ĐTĐ, tiên triển của xơ vữa cũng như rối loạn chức năng tâm trương. Chết tế bào theo chương trình có liên quan trực tiếp với nồng độ glucose, angiotensin II và tình trạng giảm yếu tố tăng trưởng giống insulin (IGF)- là yếu tố ngăn cản chết tế bào [79]. Bên cạnh đó, kích hoạt các hormon hướng thần kinh cũng được tìm thấy trên tim của bệnh nhân ĐTĐ bao gồm tăng hoạt động của hệ Renin Angiotensin Aldosteron, hệ thống thần kinh giao cảm và ET-1, Angiotensin II, ET-1, các peptide natri bài niệu ANP và BNP hay catecholamine (epinephrine và norepinephrine) [95].

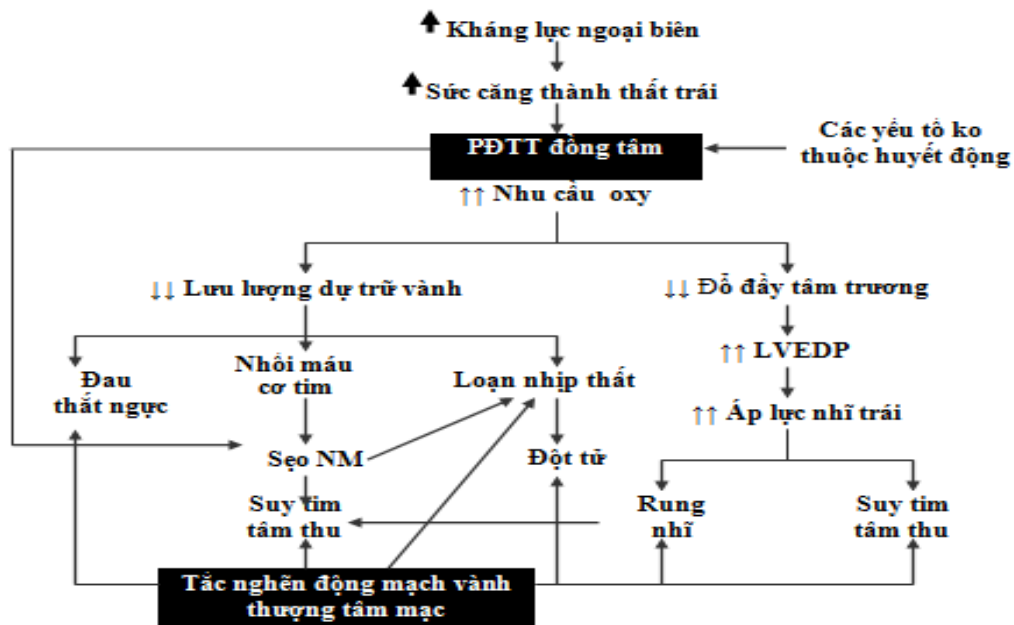
- **Bệnh lý mạch máu nhỏ:** những bất thường của cơ tim và thay đổi của cầu thận bao gồm dày màng đáy, giảm số lượng mao mạch, gia tăng tính thấm thành mạch, là hậu quả của tình trạng tăng thể tích dịch ngoại bào. Tăng khoảng cách khuếch tán của oxy gen đến ty thể góp phần gây chết tế bào theo chương trình và xơ hóa tế bào mô cơ. Thêm vào đó, bất thường chức năng xảy ra tại các mạch máu nhỏ có liên quan với hoạt động của NO nội sinh và protein kinase C [95]. Có mối liên quan giữa bất thường của chức năng và thành cơ tim với mức độ microalbumin niệu. Mặc dù, bất thường lưu lượng dự trữ của mạch vành trên tim của bệnh nhân ĐTĐ đã được ghi nhận, nhưng mối liên quan giữa bất thường tưới máu cơ tim và chức năng trên tim của bệnh nhân ĐTĐ, vẫn còn nhiều vấn đề cần tiếp tục được chứng minh [79].



- **Bất thường của hệ thần kinh tự động và hệ rennin angiotensin aldosteron (RAA):** nồng độ insulin tăng cao trong máu gây tăng kích hoạt hệ RAA, từ đó gây ra kháng insulin tại tim và hoạt hóa các protein kinase của mạng lưới nội bào, kích thích tăng sinh nguyên bào sợi gây xơ hóa và chết tế bào cơ tim theo chương trình. Tăng nồng độ aldosteron trên bệnh nhân tiền ĐTD và ĐTD là một trong những nguyên nhân chính gây PĐTT, xơ hóa và tái cấu trúc cơ tim. Aldosteron và angiotensin II gây tăng các sản phẩm của ROS và NADPH oxidase từ đó gây tăng phản ứng stress oxy hóa. Aldosterone gây xơ hóa cơ tim nhiều hơn bằng cách kích hoạt các yếu tố tiền viêm thông qua phức hợp các enzyme tiêu protein (MMP) và TGF- $\beta$ . Các rối loạn xảy ra là do sự gia tăng hoạt động của hệ thống thần kinh giao cảm của bệnh nhân ĐTD và tiền ĐTD, cũng từ đó góp phần gây thêm những rối loạn về chuyển hóa. Bệnh nhân ĐTD có nguy cơ cao rối loạn nhịp tim và đột tử do nhiều cơ chế phức tạp gây ảnh hưởng đến điện sinh lý của tim [95], [108].

**1.3.2.2. Sinh bệnh học bệnh tim tăng huyết áp (HHD: Hypertensive Heart Disease)**

Bệnh tim THA bao gồm thay đổi giải phẫu và sinh lý của cơ tim, động mạch vành và các mạch máu lớn.



Sơ đồ 1.4. Cơ chế bệnh sinh bệnh tim tăng huyết áp [90]

- **Phi đại thất trái do THA:** không chỉ là tình trạng đáp ứng của cơ quan đích với tăng hậu tải mà PĐTT còn là một YTNC tim mạch nguy hiểm nhất. Suy tim sẽ biểu hiện

khi cơ tim mất khả năng co giãn. Bệnh tim thiếu máu xảy ra khi có tình trạng thiếu tưới máu mạch vành ngoại tâm mạc. Tăng kích thích nhĩ trái và rung nhĩ cũng có liên quan với THA. Nguy hiểm nhất là loạn nhịp thất và đột tử do tim rất thường gặp trên bệnh nhân THA [90].

Khi thất dày lên, độ đàn hồi bị giảm đi làm cho thời kỳ đổ đầy tâm trương trở nên khó khăn hơn và phụ thuộc vào thể tích nhĩ kỳ tâm thu. Hậu quả là áp lực cuối tâm trương thất trái và áp lực nhĩ trái tăng gây tăng kích thích của nhĩ trái, ứ trệ tuần hoàn phổi. Nhu cầu oxy và lưu lượng cơ bản của mạch vành tăng lên khi phì đại cơ tim, tuy nhiên lưu lượng tưới máu mạch vành trên mỗi đơn vị khối cơ ở trạng thái nghỉ vẫn còn bình thường. Khi tập luyện hay PĐTT mức độ nặng sẽ ảnh hưởng đến lưu lượng máu cung cấp cho nội tâm mạc, nghiêm trọng hơn là gây ra nhồi máu cơ tim và để lại sẹo tổn thương. Bệnh lý mạch máu nhỏ ở trong thành cơ tim chỉ hiện diện trên bệnh nhân có PĐTT [90].

- **Suy tim do tăng huyết áp:** suy tim có chức năng thất trái còn bảo tồn. Tăng áp lực cuối tâm trương thất trái và tăng kháng lực cản trở khả năng tống máu của thất trái, dẫn đến ứ trệ tuần hoàn phổi cấp. Tuy nhiên, THA không được điều trị kéo dài có liên quan với nhồi máu cơ tim, sẹo xơ hóa và giảm khả năng co giãn thất trái và cuối cùng là gây suy tim tâm thu. Giãn nhĩ trái và tĩnh mạch phổi có thể xảy ra khi có tăng áp lực cuối tâm trương thất trái, từ đó dẫn đến ngoại tâm thu nhĩ và rung nhĩ. Sẹo xơ hóa cơ tim cũ có thể gây ra loạn nhịp thất nguy hiểm, và có thể dẫn đến đột tử do tim [90].

- **Bệnh mạch vành thượng tâm mạc do tăng huyết áp:** Phối hợp nhiều nguyên nhân trong cơ chế bệnh sinh thiếu máu mạch vành trên bệnh nhân THA. Bệnh tim thiếu máu cục bộ rất thường gặp và PĐTT là dấu hiệu tiên đoán các biến cố tim mạch. Cơ chế gây thiếu máu của THA gồm: tăng kháng lực của động mạch vành, giảm lưu lượng dự trữ vành, rối loạn chức năng nội mạc, xơ vữa động mạch vành thượng tâm mạc, động mạch vành bị dòn ép do ảnh hưởng của khối cơ và sẹo cơ tim, dày thành động mạch vành, kích thích động mạch vành không phù hợp, tăng độ nhót máu [90]. Xơ vữa động mạch vành tiến triển ngày càng tăng ở bệnh

nhân THA, do các phản ứng stress oxy hóa, rối loạn chức năng nội mạc gây giảm nồng độ NO sẽ kích thích phát triển và hình thành mảng xơ vữa [95].

### ***1.3.2.3. Sinh bệnh học bệnh mạch vành do xơ vữa trên đối tượng đái tháo đường***

Bệnh ĐTD týp 2 bản chất thật sự là bệnh lý xơ vữa toàn bộ hệ thống mạch máu, môi trường viêm và tiến triển gây xơ vữa. Vai trò của béo phì, cường insulin và kháng insulin đóng vai trò then chốt trong trạng thái viêm mãn tính đặc trưng bởi phản ứng stress oxy hóa tại chỗ, rối loạn chức năng nội mô, hoạt động của hệ thống thần kinh giao cảm và hệ RAA, rối loạn chức năng mô mỡ. Tình trạng viêm mãn tính thể hiện qua sự gia tăng nồng độ của yếu tố ức chế hoạt hóa plasminogen-1 (PAI-1), CRP, yếu tố hoại tử  $\alpha$ -u (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6) và fibrinogen. Nhiều cơ chế khác nhau như khiếm khuyết trước thụ thể, tổn thương sau thụ thể gây kháng insulin hay bất thường các tín hiệu tại các thụ thể vận chuyển glucose, dẫn đến hàng loạt các biến cố xảy ra tại mô đích, tăng xơ vữa, microalbumin niệu, rối loạn lipid máu và tăng đông [46].

Tăng đường máu sẽ hoạt hóa protein C kinase của tế bào nội mô gây tăng trương lực, tăng tính thấm và xơ vữa mạch. Tăng nồng độ insulin trong ĐTD týp 2 cùng với tác động trực tiếp hay gián tiếp gây xơ vữa. Ngoài ra, tăng nồng độ lipoprotein trong ĐTD đặc biệt khi kiểm soát glucose máu kém, sẽ làm tăng phản ứng oxy hóa LDL.C và đường hóa các lipoprotein trọng lượng phân tử thấp tạo ra các tế bào bọt. Rối loạn cấu trúc và chức năng nội mô mạch máu góp phần gây tổn thương xơ vữa trên bệnh nhân ĐTD có THA. Thêm vào đó, tình trạng rối loạn huyết động, tăng kết dính tiểu cầu và tăng nồng độ các yếu tố đông máu, đã góp phần gây xơ vữa mạch máu, trong đó có động mạch vành trên bệnh nhân ĐTD có THA [81], [95].

### **1.3.3. Đặc điểm của bệnh tim đái tháo đường**

Trên bệnh nhân ĐTD, tổn thương tim mạch ở giai đoạn tiền lâm sàng chủ yếu tập trung vào bất thường về hình thái và bất thường về chức năng tâm trương thất trái, hay bệnh cơ tim thiếu máu với phân suất tống máu còn bảo tồn.

#### ***1.3.3.1. Thay đổi hình thái của bệnh tim đái tháo đường***

- **Phì đại thất trái (PĐTT):** được định nghĩa là tăng khối cơ thất trái do sự gia tăng áp lực hậu tải. PĐTT là dấu hiệu rất phổ biến về thay đổi cấu trúc của tim

trên bệnh nhân ĐTĐ, đồng thời cũng là một trong những dấu hiệu có khả năng tiên đoán mạnh mẽ nguy cơ nhồi máu cơ tim, đột quỵ, và tử vong do suy tim [95]. Trên bệnh nhân ĐTĐ có THA, mặc dù PĐTT phần lớn là do tăng gánh về hậu tải, nhưng cũng không thể nào loại trừ trường hợp PĐTT xảy ra một cách độc lập do quá tải về áp lực. Biểu hiện trên siêu âm tim là tăng bề dày và khối cơ thành sau thất trái, song song với gia tăng của tỷ số bề dày thành thất với bán kính của thất trái trên bệnh nhân ĐTĐ, ngay cả khi không có bệnh lý mạch vành hay THA kèm theo [95]. Eguchi và cộng sự ghi nhận ĐTĐ tít 2 có thể làm tăng khối lượng cơ thất trái lên 1,5 lần. ĐTĐ với tình trạng cường insulin, đề kháng insulin, tăng glucose máu và tăng nồng độ acid béo tự do kết hợp với ảnh hưởng của THA thúc đẩy tốc độ PĐTT nhanh hơn [64].

Phân loại gồm phì đại đồng tâm là tăng độ dày và khối lượng cơ thất trái cùng với gia tăng thể tích và áp lực tâm trương thất trái, thường gặp ở bệnh nhân THA; phì đại lệch tâm và tái cấu trúc là dày thất trái xảy ra ở một số vị trí chẳng hạn như vách liên thất. Mặc dù PĐTT ban đầu là phản ứng bảo vệ với tăng áp lực lên thành để duy trì cung lượng tim, sau đó tiến triển dần đến tình trạng rối loạn chức năng tâm trương và cuối cùng là suy tim tâm thu [63].

### ***1.3.3.2. Thay đổi vận động vùng cơ tim liên quan bệnh mạch vành***

Ước tính 75% nguyên nhân tử vong trên bệnh nhân ĐTĐ là do nguyên nhân bệnh mạch vành [100]. Nhìn chung, bệnh mạch vành trên người ĐTĐ thường được phát hiện ở giai đoạn muộn vì không có biểu hiện lâm sàng của đau ngực trong hội chứng vành cấp, từ đó góp phần gia tăng tỷ lệ tử vong trên đối tượng này. Bên cạnh đó, bệnh nhân ĐTĐ có phân suất tống máu thấp hơn và tần suất nhồi máu cơ tim im lặng cao hơn [39], [100].

Bệnh nhân ĐTĐ sẽ phải gánh chịu nguy cơ nhồi máu cơ tim tương đương với nguy cơ nhồi máu cơ tim tái phát lần thứ 2 trên đối tượng không ĐTĐ và nguy cơ tái phát của người ĐTĐ cao gấp 2 lần so với người không ĐTĐ [46]. Trên 50% bệnh nhân ĐTĐ tử vong vì bệnh tim thiếu máu cục bộ do sự mất cân bằng cung cầu

oxy cơ tim. ĐTD có nguy cơ bệnh ĐMV cao gấp 2-4 lần, thường tổn thương ở cả nhánh xa và nhánh gần của ĐMV với đặc điểm nhiều nhánh, lan tỏa kéo dài hơn so với bình thường [95].

### ***1.3.3.3. Thay đổi về chức năng của bệnh tim đái tháo đường***

- **Rối loạn chức năng tâm trương:** rất thường gặp ở người THA và đồng thời cũng là thay đổi chức năng sớm nhất trong bệnh tim ĐTD. Thêm vào đó, gia tăng hậu tải và những yếu tố khác như tuổi, rối loạn chức năng tâm thu và những bất thường về cấu trúc như xơ hóa sợi cơ tim do THA và tăng đường máu trong ĐTD hay PĐTT góp phần gây rối loạn chức năng tâm trương kèm với bệnh động mạch vành, tiến triển dần đến rối loạn chức năng tâm thu nhưng chưa có biểu hiện triệu chứng lâm sàng.

Rối loạn chức năng tâm trương độ I và độ II chiếm tỷ lệ từ 47% đến 75% trên bệnh nhân ĐTD tít 2 được kiểm soát không THA [82], tỷ lệ này dao động giữa các nghiên cứu tùy thuộc phương pháp siêu âm và chọn điểm cắt cũng như ảnh hưởng bởi yếu tố tuổi, các yếu tố tiền tải.... Rối loạn chức năng tâm trương đặc trưng bởi triệu chứng của suy tim với phân suất tống máu còn bảo tồn (HFPEF) hay suy tim tâm trương với những biểu hiện bất thường khác như phì đại đồng tâm và tăng độ cứng mạch máu.

Rối loạn chức năng tâm trương thất trái thể hiện qua sự suy giảm và kéo dài thời gian thư giãn đồng thể tích (IVRT), được xác định một cách đáng tin cậy qua siêu âm tim Doppler, Doppler mô và hình ảnh cộng hưởng từ [82], [95]. Rối loạn chức năng tâm trương thất trái là biểu hiện độc lập cho sự tiến triển ở giai đoạn sớm, mặc dù, các cơ chế nền tảng của nó đã được giải quyết đầy đủ [79], [82].

- **Rối loạn chức năng tâm thu thất trái:** đại diện cho tình trạng suy tim mãn tính được chẩn đoán qua siêu âm tim với phân suất tống máu thất trái  $EF < 50\%$  [29], [85]. Rối loạn chức năng tâm thu ở ĐTD tít 2 liên quan đến sự giảm phân suất tống máu (EF), phân suất co rút (FS), và cung lượng tim (CO) [77], [79], [95]. Các nghiên cứu đã chứng minh có mối quan hệ giữa kiểm soát glucose máu và nguy cơ tiến triển suy tim và các biến cố liên quan khác trên cả 2 chỉ số glucose đói và HbA1C.

Tăng glucose máu không kiểm soát được trên bệnh nhân ĐTĐ týp 2 không có biểu hiện lâm sàng của bệnh cơ tim, liên quan với rối loạn chức năng tâm trương, độc lập với béo phì, rối loạn lipid máu và THA. Từ đó, các nghiên cứu cũng đã nhấn mạnh vai trò quan trọng của việc kiểm soát glucose máu hiệu quả trong phòng ngừa các biến cố tim mạch trên bệnh nhân ĐTĐ [79].

#### **1.4. MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ TỔN THƯƠNG TIM**

##### **1.4.1. Dấu chỉ điểm sinh học NT-proBNP trong tổn thương tim**

NT-proBNP là 1 trong 6 loại thuộc nhóm peptide lợi niệu (ANP, CNP, DNP, VNP, peptide thận), được tổng hợp và tiết ra từ tế bào cơ tim thất, phóng thích vào hệ tuần hoàn với nồng độ hằng định, có khả năng chẩn đoán, tiên lượng và phân tầng nguy cơ một số bệnh tim mạch [1], [53], [56].

##### **1.4.1.1. Xét nghiệm tầm soát rối loạn hình thái và chức năng thất trái**

NT-proBNP tương quan với nhiều thông số siêu âm tim bao gồm EF giảm thể hiện suy giảm chức năng thất trái, và các giá trị RLCNTT<sub>rg</sub>. Cả 2 BNP và NT-proBNP đánh giá RLCNTT thất trái nặng ( $EF \leq 40\%$ ) tốt hơn là RLCNTT vừa phải ( $EF \leq 50\%$ ). Mới đây nhiều khảo sát mở rộng cho thấy NT-proBNP có thể tăng trong PĐTT, RLCNTT thất trái có hoặc không có rối loạn chức năng tâm trương, bệnh lý van tim, rung nhĩ, và tăng áp phổi. Nghiên cứu trên 1.229 người lớn tuổi (tuổi trung bình là 69,4), thấy rằng khả năng dự báo của NT-proBNP bao gồm tuổi, phái nữ, chỉ số khối cơ thể và mức độ trầm trọng của RLCNTT<sub>rg</sub>, khối cơ thất trái, thể tích nhĩ trái, phân suất tống máu và thanh thải creatinin.

Khả năng phát hiện RLCNTT<sub>rg</sub> mức độ nhẹ của NT-proBNP không cao với  $AUC = 0,56 - 0,66$ . Tuy nhiên, NT-proBNP có khả năng chẩn đoán RLCNTT<sub>rg</sub> mức độ trung bình và suy tim  $\leq 40\%$  là rất cao với diện tích dưới đường cong ROC  $> 0,90$  bất chấp tuổi, giới, tiền sử THA, ĐTĐ, bệnh mạch vành. Vì thế, NT-proBNP có thể là một công cụ tầm soát chức năng thất trái tuyệt vời. Nồng độ NT-proBNP thấp có thể loại trừ nhu cầu chỉ định siêu âm tim [1], [65], [66].

##### **1.4.1.2. Phương pháp đo lường NT-proBNP huyết thanh**

NT-proBNP được định lượng bằng phương pháp bắt cặp qua các thời kỳ:

- Thời kỳ ủ đầu tiên: kháng nguyên có trong mẫu thử (15  $\mu$ l) kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng NT proBNP được gắn với biotin và kháng thể đơn dòng đặc

hiệu kháng NT-proBNP gắn với phức hợp Ruthenium gắn kết với nhau tạo ra một phức hợp bắt cặp kháng thể - kháng nguyên – kháng thể.

- Thời kỳ ủ thứ 2: Thêm vi hạt phủ streptavidin vào, phức hợp miễn dịch trở nên gắn kết với pha rắn thông qua sự tương tác của biotin và streptavidin. Hỗn hợp phản ứng được chuyển tới buồng đo, ở đó các vi hạt đôi từ được bắt giữ lên bề mặt của điện cực. Thuốc thử và mẫu không gắn kết sẽ bị thải ra ngoài buồng đo bởi dung dịch Procel. Cho điện áp vào điện cực sẽ tạo nên sự phát quang hóa học và được đo bằng độ khuếch đại quang tử. Kết quả được xác định thông qua một đường chuẩn xét nghiệm trên máy được tạo nên bởi 2 xét nghiệm điểm chuẩn và thông tin đường chuẩn chính qua mã vạch của hộp thuốc thử.

#### ***1.4.1.3. Giá trị điểm cắt NT-proBNP huyết thanh bình thường và bệnh lý***

Điểm cắt NT-proBNP cần hiệu chỉnh theo tuổi được đồng thuận khuyến cáo để chẩn đoán xác định suy tim, không cần điều chỉnh theo BMI, bởi vì nồng độ này tăng theo tuổi có thể do thay đổi chuyển hóa peptide lợi niệu, thay đổi trong tim và giảm chức năng thận. Giá trị NT-proBNP 125 ng/L được xem là mốc đơn giản ở bệnh nhân có triệu chứng nghi ngờ suy tim, với giá trị tiên đoán âm tính rất tốt.

Mặc dù, FDA đã chứng nhận giá trị NT-proBNP 450 ng/L cho người  $\geq 75$  tuổi có thể hữu ích hơn 250-300 ng/L, nhưng vẫn còn nhiều điểm cắt liên quan đến tuổi vẫn còn cần phải chuẩn hóa cũng như chưa có giá trị NT-proBNP thống nhất trên đối tượng nguy cơ tim mạch cao. Khác với tuổi, giới cũng ảnh hưởng đến NT-proBNP, nữ có trị số cao hơn nam. Tuy nhiên khác biệt này không đáng kể nên có thể sử dụng cùng một điểm cắt cho cả nam và nữ [1], [28], [66].

#### **1.4.2. Điện tâm đồ (ECG)**

Phương pháp kinh điển sử dụng từ năm 1914 bởi Lewis đến nay vẫn còn có giá trị và được xem như là một chỉ định thường quy trên bệnh nhân có yếu tố nguy cơ tim mạch cao với nhiều tiêu chuẩn khác nhau như Sokolow-Lyons, Sokolow-Lyons hiệu chỉnh, Cornell, Cornell hiệu chỉnh, Norman, Norman hiệu chỉnh, Perugia... Ngoài ra, điện tâm đồ 24 giờ cũng được khuyến cáo để phát hiện sớm rối loạn nhịp tim, rung nhĩ là những nguyên nhân thường gặp của biến chứng tim mạch, đột quỵ trong THA. Những thay đổi bất thường của ST và T có liên quan tổn thương động mạch vành với độ nhạy 74%, độ đặc hiệu 44% [18].

**1.4.3. Siêu âm tim qua thành ngực:** đã và đang được xem là phương pháp phát hiện sớm bệnh cơ tim ĐTD thông qua sự thay đổi hình thái như PĐTT hay tăng khối cơ tim đồng thời còn đánh giá chức năng tâm trương, tâm thu [73], [85].

**1.4.3.1. Đánh giá hình thái thất trái qua siêu âm tim**

- **Siêu âm M-Mode:** Đo các chỉ số đường kính được thực hiện trên nhất cắt dọc cạnh ức ở khoảng giữa dây chằng hoặc chỗ bờ tự do van 2 lá. Trong một số trường hợp không thu được mặt cắt dọc cạnh ức đủ chất lượng thì cũng có thể đo trên nhất cắt ngang cạnh ức tại mức cơ nhú. Đo các thông số như sau: đường kính thất trái cuối tâm trương (LVDD), được đo ở khởi đầu của phức bộ QRS, từ bờ dưới vách liên thất tới bờ trên của thành sau thất trái (39 – 56 mm). Đường kính thất trái cuối tâm thu (LVDs), được đo từ đỉnh vận động ra sau của vách liên thất tới bờ trên thành sau thất trái (22 – 43 mm).

Chiều dày vách liên thất cuối tâm trương (IVSd), được đo ở khởi đầu của phức bộ QRS từ bờ trên vách liên thất tới bờ dưới của vách (6 – 11 mm). Chiều dày vách liên thất cuối tâm thu (IVSs), đo chiều dày cực đại (9 – 15 mm). Chiều dày thành sau thất trái cuối tâm trương (LVPWd), đo ở khởi đầu của phức bộ QRS từ bờ trên thành sau tới lớp thượng tâm mạc thành sau (8 – 12 mm). Chiều dày thành sau thất trái cuối tâm thu (LVPWs), đo chiều dày cực đại (13-20mm) [29], [73], [85].

+ Khối cơ thất trái - LVM (Theo Hội Siêu âm tim Hoa Kỳ - ASE):

$$\text{LVM (g)} = 0,8 \{1,04 (\text{LVDD} + \text{IVSd} + \text{PWLVD})^3 - \text{LVDD}^3\} + 0,6$$

+ Thể tích thất tính theo công thức Teichholz

- Thể tích thất trái cuối tâm trương -  $Vd = 7 \times \text{LVDD}^3 / 2,4 \times \text{LVDD}$

- Thể tích thất trái cuối tâm thu –  $VS = 7 \times \text{LVD s}^3 / 2,4 \times \text{LVDs}$

+ Chỉ số khối cơ thất trái - LVMI: theo công thức sẵn trên máy siêu âm tim.

- Diện tích da cơ thể - BSA (m<sup>2</sup>): (W) 0,425 x (H) 0,725 x 71.84 x 10<sup>-4</sup>

- Với cân nặng - W (Kg), chiều cao - H (cm)

- $\text{LVMI (g/ m}^2\text{)} = \text{LVM (g)} / \text{BSA (m}^2\text{)}$

+ Bề dày tương đối thành thất trái – RWT : = (LVPWd + IVSd)/ LVDD

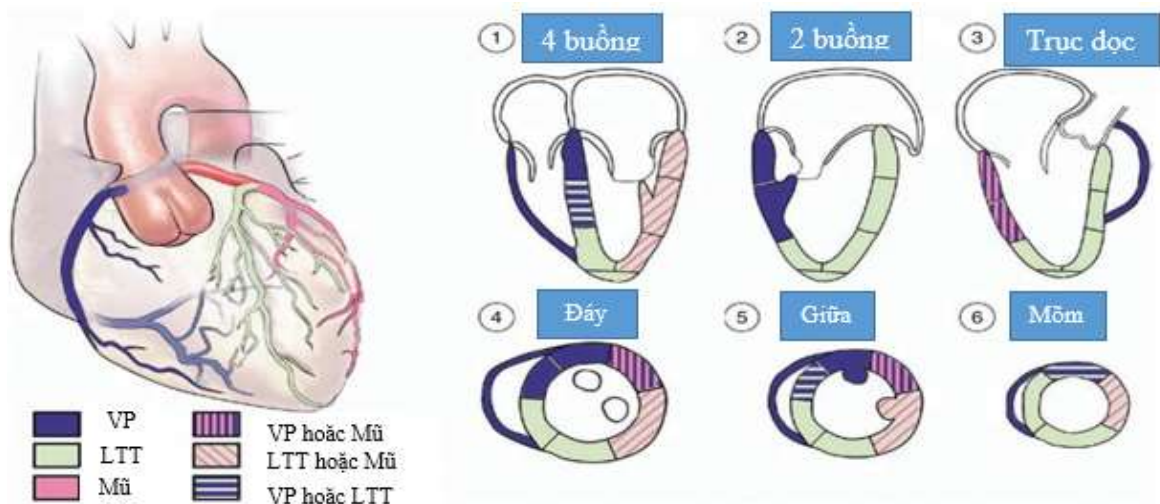


**Bảng 1.3. Giá trị các chỉ số khối cơ thất trái theo Hội siêu âm Hoa Kỳ [73]**

Đo M-mode	Nữ				Nam			
	Bình thường	Tăng nhẹ	Tăng vừa	Tăng nặng	Bình thường	Tăng nhẹ	Tăng vừa	Tăng nặng
LVMI	43- 95	96 - 108	109-121	≥122	49-115	116 -131	132- 148	≥149
RWT	0,22-0,42	0,4-0,47	0,4-0,52	≥0,53	0,24-0,42	0,43-0,46	0,47-0,51	≥0,52
IVS	0,6- 0,9	1,0 - 1,2	1,3-1,5	≥ 1,6	0,6- 1.0	1,1-1,3	1,4- 1,6	≥1,7
LVPW	0,6- 0,9	1,0 - 1,2	1,3-1,5	≥ 1,6	0,6-1.0	1,1-1,3	1,4- 1,6	≥1,7
<b>Đo 2D</b>								
LVMI	44- 48	89 - 100	101-112	≥ 113	50-102	103 - 116	117- 130	≥131

#### 1.4.3.2. Đánh giá bất thường vận động thành thất trái

Siêu âm M-mode cũng như 2D qua nhiều mặt cắt cho thấy hình ảnh bất thường vận động thành tim chia làm 3 nhóm giảm vận động, mất vận động và loạn động. Khi tình trạng thiếu máu cục bộ ảnh hưởng > 30% chiều dày cơ tim sẽ có biểu hiện bất thường vận động trên siêu âm tim. Cấu trúc cơ tim mỏng hay sáng hơn bình thường do sẹo nhồi máu cơ tim. Nếu vùng tổn thương ở thành trước, trước vách là tắc động mạch liên thất trước; tổn thương thành dưới và vách dưới là tắc động mạch vành phải; thành dưới và dưới bên là tắc động mạch mũ. Quan sát qua tất cả các mặt cắt và phát hiện các vùng vận động bất thường của thành thất trái qua siêu âm [29].



**Hình 1.1. Phân vùng cơ tim tương ứng với vị trí các động mạch vành. Phân bố mạch vành thay đổi tùy theo bệnh nhân. VP: động mạch vành phải; LTT: Động mạch liên thất trước; Mũ: Động mạch mũ [73].**

Hiện tượng thiếu máu là dấu chỉ điểm của nguy cơ bệnh tật trên bệnh nhân ĐTD, góp phần vào nhóm bệnh lý tim mạch vốn là nguyên nhân hàng đầu gây tổn thương 70% trên ĐTD. Chẩn đoán bệnh mạch vành trên bệnh nhân ĐTD có rất nhiều phương pháp bao gồm: đánh giá, phân tầng nguy cơ tim mạch, các phương pháp thăm dò điện tâm đồ gắng sức, siêu âm tim gắng sức cho đến các phương pháp cộng hưởng từ hay chụp động mạch vành đều rút ra kết luận việc phát hiện và can thiệp sớm bệnh mạch vành trên đối tượng ĐTD có lợi ích rất lớn bởi vì đây là nguyên nhân chủ yếu gây tử vong trên nhóm đối tượng này [31].

Siêu âm tim đánh giá vận động các vùng cơ tim, phát hiện các biến chứng của nhồi máu cơ tim, ảnh hưởng chức năng tim do tổn thương động mạch vành cũng như góp phần chẩn đoán thiếu máu cục bộ cơ tim mãn tính [29], [73].

Cách tính điểm chỉ số vận động thành tim (Khuyến cáo hội siêu âm tim Hoa Kỳ ASE 2005) như sau: co bóp bình thường hoặc cường độ 1 điểm, giảm co bóp 2 điểm, không co bóp 3 điểm, loạn động (co bóp ngược chiều tâm thu) 4 điểm, phình thành tim (biến dạng tâm trương) 5 điểm. Cộng điểm lại và chia cho tổng số vùng đánh giá. Bình thường chỉ số vận động thành bằng 1 điểm [73].

Siêu âm tim phát hiện và đánh giá rối loạn vận động vùng thành tim ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim có so sánh với chụp buồng tim tùy thuộc từng vùng khác nhau dao động từ 100%, 91,5%, 80,6% tùy theo các mức độ. Ngoài ra, siêu âm tim còn có khả năng chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp với độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 85,7% [18].

#### ***1.4.3.3. Đánh giá chức năng tâm trương thất trái***

- **Đánh giá dựa vào phổ Doppler van 2 lá:** Rối loạn chức năng tâm trương thất trái tiến triển theo nhiều giai đoạn. Đầu tiên là giảm độ giãn nở tâm thất, giảm vận tốc đổ đầy máu đầu tâm trương. Áp lực làm đầy máu tâm trương thất trái tăng nhẹ khi nghỉ, khi gắng sức áp lực này có thể tăng thêm do thời gian đổ đầy máu tâm trương ngắn lại. Khi bệnh tiến triển làm áp lực nhĩ trái tăng lên sẽ tăng lực đẩy qua van 2 lá, kết quả sẽ tăng dần vận tốc sóng E. Sức chứa buồng thất giảm, thời gian giảm tốc ngắn lại do đó xuất hiện dạng giả bình thường. Cho tới khi bệnh tiến triển nặng hơn thì áp lực nhĩ trái càng tăng cao, sức chứa thất trái bị giới hạn sẽ làm người bệnh có triệu chứng cơ năng nặng hơn và giảm khả năng đáp ứng với gắng sức [29], [104].

+ Tỷ lệ E/A: bình thường  $E/A > 1$ . Với VE (m/s) là vận tốc tối đa của dòng đổ đầy thất nhanh, đo tại đỉnh sóng E và VA (m/s) là vận tốc tối đa của dòng nhĩ thu: đo ở đỉnh sóng A. Tỷ lệ này bị ảnh hưởng bởi tuổi vì tuổi già thì biên độ E giảm có thể làm đảo ngược E/A. Đặc biệt ở người già khi  $> 60$  tuổi thường có  $E/A < 1$  và  $DT > 200$  ms, nếu không có dày thất trái chỉ nên coi đó là bình thường theo tuổi. Nhịp tim nhanh làm sóng E và A chập vào nhau, tỷ lệ E/A sẽ giảm khi tần số tim tăng lên. Tiền gánh giảm làm biên độ sóng E giảm theo và kéo dài thời gian giảm tốc, và ngược lại. Theo ASE - 2005 bình thường  $0,75 < E/A < 1,5$  và không đảo ngược tỷ lệ E/A khi làm nghiệm pháp Valsava [73], [85].

+ Thao tác Valsalva: sẽ làm thay đổi tiền gánh và là biện pháp đơn giản nhất để làm giảm sự đầy máu của nhĩ trái (làm giảm áp lực nhĩ trái). Biên độ sóng E khi đó sẽ giảm 20 % trong khi sóng A giảm ít hơn. Ở người có mẫu giả bình thường trên phổ Doppler dòng chảy qua van 2 lá ( $E/A > 1$ ) nghiệm pháp này sẽ làm rõ sự suy giảm chức năng giãn của thất trái, kết quả là trở lại dạng E/A.

+ Sử dụng thời khoảng trong chu chuyển tim: để khảo sát khả năng thư giãn đo  $DT_E$  (ms) là thời gian giảm tốc sóng E – đo từ đỉnh đến chân sóng E, lệ thuộc bởi áp lực nhĩ, thất trái, diện tích van, chất lượng của sự giãn thất trái. Giãn thất chậm lại làm cho kéo dài thời gian giảm tốc. Ngoài ra, đo IVRT (ms) là thời gian thư giãn đồng thể tích (thời gian từ lúc đóng van ĐMC đến lúc mở van 2 lá): sử dụng mặt cắt 5 buồng ở mỏm, đo từ điểm tận cùng của phổ van ĐMC đến điểm bắt đầu chân sóng E của phổ van 2 lá. Thời gian này kéo dài khi rối loạn chức năng tâm trương thất trái kiểu giảm khả năng thư giãn, THA, giảm thể tích máu nặng và chịu ảnh hưởng bởi tần số tim, rối loạn dẫn truyền, rung nhĩ, lệ thuộc vào gánh [29], [85].

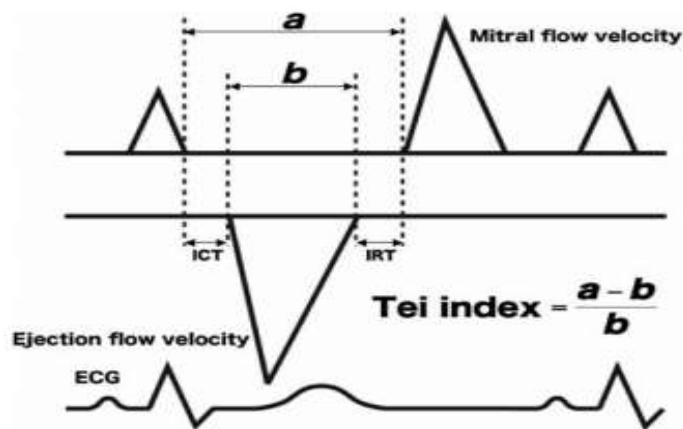
+ Doppler dòng chảy tĩnh mạch phổi: Thành phần dòng chảy qua tĩnh mạch phổi gồm vận tốc tâm thu (S1, S2), vận tốc tâm trương D, dòng chảy nhĩ dội AR. Phân tích dòng chảy qua tĩnh mạch phổi sẽ hoàn chỉnh thêm dữ kiện thu được khi phân tích dòng chảy qua van 2 lá nhất là khi E và A chồng lên nhau [85].

- **Đánh giá chức năng thất trái bằng chỉ số Tei:** là một chỉ số khá nhạy cảm với rối loạn chức năng tim mạch tổng thể đặc biệt ở những bệnh nhân suy tim mức độ vừa và nhẹ [104].

Theo công thức tính chỉ số Tei = (IVCT + IVRT) / ET, trong đó

- IVCT (ms) là thời gian co đồng thể tích thất trái: tại vị trí mặt cắt 5 buồng từ mỏm đo IVRT, di chuyển con trỏ để đo từ điểm kết thúc phổ dương Doppler van 2 lá đến điểm bắt đầu của phổ âm tổng máu thất trái.

- IVRT (cm) là thời gian thư giãn đồng thể tích: từ kết thúc phổ van ĐMC đến điểm bắt đầu chân sóng E của phổ van 2 lá (đã đo khi đánh giá chức năng tâm trương).



**Sơ đồ 1.5. Phương pháp đo chỉ số Tei [104]**

ET (ms) là thời gian tổng máu thất trái, từ cửa sổ Doppler ở vị trí đường ra thất trái, di chuyển con trỏ đo khoảng cách từ điểm bắt đầu đến điểm kết thúc của phổ âm tổng máu thất trái (hay chính là phổ dòng chảy qua van chủ) [36], [42], [104]. Giá trị tham khảo bình thường:  $0,38 \pm 0,04$  [104].

#### **1.4.4. Siêu âm tim qua thực quản (TEE: Transeophageal echo)**

Phương pháp siêu âm tim qua thực quản giúp đánh giá chính xác mức độ vận động của từng vùng cơ tim. Mỗi vùng sẽ tương ứng với các động mạch vành phụ trách tưới máu. Tuy nhiên, đây là phương pháp xâm lấn nên cần tôn trọng những chống chỉ định và lưu ý một số tai biến có thể xảy ra như tai biến do gây mê, do thuốc an thần, do phản xạ và những sang chấn khi đặt đầu dò và những rối loạn nhịp có thể xảy ra [29]. Tuy nhiên, vẫn chưa tìm thấy tài liệu ghi nhận về độ nhạy, độ đặc hiệu của phương pháp này trong phát hiện bệnh tim thiếu máu cục bộ.

#### **1.4.6. Chụp cắt lớp điện toán đa lát cắt (MSCT hay MDCT)**

Phương pháp MSCT 64 lát cắt với khả năng tái tạo hình ảnh trong không gian ba chiều cho hình ảnh hoàn chỉnh về hệ thống ĐMV, phát hiện tình trạng vôi hóa và hẹp ĐMV hay giúp khảo sát cầu nối, khảo sát Stent sau can thiệp và các bất thường trong hệ thống mạch máu toàn cơ thể. Phương pháp này an toàn, không xâm lấn, thời gian chụp nhanh, độ bao phủ rộng và hình ảnh rõ nét. Độ nhạy của MSCT 64 lát cắt là 95-99% và độ đặc hiệu 64%-83% [83].

**1.4.7. Chụp cộng hưởng từ (MRI)** đo khối lượng cơ thất trái theo phương pháp cộng hưởng từ hạt nhân MRI có tương quan chặt chẽ với khối lượng cơ thất trái khi mô tả với  $R=0,95$  đến  $0,995$ . Tuy nhiên có những giới hạn như thời gian chụp lâu, giá thành khá cao nên chưa được ứng dụng phổ biến nhiều như siêu âm tim. Độ nhạy của phương pháp là 88% và độ đặc hiệu đạt 72%, giá trị dự đoán dương tính 71%, dự đoán âm tính BMV là 88% [31], [83].

**1.4.8. Xạ hình tưới máu cơ tim (SPECT, PET):** theo khuyến cáo của AHA, ứng dụng phương pháp chụp SPECT được nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân ĐTD. So sánh với người không ĐTD, bệnh nhân ĐTD với xạ hình âm tính sẽ có nguy cơ bị biến cố tim mạch cao hơn người không ĐTD. Phương pháp chụp xạ hình SPECT có độ nhạy 97,5%, độ đặc hiệu 73,3% trong chẩn đoán bệnh ĐMV. Phương pháp gated SPECT MPI gắng sức thể lực có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn so với điện tim gắng sức trong chẩn đoán bệnh ĐMV [18], [31], [83].

**1.4.9. Thử nghiệm gắng sức:** điện tâm đồ gắng sức có giá trị tiên đoán âm tính ở người không có triệu chứng với độ nhạy 86%, độ đặc hiệu 72%, độ chính xác 81% [18]. Khi điện tâm đồ gắng sức dương tính hay không rõ ràng, thì một phương tiện chẩn đoán hình ảnh nhạy hơn và đáng tin cậy hơn nên được sử dụng như chụp MRI tim gắng sức, ghi hình tưới máu hoặc siêu âm tim gắng sức với độ nhạy của siêu âm Dobutamin chẩn đoán bệnh tim thiếu máu cục bộ có so sánh với chụp ĐMV là 83,3%, độ đặc hiệu 94,1%, độ chính xác 90%, giá trị dự báo dương tính là 91%, giá trị dự báo âm tính là 89% [18]. Các phương pháp thử nghiệm gắng sức này giúp phát

hiện vùng vận động bất thường chuyên biệt hơn chụp ĐMV vì chụp ĐMV chỉ khảo sát hẹp ĐMV ở thượng bì cơ tim [29], [31], [82].

**1.4.10. Chụp động mạch vành qua da và đo phân suất dự trữ vành:** là phương pháp xâm lấn đòi hỏi trang thiết bị và kỹ thuật cao. Những biến chứng có thể xảy ra trong và sau khi chụp như nhồi máu cơ tim, sốc, tắc mạch ngoại vi, rung thất, block tim hoàn toàn hoặc vô tâm thu. Chụp ĐMV qua da được xem là tiêu chuẩn vàng cho chẩn đoán bệnh ĐMV cho phép đánh giá sự lưu thông của hệ thống mạch vành từ thân chung xuống đến các mạch nhỏ khoảng 0,3mm [18]. Tuy nhiên cũng còn một số nhược điểm không xem được bề mặt nội mô, tính chất măng bám, thành mạch hay dòng chảy sinh lý ĐMV [83]. Chụp động mạch vành có đo phân suất dự trữ vành (FFR: Fraction Flow Reserve) khi cần thiết được ESC 2013 đề nghị với mức độ chứng cứ IC [83], để đánh giá các tổn thương ĐMV khi có sự không tương xứng trong tổn thương trực nghiệm gắng sức và chụp ĐMV qua da. Khi  $FFR > 0,8$  điều trị nội khoa,  $\leq 0,8$ : đặt Stent. [29], [83].

#### **1.4.11. Siêu âm trong lòng mạch (IVUS)**

IVUS là phương tiện giúp khảo sát động mạch vành từ trong ra ngoài với phương pháp biến tín hiệu sóng siêu âm thu được ở đầu dò chuyển thành tín hiệu điện về bộ xử lý ở trung tâm giúp khảo sát kích thước, số lượng, tính chất của mảng xơ vữa và mức độ hẹp lòng mạch ở bất kỳ vị trí nào trong động mạch vành thượng tâm mạc. Phương pháp này đặc biệt chính xác và hữu dụng ở trường hợp khi phương pháp chụp ĐMV bị giới hạn ở những đoạn ĐMV phân nhiều nhánh cho hình ảnh chồng lên nhau. Mặc dù vậy, IVUS còn một vài điểm bất lợi của phương pháp này là giá thành, thời gian chuẩn bị, phương tiện, dụng cụ và kỹ thuật viên cũng giống như phương pháp can thiệp chụp ĐMV qua da [29], [83]. Tuy nhiên, cũng chưa ghi nhận về độ nhạy và độ đặc hiệu của IVUS trong chẩn đoán bệnh tim thiếu máu cục bộ

### **1.5. ĐIỀU TRỊ VÀ KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ THEO ESC-EASD**

#### **1.5.1. Điều trị không dùng thuốc**

Chế độ điều trị không dùng thuốc là bao gồm việc thay đổi lối sống tích cực thông qua chế độ dinh dưỡng và luyện tập thể lực [23], [98].

### **1.5.1.1. Luyện tập thể lực**

- Thận trọng kiểm tra các biến chứng tim mạch, thần kinh, biến dạng chân, tăng huyết áp chưa được kiểm soát hay các biến chứng tăng glucose máu.

- Phương pháp luyện tập thông dụng và dễ áp dụng nhất là đi bộ với tổng thời gian 150 phút mỗi tuần. Có thể trung bình mỗi ngày đi bộ từ 30 phút trở lên với khoảng 5 ngày trong tuần, có thể nghỉ 2 ngày nhưng không nên là 2 ngày liên tiếp [23], [97], [98].

### **1.5.1.2. Dinh dưỡng**

- Áp dụng tùy thuộc vào thói quen, điều kiện kinh tế của từng bệnh nhân [23], [97], [98]. Khuyến khích giảm cân tối thiểu khoảng 7% so với cân nặng ban đầu đối với các bệnh nhân thừa cân, béo phì.

- Nên dùng các loại carbohydrate hấp thu chậm, có nhiều chất xơ hay có chỉ số tăng glucose máu thấp với lượng 130 gram mỗi ngày, khoảng 45-60% tổng số năng lượng. Đạm khoảng 1gram/kg cân nặng/mỗi ngày chiếm 10-20% tổng năng lượng đối với bệnh nhân không suy thận. Nên có 2-3 bữa ăn cá/tuần. Chú ý sử dụng các loại acid béo thực vật như dầu đậu nành, đậu phộng, dầu oliu, dầu mè, mỡ cá. Khuyến khích chế độ ăn nhiều rau cải, các loại đậu, trái cây và ngũ cốc nguyên hạt.

- Hạn chế muối và tất cả các thức ăn có vị quá mặn. Rượu, cà phê có thể sử dụng trong giới hạn cho phép. Ví dụ có thể sử dụng 1 lon bia (330 ml/ngày) hay 150-200ml rượu vang. Cà phê có thể sử dụng > 4 tách/ngày. Ngưng hút thuốc lá.

## **1.5.2. Chế độ điều trị thuốc**

### **1.5.2.1. Kiểm soát huyết áp**

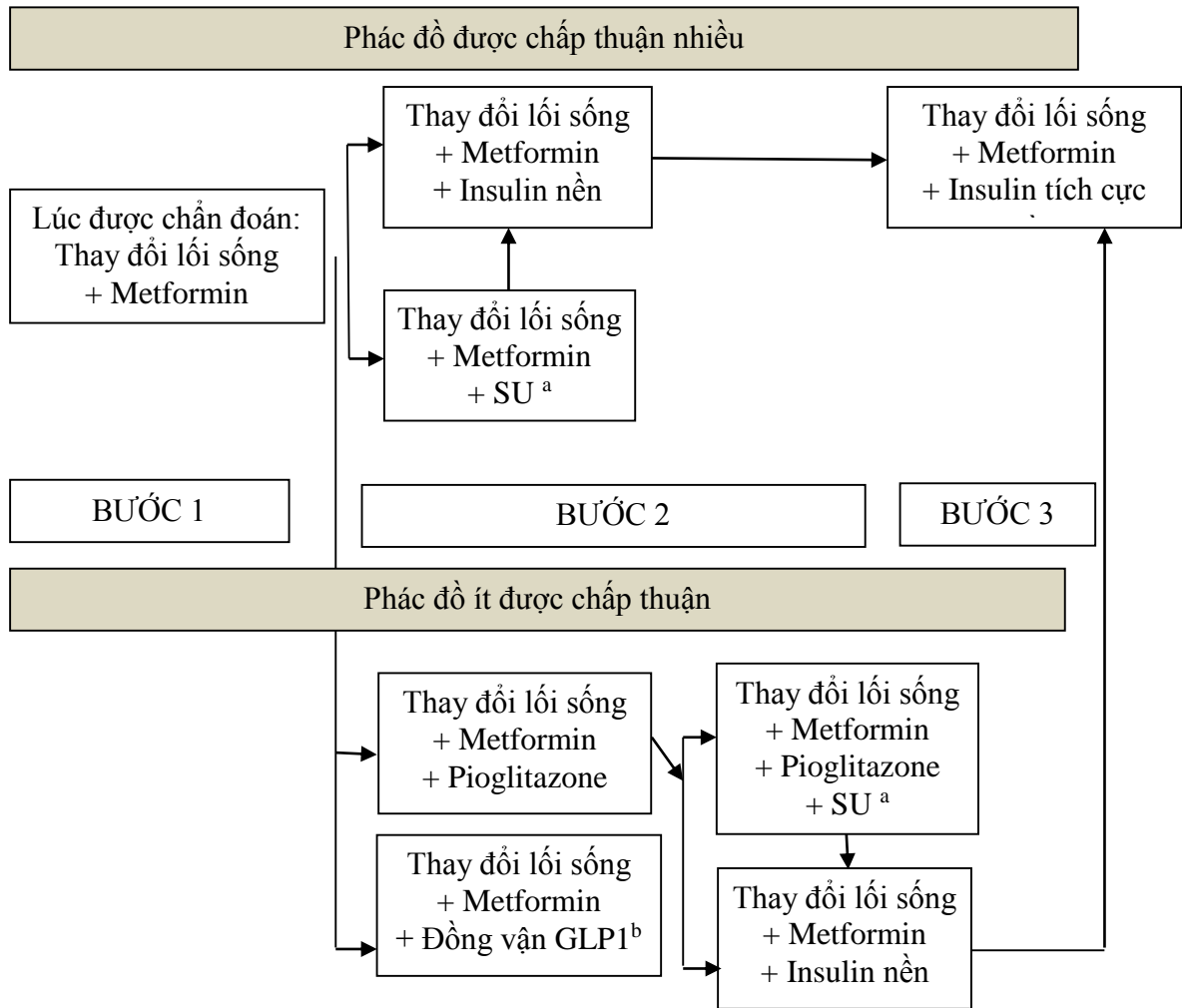
- Bao gồm chế độ điều trị không dùng thuốc tương tự điều trị ĐTD đã đề cập ở trên.

- Thuốc điều trị hạ áp được chọn lựa đầu tay bao gồm ức chế men chuyển hay ức chế thụ thể angiotensin. Các thuốc lựa chọn tiếp theo là nhóm ức chế kênh Calci, lợi tiểu và có thể cân nhắc sử dụng ức chế beta.

- Thông thường cần phối hợp từ hai nhóm thuốc để đạt được mục tiêu. Trong đó, cần lưu ý nên sử dụng 1 nhóm thuốc hạ áp vào thời điểm trước khi đi ngủ.

- Cần theo dõi chức năng thận, nồng độ kali máu trong quá trình điều trị [96].

### 1.5.2.2. Kiểm soát glucose máu



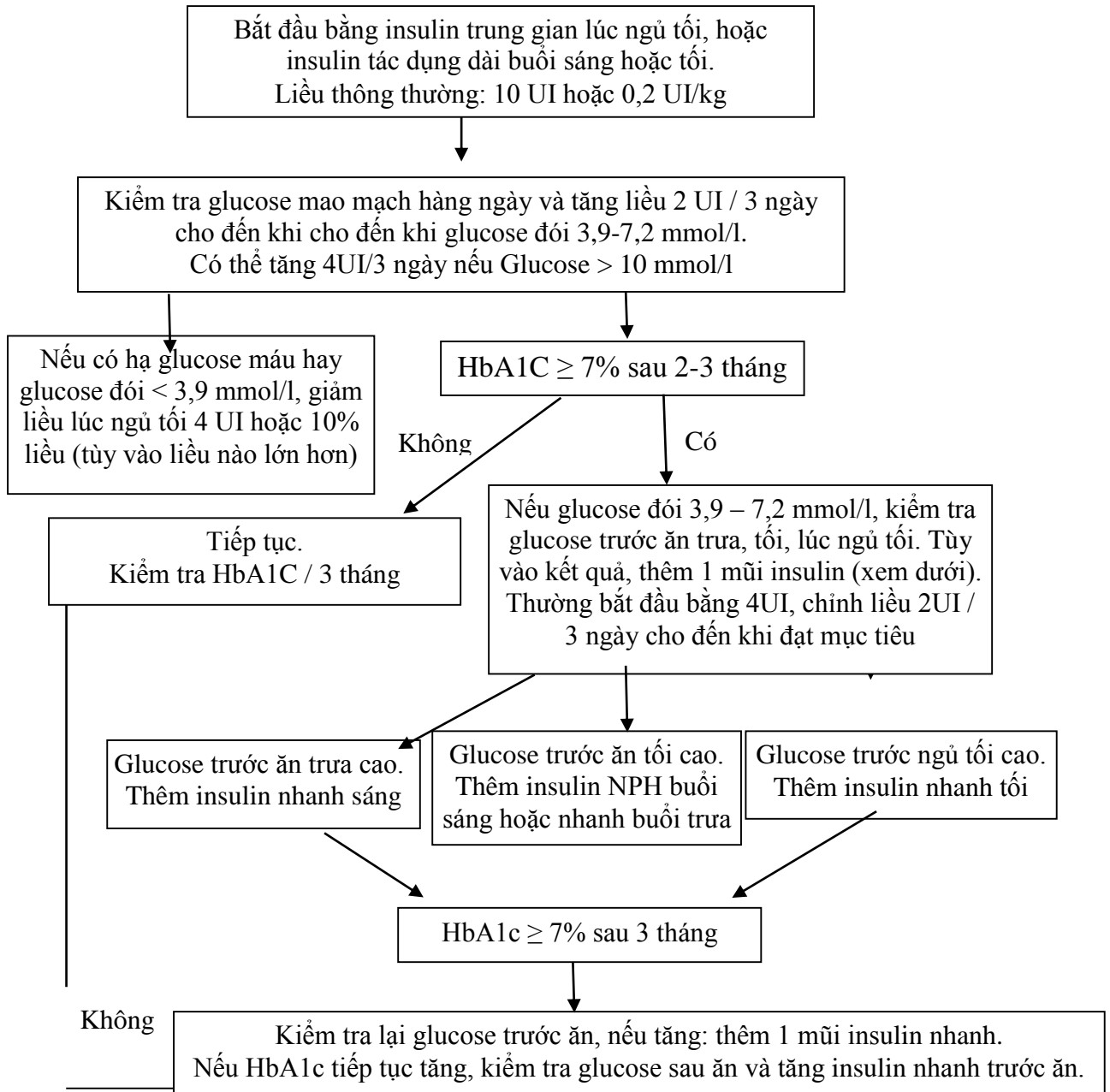
#### Sơ đồ 1.6. Phác đồ điều trị theo đồng thuận của ADA và EASD [32]

- Kiểm soát glucose máu vốn được xem như là nền tảng của phòng ngừa các biến chứng trên bệnh nhân ĐTĐ. Ngay từ khi mới được chẩn đoán, kết hợp thay đổi lối sống và metformin. Nếu không kiểm soát được glucose máu, chuyển sang bước tiếp theo là phối hợp thêm Insulin nền hay Sulfonylurea. Sau thời gian 3 tháng, tình trạng vẫn không kiểm soát được glucose máu, HbA1C vẫn chưa đạt được mục tiêu, chuyển sang bước 3 là kết hợp thay đổi lối sống, metformin và insulin tích cực.

- Insulin nền thường được dùng là insulin Glargin (Lantus), liều khởi đầu là 0,1-0,2 đơn vị/kg cân nặng.



- Chế độ sử dụng insulin tích cực thường được sử dụng là insulin 2 pha hỗn hợp nhanh và chậm, tiêm 2 lần mỗi ngày. Liều 0,25-0,50 đơn vị/kg cân nặng/ngày. Theo dõi glucose máu mỗi ngày để điều chỉnh liều cho thích hợp [23], [97], [98].



**Sơ đồ 1.7. Cách phối hợp và chỉnh liều insulin [32], [97]**

**1.5.2.3. Kiểm soát lipid máu**

- Liệu pháp statin kết hợp thay đổi lối sống cần được chỉ định trên bệnh nhân ĐTD 2 có nguy cơ tim mạch rất cao như tiền sử bệnh tim mạch, có lớn hơn 1 YTNC tim mạch, tổn thương cơ quan đích.

- Trên đối tượng ĐTD tít 2 có THA, liệu pháp statin được sử dụng thường qui, nếu không có chống chỉ định suy gan, suy thận [23], [97], [98].

- Tái khám, điều chỉnh sao cho đạt được mục tiêu theo khuyến cáo ESC-EASD.

## **1.6. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU VỀ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ VÀ BIẾN CHỨNG TIM MẠCH TRÊN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG CÓ TĂNG HUYẾT ÁP**

### **1.6.1. Tình hình nghiên cứu ngoài nước**

Galderisi Maurizio đã tổng kết rằng nghiên cứu của Ghamen-Wisam và cộng sự (2002), ghi nhận 115 bệnh nhân ĐTD có THA thì có 79/115 (68,7%) bệnh nhân PĐTT với tuổi trung bình 64,6. Liu và cs (2001) ghi nhận RLCNTTrg thể chậm thu giãn chiếm tỷ lệ cao ở bệnh nhân ĐTD có THA và nhất là tình trạng đường huyết kiểm soát kém [58].

Grossman và cộng sự nhận thấy dấu hiệu tăng độ dày vách liên thất và thành sau thất trái ở bệnh nhân ĐTD có THA nhiều hơn ở nhóm THA không có ĐTD. Tỷ lệ PĐTT là 72% ở những bệnh nhân THA và ĐTD trong khi chỉ có 32% ở bệnh nhân THA không có ĐTD với cùng mức độ THA [63].

Nghiên cứu RICARHD được thực hiện trên 2.339 bệnh nhân ĐTD có THA tuổi trung bình là 68,9 năm, BMI  $29,9 \pm 7,8$  kg/m<sup>2</sup>, 42,9% có BMI  $\geq 30$ , 11,6% hút thuốc lá. Kết quả điện tâm đồ có PĐTT chiếm tỷ lệ khoảng 23 %, 45,1% có eGFR < 60 ml/ph/1,73 m<sup>2</sup>, 58,7% bệnh nhân có UACR bệnh lý trong đó 22,2% nữ và 23,7% nam. Sự xuất hiện dấu hiệu PĐTT và tổn thương thận ở ĐTD có THA sẽ làm gia tăng khả năng mắc bệnh tim mạch lên gấp 3 lần, cao gấp 2,2 lần khi có PĐTT và tăng gấp 1,41 lần khi có tổn thương thận [41].

Dawson và cộng sự trên 371 bệnh nhân ĐTD tít 2 có 53,3% đến 66,3 % có THA, tỷ lệ PĐTT qua siêu âm tim sử dụng chỉ số LVH là 71%, so với 43% khi sử dụng LVMI, với nguy cơ biến cố tim mạch lần lượt với RR là 4,06 và 2,76. Các yếu tố góp phần vào mô hình hồi qui giải thích 18,4% chỉ số LVMI, YTNC độc lập liên quan LVMI là BMI, tuổi, giới, chủ yếu là PĐTT lệch tâm. Ngoài ra, PĐTT là YTNC hàng đầu của tử vong với RR= 2,4 cao hơn so với RLCNTTrg là RR= 2,0 nguy cơ bệnh lý mạch vành RR= 1,6 [49].

Nghiên cứu LIFE đánh giá bệnh nhân THA mắc bệnh ĐTĐ có tổn thương cơ quan đích được xếp vào loại nguy cơ rất cao với ước tính nguy cơ tim mạch 10 năm lên đến > 30%, tỷ lệ tử vong sau 4,8 năm theo dõi là 14% ở nhóm ĐTĐ có THA và có PĐTT trên điện tâm đồ. Có 20,3% đối tượng THA kèm ĐTĐ xảy ra biến chứng tim mạch bao gồm nhồi máu cơ tim, tử vong do tim mạch hay đột quy. Nhóm THA kèm ĐTĐ có microalbumin niệu > 16,9 mg/mmol (tương đương với 150 mg/g) có tỷ lệ tử vong sau 4,8 năm theo dõi xấp xỉ 20% và biến chứng tim mạch là 26,4%. Ngoài ra, trên 103 đối tượng THA kèm ĐTĐ ghi nhận chỉ số LVMI giảm từ 11,4 g/m<sup>2</sup> đến 18,4 g/m<sup>2</sup> sau thời gian theo dõi 5 năm [51].

Nghiên cứu IDNT tiến hành trên 1.715 bệnh nhân THA, ĐTĐ tít 2 và protein niệu cũng rút ra kết luận UACR là một YTNC độc lập đối với biến cố tim mạch với RR= 1,29 (95% KTC: 1,13- 1,48). Thật vậy, đã có khá nhiều nghiên cứu can thiệp tích cực đa yếu tố với qui mô lớn như AVANCE, ACCORD, VADT, UKPDS.... Tương tự, Ina Maria Ruckert và cộng sự (DIAB-CORE) trên 1.048 bệnh nhân ĐTĐ tít 2 có THA có tuổi trung bình là 63,1 ± 7,2, có 22,9% đạt mục tiêu HA < 140/90 mmHg và 22,5% đạt tỷ lệ TC/HDL.C < 5. Yếu tố ảnh hưởng kiểm soát THA là tuổi (OR= 2,01), BMI (OR= 1,89), ảnh hưởng đến kiểm soát lipid là giới (OR= 1,82). Hút thuốc lá, ít vận động, trình độ học vấn và thu nhập là các yếu tố góp phần vào tình trạng kiểm soát không đạt THA và lipid máu [96].

Gomez-Marcos và cộng sự (LOD-DIABETES) trên 68 bệnh nhân ĐTĐ tuổi trung bình 59,9 và 44 bệnh nhân HCCH có tuổi trung bình 55,2, được theo dõi và can thiệp trong 12 tháng. Sau 1 năm, nhóm ĐTĐ tít 2, giảm 0,39 BMI, giảm HATTrg, nhưng tăng fibrinogen 30,23 mg/dl, tăng 6 bệnh nhân có chỉ số ABI bệnh lý, tỷ lệ PĐTT không khác biệt sau 12 tháng [60]. Tương tự, theo dõi sau nghiên cứu Steno-2, trên 80 bệnh nhân ĐTĐ tít 2 được can thiệp đa yếu tố trong 13,3 năm và theo dõi tiếp 5,5 năm, kết quả thu được, các yếu tố liên quan thói quen sinh hoạt là hoạt động thể lực, hút thuốc lá, chỉ số BMI và vòng bụng, chỉ có thay đổi về thói quen về lượng carbohydrate và mỡ trong chế độ ăn. Nghiên cứu kết luận hiệu quả tích cực của kiểm soát huyết áp trong giảm nguy cơ xảy ra biến cố tim mạch chung

sẽ có được trong khoảng thời gian ngắn vài tháng, nhưng với lipid máu phải sau 1 đến 2 năm, còn đường máu thậm chí còn phải lâu hơn nữa.

Ichikawa và cộng sự trên 148 ĐTĐ tít 2 có LVMI lần lượt của 71 ĐTĐ tít 2 có THA là  $83 \pm 22$  g/m<sup>2</sup>, của 77 ĐTĐ tít 2 không THA là  $79 \pm 18$  g/m<sup>2</sup>. Ngoài ra, 56% ĐTĐ tít 2 có RLCNTTrg thất trái. YTNC độc lập và có mối liên quan với LVMI trên ĐTĐ tít 2 bao gồm HATT, vòng eo/vòng hông, LDL.C và chỉ số mỡ vùng bụng (tỷ số mô mỡ nội tạng/mô mỡ dưới da) đánh giá qua chụp cắt lớp vi tính. Tuổi cùng với chỉ số mô mỡ nội tạng, log TG và log HOMA-R là YTNC độc lập của RLCNTTrg, nhưng glucose đói và HbA1C lại không có liên quan [67].

Masson S và cộng sự trong nghiên cứu DYDA trên 960 bệnh nhân ĐTĐ tít 2 có 58,9% kèm THA, các dấu chỉ điểm sinh học NT-proBNP, Hs-CRP, UACR, eGFR trong giới hạn bình thường chiếm khoảng 50% và tăng cao ở nhóm có tăng khối cơ thất trái và tiền sử THA, với  $p < 0,05$ . Kết hợp RLCNTTrg và tâm thu có liên quan với nồng độ của tất cả các yếu tố này, nhưng chỉ có UACR và HbA1C khác nhau có ý nghĩa thống kê. Sau 24 tháng theo dõi, có 83 trong số 173 bệnh nhân có rối loạn chức năng thất trái mới xuất hiện và không có dấu chỉ điểm sinh học nào tiên đoán cho rối loạn chức năng mới xảy ra này, chỉ có HbA1C có giá trị tiên đoán độc lập cho biến cố tử vong hay nhập viện chung do tất cả các nguyên nhân (OR= 1,30, 95% KTC: 1,05-1,62;  $p = 0,02$ ). Không tìm thấy mối liên quan giữa các biến số siêu âm tim với các dấu chỉ điểm sinh học trong nhóm ĐTĐ tít 2 chưa có biến chứng tim mạch biểu hiện trên lâm sàng và thay đổi chức năng ở mức độ nhẹ. Trên nhóm này, chỉ có HbA1C có giá trị tiên đoán độc lập các biến cố xảy ra trong 2 năm theo dõi [80]. Ravassa S và cộng sự ( $n = 83$  ĐTĐ tít 2 có 68,82% THA), không ghi nhận được có mối liên quan giữa nồng độ NT-proBNP với các thông số đo lường chức năng tâm trương thất trái [92].

### **1.6.2. Tình hình nghiên cứu trong nước**

Lê Văn Bôn và cộng sự (2009;  $n = 259$  ĐTĐ tít 2) có tuổi trung bình là  $62 \pm 11$ , TGPHĐTĐ  $4,9 \pm 4,1$  năm, 73% nữ, kiểm soát đạt mục tiêu glucose đói  $< 7$  mmol/L là 16%, HbA1C  $\leq 7\%$  là 23%, đạt mục tiêu huyết áp  $< 140/90$  mmHg

là 69%. Trên ĐTĐ tít 2 khi có THA, nguy cơ mắc biến chứng mạch máu lớn (mạch vành, mạch máu não) với  $OR = 2,9$ , và eGFR có ảnh hưởng đến nguy cơ biến chứng mạch máu nhỏ (biến chứng thận, biến chứng thần kinh ngoại biên) với  $OR = 3,2$  (95% KTC: 1,7-6,3,  $p < 0,05$ ) [3]. Nguyễn Ngọc Chất (2009) trên 218 bệnh nhân ĐTĐ tít 2 kiểm soát kém các mục tiêu sau: glucose đói 83,9%, HbA1C 70,2%, huyết áp 32,1%, sau 6 tháng can thiệp điều trị còn lại lần lượt là 41,8%, 33% và 14,5% [4]. Hồ Thị Hoài Thương, Nguyễn Hải Thủy (2012) áp dụng mục tiêu của ADA 2009 kết quả đạt các mục tiêu như sau 52,1% HbA1C < 7%, 13,3% huyết áp < 130/80 mmHg, 27,6% TG < 1,7 mmol/L, 24,5% LDL.C < 2,6 mmol/L và 52,1% đạt HDL.C 54,1% có LVMI tăng và 43,9% RLCNTTrg. Tương quan thuận giữa LVMI với HATT ( $r = 0,59$ ), HATTTr ( $r = 0,46$ ), HbA1C ( $r = 0,59$ ), TG ( $r = 0,47$ ), LDL.C ( $r = 0,41$ ), HDL.C ( $r = -0,52$ ),  $p < 0,01$ ) [25].

Năm 2006-2007, Trần Thị Vân Anh, Nguyễn Hải Thủy so sánh trên 30 bệnh nhân ĐTĐ có THA và 30 bệnh nhân ĐTĐ không THA ghi nhận 61,67% có LVMI bất thường, nhóm có THA là  $116,47 \pm 30,16$  (g/m<sup>2</sup>) lớn hơn nhóm không THA là  $108,92 \pm 34,80$  (g/m<sup>2</sup>) ( $p < 0,05$ ). RLCNTTrg thất trái ở bệnh nhân ĐTĐ chiếm tỷ lệ 66,67%, trong đó chủ yếu là tít 1 chung là 90% với 90,48% ở nhóm THA [2]. Nguyễn Văn Chiếm và cộng sự (2012) trên 120 bệnh nhân ĐTĐ tít 2, ghi nhận LVMI ở nhóm có THA là  $129,76 \pm 27,23$  g/m<sup>2</sup>, so với  $115,87 \pm 15,51$  g/m<sup>2</sup> ở nhóm không THA; có sự liên quan giữa LVMI với TG ( $r = 0,233$ ,  $p < 0,01$ ), với HATT ( $r = 0,494$ ,  $p < 0,0001$ ) và 71,7% RLCNTTrg [6], [7]. Trần Như Hảo, Nguyễn Hải Thủy cũng ghi nhận có mối liên quan giữa LVMI với VB ( $r = 0,235$ ,  $p < 0,05$ ) trên đối tượng tiền ĐTĐ [13] hay Ngô Minh Hiền trên ĐTĐ có THA ghi nhận LVMI ở nam là  $134,32 \pm 42,66$  g/m<sup>2</sup>, ở nữ là  $115,38 \pm 26,4$  g/m<sup>2</sup>, 66% PĐTT. Tương quan giữa LVMI với TGPHĐTĐ ( $r = 0,286$ ,  $p < 0,05$ ) [14]. Nguyễn Thị Vui và cộng sự (2011) trên 83 bệnh nhân ĐTĐ có 30 bệnh nhân kèm THA ghi nhận tăng chỉ số Tei, LVMI, RWT và tương quan thuận giữa HbA1C với LVMI ( $r = 0,37$ ), với RWT ( $r = 0,57$ ) [30].

Trần Thị Ngọc Thu, Nguyễn Hải Thủy trên 72 bệnh nhân ĐTD tít 2 ghi nhận tỷ lệ tiểu albumin niệu vi thể là 38,9%, có mối liên quan giữa UACR với một số yếu tố nguy cơ gồm thời gian phát hiện bệnh, béo phì (BMI, VB), THA, HbA1C [24]. Nguyễn Văn Công, Phạm Minh Thông, Hoàng Trung Vinh trên 142 bệnh nhân ĐTD có 70,4% kèm THA, ghi nhận microalbumin niệu là yếu tố dự báo tình trạng calci hóa động mạch vành. Tỷ lệ calci hóa động mạch vành ở nhóm có microalbumin niệu là 81,2% so với 37% ở nhóm không có microalbumin niệu, với  $p < 0,01$  [8]. Trần Văn Huy, Nguyễn Thị Huyền Trang trên 107 bệnh nhân ĐTD tít 2 ghi nhận eGFR.MDRD là  $48,77 \pm 27,4$  ml/phút/1,73m<sup>2</sup> da, 83,17% có bệnh thận mãn theo MDRD nhưng lâm sàng chỉ có 11,2% được chẩn đoán có bệnh thận mãn ở bệnh nhân ĐTD đang điều trị [17].

Lê Thanh Tùng, Nguyễn Hải Thủy trên 104 ĐTD tít 2 không THA, điểm cắt tối ưu NT-proBNP để chẩn đoán RLCNTTrg và PĐTT là 125,5 pg/ml với diện tích dưới đường cong ROC là 0,996 (95% KTC: 0,987-1,005;  $p < 0,001$ ), độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 98,41% [28]. Giá trị NT-proBNP trung bình trên bệnh nhân ĐTD không THA là  $142,17 \pm 186,95$  pg/ml tăng dần theo tuổi ( $p < 0,05$ ) và không có khác biệt theo giới tính. Có tương quan giữa NT-proBNP với LVMI ( $r = 0,701$ ,  $p < 0,001$ ) [27].

Đào Thị Dừa, Nguyễn Tá Đông, Cao Văn Minh trên 113 bệnh nhân ĐTD tít 2 có 60% kèm THA, tỷ lệ biến cố tim mạch trong thời gian theo dõi từ 2004-2009 lần lượt sau 1 năm là 7,96%, 2 năm là 16,81%, 3 năm là 21,24%, 4 năm là 30,09% và sau 5 năm là 32,74%. Hội chứng vành cấp, RLCNTTrg thất trái, THA, rối loạn lipid máu, hội chứng chuyển hóa là những YTNC tim mạch chiếm tỷ lệ cao > 60% [10]. Nguyễn Tá Đông, Huỳnh Văn Minh, Nguyễn Hải Thủy, Hoàng Anh Tiến (2010), trên 113 bệnh nhân ĐTD tít 2 theo dõi kéo dài 5 năm, tử vong chủ yếu do nguyên nhân tim mạch với tỷ lệ lần lượt theo từng năm là 4,42%, 8,85%, 13,27%, 17,7% và 21,2%. Tỷ lệ có THA, béo phì, hút thuốc lá, hội chứng chuyển hóa khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm tử vong và không tử vong ( $p < 0,05$ ) [9].

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Bệnh nhân được chẩn đoán đái tháo đường tít 2 có tăng huyết áp không có bệnh tim thiếu máu cục bộ nhập viện từ 7/2011 đến 7/2013 với các tiêu chuẩn như sau:

##### 2.1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh đái tháo đường

Dựa vào tiêu chuẩn được đồng thuận của ADA, IDF, ESC-EASD [32], [97].

- HbA1c  $\geq 6,5\%$  \* hoặc
- Glucose huyết tương tĩnh mạch lúc đói  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/L) \* hoặc
- Glucose huyết tương tĩnh mạch bất kỳ  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/L) kèm

triệu chứng lâm sàng cổ điển của tăng glucose máu.

- Glucose huyết tương tĩnh mạch sau làm nghiệm pháp dung nạp glucose theo tiêu chuẩn của WHO  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/L) \*.

\* Chẩn đoán được xác định với xét nghiệm lặp lại lần thứ 2 (ngày sau), thỏa mãn 1 trong 4 tiêu chuẩn trên (không bắt buộc đúng với xét nghiệm lần đầu).

- Trong nghiên cứu này, chúng tôi dựa vào 3 trong 4 tiêu chuẩn HbA1C, glucose huyết tương tĩnh mạch lúc đói, glucose huyết tương tĩnh mạch bất kỳ hoặc bệnh nhân đã và đang sử dụng thuốc điều trị đái tháo đường.

##### 2.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường tít 2

Theo tiêu chuẩn của nhóm nghiên cứu chiến lược về đái tháo đường tít 2 Châu Á-Thái Bình Dương năm 2005 [36].

- Tuổi khởi phát sau 30.
- Khởi bệnh kín đáo, triệu chứng lâm sàng không rõ ràng.
- Cơ địa thường có béo phì.
- Tiền sử đã hay đang ổn định glucose máu bằng chế độ ăn, thay đổi lối sống

hoặc thuốc viên hạ glucose máu.

### 2.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán tăng huyết áp

Nghiên cứu được tiến hành dự kiến vào năm 2011, vì thế chúng tôi áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán THA dành cho bệnh nhân ĐTD dựa theo khuyến cáo của ESC-EASD 2007 và tiêu chuẩn này không thay đổi trong khuyến cáo năm 2009, xác định THA trên bệnh nhân ĐTD khi:

- HATT  $\geq$  130 mmHg và/hoặc HATTr  $\geq$  80 mmHg
- Được đo ít nhất 2 lần hay bệnh nhân đang sử dụng thuốc hạ huyết áp [97].

### 2.1.4. Bệnh tim thiếu máu cục bộ

**Bảng 2.1. Tiến trình xác định hoặc loại trừ bệnh tim thiếu máu cục bộ [83]**

<b>Khảo sát</b>	<b>Xác định BTTMCB</b>	<b>Loại trừ BTTMCB</b>
<b>Lâm sàng</b> (tuổi, giới, tính chất đau ngực để tiên đoán khả năng BTTMCB trước sàng lọc và các YTNC để tính khả năng bệnh trước sàng lọc.	Khi khả năng bệnh trước sàng lọc không xâm nhập $> 85\%$	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Đã có chẩn đoán những nguyên nhân gây đau ngực khác rõ ràng</li> <li>· Khả năng bệnh trước sàng lọc <math>&lt; 15\%</math>.</li> </ul>
<b>Điện tâm đồ và siêu âm tim khi nghi</b>	<b>Điện tâm đồ:</b> sóng Q hoại tử điển hình (rộng $\geq 40\text{ms}$ ) hoặc ST chênh xuống ngang hay chúc xuống $\geq 0.5\text{mm}$ ở $\geq 2$ đạo trình liên tiếp theo phân khu mạch vành (loại trừ Q, ST thứ phát từ dày thất, bloc nhánh).	Ngay cả khi bình thường cũng không thể loại trừ hoàn toàn bệnh



	<p><b>Siêu âm tim:</b> vô động hoặc loạn động gợi ý có NMCT cũ (đặc biệt khi bề dày thành thất &lt; 6mm), giảm động theo phân khu mạch vành (không phải lan tỏa tất cả các thành) và càng có ý nghĩa chẩn đoán nếu vùng giảm động thuộc phần mỏng hoặc khi vắng mặt các bệnh lý van tim nặng (hẹp van chủ nặng, hở van 2 lá hoặc van chủ nặng)</p>	
<p><b>Phương pháp không xâm nhập</b></p>	<p>Cho kết quả dương tính</p> <p><b>Điện tâm đồ gắng sức:</b> ST chênh xuống <math>\geq 1</math>mm ngang hoặc chúc xuống (80ms sau điểm J)</p> <p><b>Siêu âm tim gắng sức:</b> ghi nhận rối loạn vận động vùng mới hoặc xấu đi vận động vùng trước đó hoặc có thay đổi chức năng thất trái toàn bộ trong và ngay sau gắng sức</p> <p><b>MSCT mạch vành:</b> chứng tỏ có hẹp <math>\geq 50\%</math> ở ít nhất 1 nhánh mạch vành</p>	<p>Cho kết quả âm tính</p> <p>Tốt hơn nên sử dụng những phương pháp có độ nhạy hoặc giá trị tiên đoán âm cao (như MSCT mạch vành, siêu âm tim gắng sức..)</p>

Do điều kiện nghiên cứu tại cơ sở, trong nghiên cứu này khi loại trừ (giai đoạn đầu) và xác định chẩn đoán (sau 1 năm điều trị) bệnh tim thiếu máu cục bộ trên đối tượng ĐTD có THA chúng tôi chỉ chọn triệu chứng lâm sàng, biểu hiện của điện tâm đồ và /hay là dấu hiệu qua siêu âm tim dành cho BTTMCB và phân suất tổng máu thất trái (EF)  $\geq 50\%$ .

### 2.1.5. Tiêu chuẩn loại trừ khác

- ĐTD týp 1, ĐTD thai kỳ, ĐTD týp 2 mới phát hiện < 6 tháng, đang có biến chứng cấp tính, shock nhiễm trùng, bông, suy hô hấp, suy gan, suy thận nặng.

- ĐTĐ có bệnh tim thiếu máu cục bộ, nhồi máu cơ tim (thông qua triệu chứng lâm sàng, biến đổi động học của men tim và điện tâm đồ) hay suy tim tâm thu (EF < 50%) trước khi tham gia vào nghiên cứu.

- Bệnh tim không do ĐTĐ: bệnh cơ tim (cơ tim phì đại, cơ tim thâm nhiễm, viêm cơ tim), bệnh van tim (hẹp hở van động mạch chủ, hẹp hở van 2 lá), rối loạn nhịp tim (rung nhĩ, cuồng nhĩ), bệnh tim phổi (ngưng thở khi ngủ, thuyên tắc phổi, tăng áp phổi).

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

### **2.1.5. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân**

Bệnh nhân hội đủ tiêu chuẩn chẩn đoán nói trên và đồng ý tham gia vào nghiên cứu, được thực hiện các yêu cầu lâm sàng, cận lâm sàng và không có các tiêu chuẩn loại trừ được chọn vào nghiên cứu.

## **2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.2.1. Phương pháp nghiên cứu**

- Nghiên cứu theo dõi, tiến cứu.

### **2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu**

- Áp dụng công thức tính cỡ mẫu trong nghiên cứu can thiệp trên một nhóm bệnh nhân. Trong đó, chúng tôi sử dụng chỉ số khối cơ thất trái LVMI để theo dõi sự thay đổi của biến chứng tim trên bệnh nhân ĐTĐ tít 2 có THA sau thời gian theo dõi  $\geq 12$  tháng. Công thức tính cỡ mẫu:

$$n = \frac{2C(1-r)}{(ES)^2} [26] ; \text{ với:}$$

- r : là hệ số tương quan giữa 2 lần đo LVMI qua siêu âm theo lý thuyết có thể dao động từ 0,6 đến 0,8, trong nghiên cứu này chúng tôi chọn r = 0,6.

- ES: là hệ số ảnh hưởng, tính theo công thức:  $ES = (\bar{d} / s)$  trong đó:

• s = 24,98 g/m<sup>2</sup>: độ lệch chuẩn của LVMI rút ra từ trung bình của các nghiên cứu theo Nguyễn Văn Chiếm và cộng sự trên bệnh nhân đái tháo đường tít 2

(27,23 g/m<sup>2</sup>) [6], nghiên cứu thử nghiệm LIFE của Devereux R.B và cộng sự theo dõi sự thay đổi của LVMI trên bệnh nhân tăng huyết áp (có 11,4% kèm đái tháo đường) (25,7 g/m<sup>2</sup>) [51], và Ichikawa trên 148 bệnh nhân ĐTĐ tít 2 có THA (22 g/m<sup>2</sup>) [67].

- $d = 14,9 \text{ g/m}^2$  là trung bình của sự thay đổi của LVMI sau thời gian can thiệp, theo dõi  $\geq 12$  tháng so với ban đầu, được rút ra từ nghiên cứu LIFE trên nhóm 103 bệnh nhân tăng huyết áp kèm đái tháo đường ( $- 11,4 \text{ g/m}^2$  cho đến  $- 18,4 \text{ g/m}^2$ ) [51].

- $C = 16,74$  (ứng với  $\alpha = 0,01$  và  $\beta = 0,10$ ) [26].

- Như vậy, số lượng đối tượng nghiên cứu cần chọn để theo dõi trước và sau theo dõi 12 tháng là  $n = 38$  bệnh nhân.

- **Chúng tôi tiến hành chọn mẫu như sau:**

- + Thời điểm ban đầu: 116 bệnh nhân đái tháo đường tít 2 có tăng huyết áp.

- + Thời điểm sau 12 tháng: ước tính tỷ lệ mất mẫu 10% - 20%, chúng tôi chọn ngẫu nhiên đơn 47 bệnh nhân trong nhóm bệnh nhân ban đầu để tiến hành đánh giá lại.

Dựa vào danh sách 116 bệnh nhân ban đầu, sắp xếp thứ tự theo vần tên và chuẩn bị các mảnh giấy đánh số từ 1 đến 116. Bốc thăm ngẫu nhiên và đối chiếu số thứ tự trong danh sách ban đầu để chọn ra 47 bệnh nhân được mời tái khám sau thời gian theo dõi tối thiểu 12 tháng.

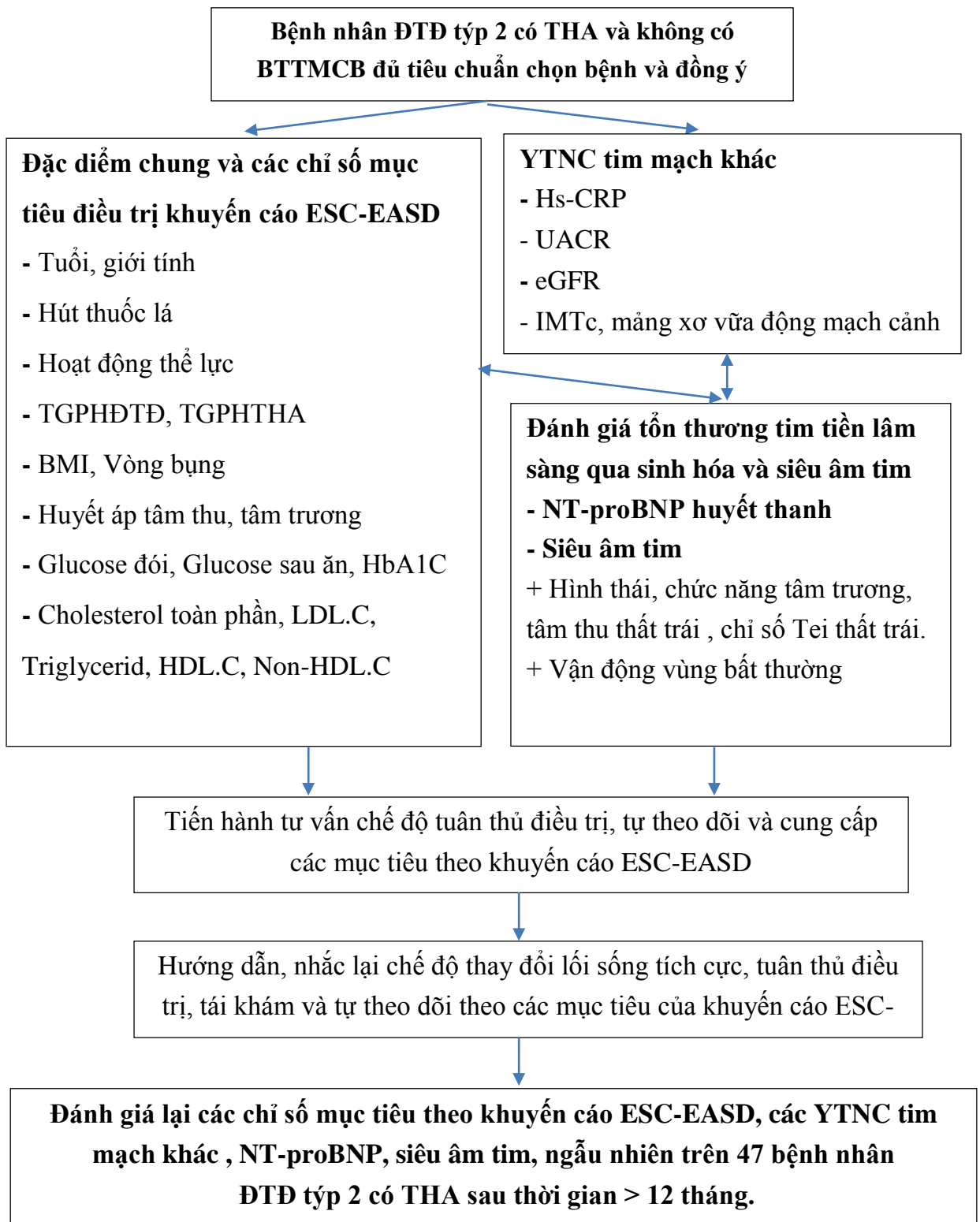
### **2.2.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu**

- Tiến hành tại khoa Tim mạch – Nội tiết bệnh viện Đa Khoa Trung Ương Cần Thơ.

- Thời gian theo dõi: bắt đầu tính từ thời điểm bệnh nhân được đánh giá nguy cơ tim mạch và tổn thương một số cơ quan đích cho đến khi được kiểm tra ngẫu nhiên lại toàn bộ các yếu tố, tối thiểu là 12 tháng.

- Thời gian lấy mẫu: từ tháng 7/2011 đến tháng 7/2013.

### 2.2.4. Thiết kế nghiên cứu



Sơ đồ 2.1. Thiết kế nghiên cứu

## 2.2.5. Các biến số nghiên cứu

### 2.2.5.1. Các biến số mục tiêu theo khuyến cáo ESC-EASD

#### (1)- Chỉ số khối cơ thể (BMI: kg/m<sup>2</sup>)

+ *Mục đích*: theo dõi hiệu quả thay đổi lối sống, tính diện tích da và tìm mối liên quan với các tổn thương, biến chứng tim mạch.

+ *Chuẩn bị*: Bệnh nhân mặc quần áo mỏng, bỏ dép, không mang bất kỳ vật gì (điện thoại...) trong túi hay cầm trên tay, không đội nón, được giải thích mục đích và hướng dẫn chi tiết cách thực hiện.

+ *Chuẩn bị dụng cụ*: cân bàn SMIC có gắn thước đo chiều cao có đơn vị là cm, sẽ được qui đổi sang đơn vị mét với sai số không quá 0,5 cm. Đơn vị: kilogram (kg), và sai số không quá 100g. Kiểm tra bàn cân và thước đo chiều cao đang ở vị trí số 0 trước khi tiến hành, được đặt ở vị trí cân bằng, ổn định.

+ *Cách đo*: bước nhẹ lên giữa bàn cân, đứng thẳng lưng, hai gót chân chụm lại hình chữ V, mắt nhìn thẳng về phía trước, không dựa lưng, không cười nói, hít thở đều trong lúc nhân viên y tế ghi nhận chỉ số cân nặng của bệnh nhân thể hiện trên mặt đồng hồ. Sau đó, đứng thẳng lưng, điều chỉnh 2 gót chân và mông áp sát, chạm nhẹ vào mặt sau của cân, mắt nhìn thẳng về phía trước. Nhân viên y tế đứng bên phải bên nhân, kéo từ từ thước đo cho đến khi thước định vị chạm nhẹ và nằm ngang đỉnh đầu, ghi nhận chiều cao.

+ *Cách đánh giá*: tính chỉ số khối cơ thể theo công thức

$$\text{BMI (chỉ số Quetelet)} = \text{Cân nặng(kg)} / [\text{Chiều cao (m)}]^2$$

Theo khuyến cáo của ESC-EASD [98], chia BMI làm 2 nhóm:

+ Đạt mục tiêu: BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>.

+ Không đạt mục tiêu: BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>.

Ngoài ra trong nghiên cứu chúng tôi còn chia 2 nhóm có BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> và < 25 kg/m<sup>2</sup> (tiêu chuẩn dành cho người NAM Á) để so sánh.

#### (2)- Vòng bụng (cm)

+ *Mục đích*: làm mục tiêu điều trị và so sánh hiệu quả điều trị.

+ *Chuẩn bị bệnh nhân*: tương tự trạng thái lấy cân nặng và chiều cao.

+ *Chuẩn bị dụng cụ*: thước dây không chun giãn có chia vạch của Việt Nam.

+ *Cách đo*: bệnh nhân đứng thẳng, hai bàn chân dãn 10 cm, thở đều, đo vào cuối thì thở ra để tránh co cơ, ngang qua mào chậu trước trên với sai số không quá 0,5 cm.

+ *Đánh giá*: Theo khuyến cáo ESC-EASD, không có mục tiêu vòng bụng. Vì vậy, chúng tôi sử dụng tiêu chuẩn vòng bụng của người Châu Á [103], để chia nhóm:

- Bình thường: VB < 90 cm/nam hay < 80 cm/nữ.

- Có nguy cơ: VB ≥ 90 cm/nam, hay ≥ 80 cm/nữ.

### **(3)- Huyết áp động mạch (mmHg)**

+ *Mục đích*: chọn khảo sát giá trị huyết áp cao nhất trong tiền sử của bệnh nhân để phân độ và kết hợp đo chỉ số huyết áp lúc vào viện để tư vấn, giáo dục tuân thủ tốt hơn.

+ *Chuẩn bị*: bệnh nhân ngồi nghỉ, dựa lưng ghế khoảng 10 phút trước khi đo, đo 2 tay, tối đa không quá 5 phút, lấy trung bình cộng.

+ *Cách đo*: máy đo huyết áp đồng hồ hiệu ALPKA-2 (Nhật) có băng quấn tay đạt tiêu chuẩn, đặt ngang mức tim ở tư thế ngồi và mép dưới băng quấn trên lần khuỷu 3 cm kết hợp đặt ống nghe ở vị trí động mạch cánh tay, để xác định huyết áp tâm thu và tâm trương.

+ *Đánh giá*: theo ESC-EASD 2013 chia 2 nhóm:

- Đạt mục tiêu: HATT < 140 mmHg và HATTr < 85 mmHg.

- Không đạt: HATT ≥ 140 mmHg và/hoặc HATTr ≥ 85 mmHg [98].

### **(4)- Glucose đói (mmol/L)**

+ *Mục đích*: làm mục tiêu và đánh giá hiệu quả kiểm soát glucose đói

+ *Chuẩn bị bệnh nhân*: được hướng dẫn không ăn thêm hay uống sữa sau 19 giờ cho đến thời điểm lấy máu xét nghiệm vào buổi sáng ngày hôm sau.

+ *Chuẩn bị dụng cụ*: gòn vô trùng, cồn sát trùng, garot, bơm tiêm, ống nghiệm khô sạch có NaF, ghi sẵn tên, tuổi, số giường, số phòng.

+ *Cách thực hiện*: lấy 2 ml máu tĩnh mạch của bệnh nhân buổi sáng, lúc đói (cách bữa ăn trước ít nhất 8 giờ), đựng vào ống nghiệm đã chuẩn bị, đưa đến khoa

xét nghiệm thực hiện tách 0,5 ml huyết tương và đo nồng độ bằng phương pháp so màu dùng enzyme (Glucose Oxydase: GOD-PAP) trên máy sinh hóa tự động HITACHI 717, hóa chất Human của Đức, đơn vị đo mmol/L.

+ *Đánh giá*: chia làm 2 nhóm đạt mục tiêu khi glucose đói < 7,2 mmol/L (< 120 mg/dl) và không đạt khi glucose đói  $\geq$  7,2 mmol/L ( $\geq$  120 mg/dl) [98].

#### **(5)- Glucose sau ăn (mmol/L)**

+ *Mục đích*: làm mục tiêu và đánh giá hiệu quả kiểm soát glucose sau ăn.

+ *Chuẩn bị bệnh nhân*: được tiếp xúc và ghi nhận giờ bữa ăn trưa thường ngày của từng bệnh nhân. Tính thời điểm 2 giờ sau bữa ăn của bệnh nhân.

+ *Chuẩn bị dụng cụ*: gòn vô trùng, cồn sát trùng, máy xét nghiệm glucose máu mao mạch Accucheck-Avantage II và que thử của hãng Abbott, phiếu ghi giờ thử.

+ *Cách đo*: dùng bút có kim bấm chuyên dụng chích vào đầu ngón tay, nặn giọt máu cho tròn và đưa vào que thử đã gắn sẵn vào máy thử glucose máu, đọc kết quả sau 1 phút. Đơn vị đo: mg/dl x 0,0555 = mmol/L

+ *Đánh giá*: chia 2 nhóm theo mục tiêu khuyến cáo [98]

+ Đạt mục tiêu: glucose sau ăn < 10 mmol/L (< 180 mg/dl).

+ Không đạt mục tiêu: glucose sau ăn  $\geq$  10 mmol/L ( $\geq$  180 mg/dl).

#### **(6)- Huyết sắc tố A1C (HbA1C: %)**

+ *Mục đích*: đánh giá và so sánh hiệu quả kiểm soát đường máu

+ *Chuẩn bị*: giải thích bệnh nhân trước khi rút máu làm xét nghiệm và chuẩn bị gòn, cồn sát trùng, garrot, ống nghiệm có ghi thông tin.

+ Định lượng HbA1C là tính phần trăm lượng glycohemoglobin trong hemoglobin toàn phần bằng kỹ thuật sắc ký cột với máy D.10 của Hoa Kỳ, tại khoa xét nghiệm bệnh viện Đa khoa Trung Ương Cần Thơ.

+ *Đánh giá*: chia 2 nhóm, đạt HbA1C < 7%, không đạt khi  $\geq$  7% [98].

#### **(7)- Bilan lipid máu (TC, TG, LDL.C, HDL.C, Non-HDL.C)**

+ *Mục đích*: đánh giá, so sánh mục tiêu kiểm soát lipid máu theo khuyến cáo.

+ *Chuẩn bị bệnh nhân*: giống như chuẩn bị xét nghiệm glucose máu lúc đói.

+ *Chuẩn bị dụng cụ*: gòn vô trùng, cồn sát trùng, garot, bơm tiêm, ống nghiệm khô sạch có NaF, ghi sẵn tên, tuổi, số giường, số phòng.

+ *Cách thực hiện:* Lấy mẫu máu tĩnh mạch của bệnh nhân buổi sáng, lúc đói (cách bữa ăn trước ít nhất 8 giờ), cùng lúc với mẫu máu xét nghiệm glucose máu lúc đói, được thực hiện trên máy sinh hóa tự động HITACHI 717, hóa chất Human của Đức, định lượng nồng độ các thành phần sau: TC (mmol/L), HDL.C (mmol/L), LDL.C (mmol/L), TG (mmol/L) và Non-HDL.C (mmol/L), tính theo công thức

$$\text{Non-HDL.C (mmol/L)} = \text{Cholesterol toàn phần (mmol/L)} - \text{HDL.C (mmol/L)}$$

**Bảng 2.2. Đánh giá theo khuyến cáo ESC-EASD [98]**

<b>Yếu tố (đơn vị tính)</b>	<b>Đạt mục tiêu</b>	<b>Không đạt mục tiêu</b>
TC (mmol/L)	< 4,5	≥ 4,5
TG (mmol/L)	< 2,2	≥ 2,2
LDL.C (mmol/L)	< 2,5	≥ 2,5
HDL.C (mmol/L)	≥ 1	< 1
Non-HDL.C (mmol/L)	< 3,3	≥ 3,3

#### 2.2.5.2. Biến số các yếu tố nguy cơ tim mạch khác

##### (1)- Tuổi

+ *Mục đích:* tìm mối liên quan với các thông số hình thái và chức năng tim.

+ *Cách tiến hành:* bộ câu hỏi phỏng vấn, tiếp xúc và ghi năm sinh bệnh nhân.

+ *Đánh giá:* nguy cơ tim mạch tăng theo tuổi đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu, vì thế trong nghiên cứu này, chúng tôi phân chia 2 nhóm tuổi: không nguy cơ: < 60 tuổi và có nguy cơ ≥ 60 tuổi.

##### (2)- Giới tính

+ *Mục đích:* xác định phân bố giới tính trong nghiên cứu và để căn cứ đánh giá một số biến số khác tùy thuộc vào giới tính.

+ *Chia nhóm giới tính:* Nam và Nữ

##### (3)- Hút thuốc lá

+ *Mục đích:* tìm mối liên quan với các thông số hình thái và chức năng tim.

+ *Cách tiến hành:* bộ câu hỏi, phỏng vấn và ghi nhận tình trạng hút thuốc lá.

+ *Đánh giá:* theo ESC-EASD năm 2013, phân làm 2 nhóm

Không hút thuốc lá: khi thời gian ngưng hút thuốc lá ≥ 12 tháng và có hút thuốc lá khi đang hút hay thời gian ngưng hút thuốc lá < 12 tháng [77], [98].



#### **(4)- Thời gian phát hiện bệnh đái tháo đường (TGPHĐTĐ)**

+ *Mục đích*: tính số năm phát hiện bệnh ĐTĐ và tìm mối liên quan giữa TGPHĐTĐ với bất thường hình thái và chức năng thất trái.

+ *Cách thực hiện*: Bộ câu hỏi và phỏng vấn ghi nhận mốc thời gian bệnh nhân được chẩn đoán xác định ĐTĐ vào năm nào. Tính TGPHĐTĐ bằng cách lấy năm bắt đầu nghiên cứu 2011 trừ đi năm được chẩn đoán, đơn vị tính là năm.

+ *Đánh giá*: Dựa theo các nghiên cứu lớn UKPDS trên 5.102 bệnh nhân ĐTĐ tít 2, ghi nhận bệnh thường phát hiện muộn hơn so với rối loạn chuyển hóa thực sự đã xảy ra trung bình từ 5-10 năm trước khi được chẩn đoán xác định. Ngoài ra, biến chứng tim mạch thường xảy ra nhiều hơn tại thời điểm sau 10 năm. Trong nghiên cứu này, chúng tôi phân 2 nhóm: ít nguy cơ khi TGPHĐTĐ <10 năm và có nguy cơ khi  $\geq 10$  năm.

#### **(5)- Thời gian phát hiện bệnh tăng huyết áp (TGPHTHA)**

+ *Mục đích và cách thực hiện*: tương tự như TGPHĐTĐ, với đơn vị tính bằng năm.

+ *Đánh giá*: theo các thang điểm đánh giá nguy cơ tim mạch thường chọn mốc 10 năm và để thống nhất với TGPHĐTĐ, chúng tôi chia nhóm: < 10 năm và  $\geq 10$  năm.

#### **(6)- Hoạt động thể lực**

+ *Mục đích*: tìm hiểu về thời gian và hình thức tập luyện thường ngày của bệnh nhân. Qua đó, khuyến khích, giáo dục, hướng dẫn bệnh nhân thay đổi lối sống tích cực phù hợp thể chất và sở thích với thời gian tập luyện theo khuyến cáo ESC-EASD 2013 [98].

+ *Cách thực hiện*: Bộ câu hỏi và phỏng vấn ghi nhận có hay không có hoạt động thể lực. Nếu có, tìm hiểu thêm về hình thức tập luyện, thời gian mỗi lần tập và số ngày tập trung bình trong 1 tuần.

+ *Đánh giá*: hiệp hội ĐTĐ Hoa Kỳ năm 2009 định nghĩa duy trì tập thể dục đều đặn hằng ngày, tối thiểu 150 phút/tuần (khoảng 20-30/phút/ngày) như đi bộ hay chơi thể thao khác...[33], [34], [98]. Chúng tôi phân nhóm như sau:

+ Ít hoạt động: khi không tập luyện, tập luyện không đều đặn (< 5 ngày/tuần hay < 30 phút/ngày), hay thời gian tập không đủ thời gian.

+ Có hoạt động: khi tập luyện đều đặn, đủ thời gian theo khuyến cáo.

### **(7)- Protein C phản ứng độ nhạy cao (Hs-CRP)**

+ *Mục đích*: xác định nồng độ và tìm hiểu mối liên quan với các tổn thương tim.

+ *Cách tiến hành*: Chuẩn bị gòn, cồn sát trùng, kim tiêm, ống nghiệm ghi rõ họ tên, số giường, số phòng của bệnh nhân và rút 2 ml máu tĩnh mạch, gửi phòng xét nghiệm thực hiện theo phương pháp đo độ đục siêu nhạy với bộ xét nghiệm của hãng Olympus trên máy AU640. Đơn vị tính: mg/dl

+ Nguyên tắc: khi huyết thanh có Hs-CRP sẽ phản ứng đặc với kháng thể kháng Hs-CRP người được phủ các hạt latex tạo thành phức hợp kháng nguyên kháng thể, làm cho dung dịch gia tăng độ đục tùy theo nồng độ Hs-CRP có trong huyết tương.

+ *Đánh giá*: loại bỏ trường hợp Hs-CRP  $\geq 20$  mg/dl.

Dựa theo phân loại nguy cơ AHA/CDC 2003, phân chia làm 2 nhóm

• Không có nguy cơ tim mạch cao: Hs-CRP < 3 mg/dl.

• Có nguy cơ tim mạch cao: Hs-CRP  $\geq 3$  mg/dl.

### **(8)- Mức lọc cầu thận ước tính (eGFR)**

+ *Mục đích*: đánh giá chức năng thận và liên quan với biến chứng tim mạch.

+ *Cách tiến hành*: rút 2 ml máu tĩnh mạch cùng lúc với các xét nghiệm khác, gửi phòng xét nghiệm định lượng creatinine huyết thanh bằng máy HITACHI 717, theo phương pháp Jaffé, thông qua phản ứng tạo thành một phức hợp màu với dung dịch picrate trong dung dịch kiềm tạo ra một phức hợp màu đỏ da cam. Đo nồng độ Creatinin huyết thanh ( $\mu\text{mol/L}$ ), và áp dụng tính eGFR theo công thức MDRD 2012 (Modification of Diet in Renal Disease study) theo chương trình trực tuyến của Stephen Z.Fadem, M.D và Brian Rosenthal tại [http://www.kidney.org/professionals/KDOGI/gfr\\_calculator](http://www.kidney.org/professionals/KDOGI/gfr_calculator).

$$\text{eGFR} = 186 \times (\text{Creatinin}(\text{mmol/l}) / 88.4)^{-1.154} \times (\text{tuổi})^{-0.203} \times (0,742/\text{nữ});$$

Tính eGFR với đơn vị đo: ml/ph/1,73m<sup>2</sup>.

+ *Đánh giá*: chia 2 nhóm theo ESC-EASD 2013 [98], bình thường khi eGFR  $\geq 60$  ml/ph/1,73 m<sup>2</sup> và bệnh lý khi eGFR < 60 ml/ph/1,73 m<sup>2</sup>.

**(9)- Tỷ số microalbumin/creatinin niệu (UACR)**

+ *Mục đích*: khảo sát dấu hiệu sớm tổn thương thận, tìm hiểu mối liên quan với các thay đổi về hình thái, chức năng tim và theo dõi tiến triển tổn thương thận.

+ *Cách tiến hành*: sử dụng lọ đựng nước tiểu vô trùng không có chất bảo quản, ghi đầy đủ thông tin bệnh nhân, hướng dẫn kỹ lấy mẫu nước tiểu buổi sáng sớm sau khi thức dậy, chưa vận động gắng sức hay tập thể dục, gửi ngay đến phòng xét nghiệm định lượng đồng thời microalbumin và creatinin. Microalbumin có đơn vị đo là mg/dl và định lượng creatinin niệu trên máy sinh hóa HITACHI 717 với đơn vị đo là  $\mu\text{mol/l}$ .

Qui đổi tỷ số microalbumin/creatinin niệu = mg/dl:  $\mu\text{mol/l} = 10^4 \text{ mg/mmol}$ .

+ *Đánh giá*: theo tiêu chuẩn như sau

**Bảng 2.3. Phân nhóm microalbumin/creatinin niệu (UACR) [34], [98]**

Nhóm		UACR (mg/mmol)
Bình thường		< 3,0
Có nguy cơ	Microalbumin niệu	3,0 – 30
	Protein niệu đại thể	> 30

**(10)- Bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh (IMTc)**

+ *Cách thực hiện*: thực hiện chương trình siêu âm B mode với đầu dò linear 7,5 MHz trên máy siêu âm Siemen Acuson X300 của Ý.

+ *Vị trí đo*: Bệnh nhân nằm ngửa, đầu quay 45 độ về phía đối diện bên khám, bộc lộ vùng siêu âm Trước chỗ chia đôi của động mạch cảnh chung 10 mm. Bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh chung trên siêu âm được tính từ bắt đầu của lớp nội mạc ở phía trong lòng mạch, đó là lớp hồi âm đầu tiên, ngang qua vùng giảm hồi âm đến bắt đầu của lớp ngoại mạc (ranh giới của lớp ngoại – trung mạc), lớp hồi âm thứ hai.

Đo khoảng cách từ điểm trên bề mặt lớp nội mạc ở phía lòng mạch thẳng góc tương xứng đến điểm nằm trên ranh giới lớp ngoại – trung mạc. Đo ít nhất 3 điểm khác nhau ở vị trí khảo sát, bề dày lớp IMTc được tính theo công thức:

$$R = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |y_i|$$

R: là bề dày trung bình cộng IMTc tại vị trí khảo sát.

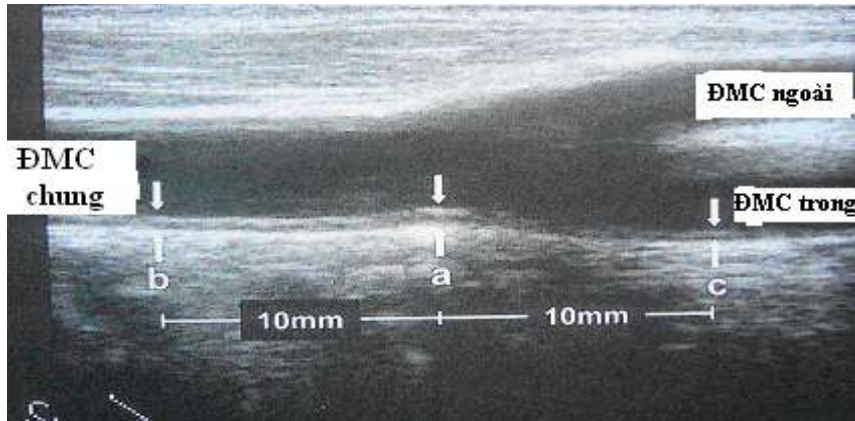
n: số điểm khảo sát,  $y_i$ : bề dày lớp nội trung mạc tại điểm i. Đơn vị: mm.



**Hình 2.1. Vị trí đặt đầu dò đo IMT động mạch cảnh qua 2 mặt cắt ngang và dọc theo động mạch cảnh bên trái**

**Bảng 2.4. Phân nhóm IMTc theo ESH/ESC và ESC-EASD 2013 [77], [98]**

Nhóm		IMTc (mm)
Không có nguy cơ		< 0,9
Có nguy cơ tim mạch	Dày nội trung mạc	0,9 – 1,4
	Mảng xơ vữa	≥ 1,5



**Hình 2.2. Cách đo bề dày lớp nội trung mạc (IMTc) [68]**

### 2.2.5.3. Biến số đánh giá biểu hiện tim

Trong nghiên cứu này nhằm đánh giá biểu hiện tim chúng tôi tập trung nghiên cứu 2 vấn đề (1) định lượng nồng độ NT-proBNP huyết thanh và đánh giá hình thái, cấu trúc và chức năng thất trái bằng siêu âm Doppler tim.

#### (1)- Nồng độ NT-proBNP huyết thanh

+ *Mục đích*: phát hiện thay đổi sinh hóa đặc trưng của cơ tim, tìm mối liên quan với các YTNC, với các chỉ số siêu âm hình thái, chức năng tim.

+ *Cách thực hiện*: bệnh nhân nằm nghỉ tại giường, rút 2ml máu tĩnh mạch cho vào ống nghiệm chứa sẵn K3-EDTA. Máu được quay ly tâm, trích huyết thanh trong thời gian không quá 2 giờ kể từ khi rút. Huyết thanh được chuyển vào tủ đông chuyên dụng lưu trữ ở  $-20^{\circ}\text{C}$  và tiếp tục được lưu trữ ở nhiệt độ  $2 - 8^{\circ}\text{C}$  trong suốt 4 giờ vận chuyển đến trung tâm Medic. Đảm bảo mẫu huyết thanh, mẫu chuẩn và chúng về nhiệt độ phòng từ  $20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$  trước khi thực hiện và định lượng trong vòng 2 giờ, tránh bị bay hơi.

+ *Phương pháp*: định lượng nồng độ NT-proBNP huyết thanh bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang bằng bộ xét nghiệm của hãng Roche thực hiện trên máy Cobas 6000 tại khoa sinh hóa – Trung tâm Medic Hòa Hào.

Công thức chuyển đổi đơn vị:  $\text{pmol/L} \times 8,475 = \text{pg/ml}$ ;  $\text{pg/ml} \times 0,118 = \text{pmol/L}$ .

+ *Đánh giá*: sử dụng NT-proBNP không phụ thuộc tuổi là 125 pg/ml [1], [28], [66]. Chia nhóm:  $< 125 \text{ pg/ml}$  và  $125 - 450 \text{ pg/ml}$  và  $> 450 \text{ pg/ml}$ . So sánh nồng độ NT-proBNP theo giới tính, độ tuổi  $< 60$ ,  $\geq 60$  và  $< 75$ ,  $\geq 75$  và eGFR  $< 60 \text{ ml/ph/1,73m}^2$ ,  $\geq 60 \text{ ml/ph/1,73m}^2$ .

#### **- Các thông số hình thái, cấu trúc và chức năng thất trái**

+ *Mục đích*: đo đầy đủ các thông số siêu âm tim đánh giá hình thái và chức năng tâm trương thất trái qua dòng chảy van 2 lá, chức năng tâm thu chủ yếu qua phân suất tổng máu thất trái tâm thu (EF) và khảo sát vùng vận động bất thường

+ *Cách tiến hành*: Thực hiện tại phòng siêu âm tim bằng đầu dò sector điện tử 2,5-5 MHz độ xuyên 20cm, rộng 1mm của máy siêu âm tim Siemens Acuson X300 có đầy đủ các kiểu mode TM, 2D, Doppler xung, liên tục, màu.

+ Hướng dẫn bệnh nhân nằm ngửa hơi nghiêng trái trong trạng thái nghỉ ngơi thoải mái, người làm siêu âm ngồi bên phải, tay phải cầm đầu dò siêu âm, tay trái điều chỉnh các nút trên máy siêu âm, khởi động chương trình siêu âm tim, nhập tên, tuổi, cân nặng, chiều cao của bệnh nhân và tiến hành siêu âm thu thập:

*Thông số hình thái thất trái*: các thông số tâm trương được đo ở khởi đầu của phức bộ QRS và tâm thu đo ở đỉnh vận động ra sau của vách liên thất. Đo và ghi nhận IVSd, IVSs, LVDD, LVDs, LVPWd, LVPWs, LVM, LVMI, tính RWT.

**(1)- Chẩn đoán PĐTT (LVMI):** chia 2 nhóm

+ Không PĐTT :  $LVMI < 115\text{g/m}^2/\text{nam}; < 95\text{ g/ m}^2/\text{nữ}$

+ PĐTT (PĐTT):  $LVMI \geq 115\text{g/m}^2/\text{nam}; \geq 95\text{ g/m}^2/\text{nữ}$  [73], [77].

**(2)- Chẩn đoán tăng bề dày tương đối thất trái (RWT):** chia 2 nhóm

+ Không tăng RWT khi  $\leq 0,42$  và tăng RWT khi  $> 0,42$  [73], [77].

**Bảng 2.5. Phân nhóm bất thường hình thái thất trái** [73], [77]

Nhóm		LVMI		RWT
Không bất thường		Bình thường	<b>và</b>	Bình thường
Bất thường hình thái thất trái	PĐTT đồng tâm	Tăng	<b>và</b>	Tăng
	PĐTT lệch tâm	Tăng	<b>và</b>	Bình thường
	Tái cấu trúc	Bình thường	<b>và</b>	Tăng

*Thông số chức năng tâm trương thất trái*

+ *Tiến trình thực hiện:* đánh giá chức năng tâm trương thất trái bằng siêu âm Doppler qui ước qua dòng chảy van 2 lá. Sử dụng Doppler xung với đầu dò đặt tại mỏm tim, qua mặt cắt 5 buồng từ mỏm, đưa cửa sổ doppler tới đỉnh lá van 2 lá. Thời kỳ tâm trương, van 2 lá mở, di chuyển cửa sổ hơi lệch sang đường ra thất trái sao cho ghi nhận rõ đồng thời phổ doppler của dòng chảy qua van 2 lá và phổ Doppler qua van động mạch chủ, ghi nhận thông số E/A, DTE, IVRT.

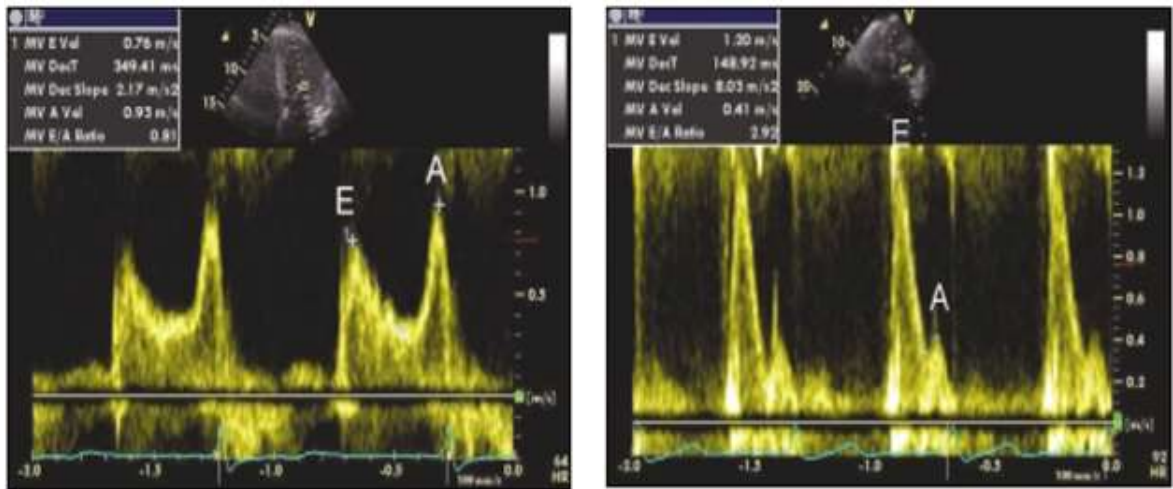
**(3)- Rối loạn chức năng tâm trương thất trái:** có 3 mức độ sau [85]

+ **Độ I:** rối loạn thư giãn đơn thuần  $E/A \leq 0,8$ ;  $DT > 200\text{ms}$ ;  $IVRT \geq 100\text{ms}$ .

+ **Độ II:** rối loạn thư giãn và độ đàn hồi:  $0,8 < E/A < 2$ ;  $160\text{ ms} < DT < 200\text{ ms}$ ;  $60\text{ ms} < IVRT < 100\text{ ms}$  và kích thước nhĩ trái  $> 40\text{ mm}$ .

+ **Độ III:** giảm nặng độ đàn hồi, hạn chế đổ đầy  $E/A \geq 2$ ;  $DT < 160\text{ ms}$ ;  $IVRT \leq 60\text{ ms}$

Đối với bệnh nhân  $\geq 60$  tuổi, xác định có RLCNTTrg khi  $E/A < 1$  và có PĐTT.



**Hình 2.3: Minh họa đo thông số chức năng tâm trương [85]**

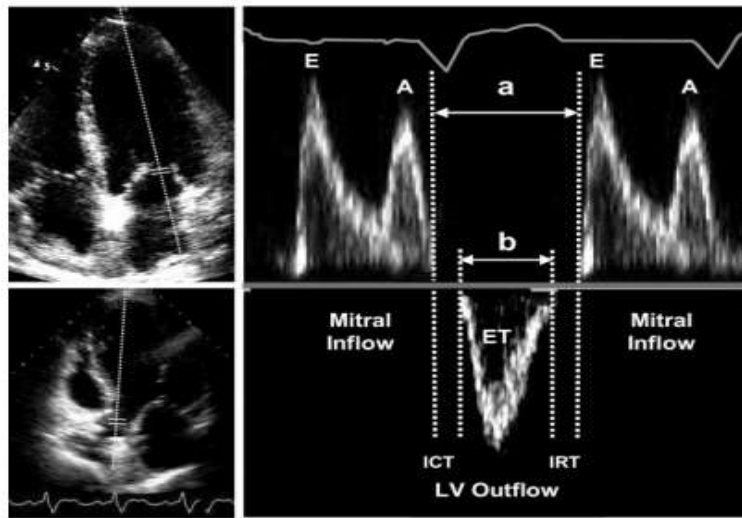
#### **(4)- Chỉ số Tei**

+ *Mục đích*: đánh giá bất thường chỉ số Tei và khảo sát mối liên quan giữa chỉ số Tei với các YTNC tim mạch.

+ *Cách tiến hành*: di chuyển cửa sổ Doppler đến bờ tự do của van 2 lá sao cho góc tạo bởi dòng chảy và hướng của chùm tia nhỏ nhất gần bằng 0 hay  $< 20^{\circ}$ , để thu được phổ rõ nhất về hình ảnh, âm thanh.

Áp dụng phương pháp đo của Tei và cộng sự (1995), xác định 3 thông số IVRT, IVCT, ET. Áp dụng công thức: Chỉ số Tei =  $(IVCT + IVRT)/ET$ ; với trị số người bình thường 0,38 – 0,45 [103], ĐTDĐ là  $0,51 \pm 0,12$  [35].

+ *Đánh giá*: chọn điểm cắt chỉ số Tei bệnh lý ở ĐTDĐ bằng giá trị trung bình cộng 2 độ lệch chuẩn là 0,75 [35]. Chia 2 nhóm: bình thường chỉ số Tei  $< 0,75$  và bất thường khi chỉ số Tei  $\geq 0,75$ .

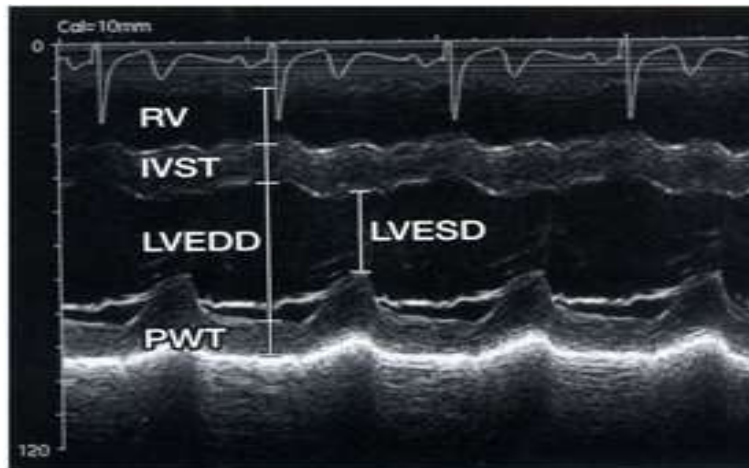


**Hình 2.4. Minh họa phương pháp đo chỉ số Tei [42]**

**(5)- Phân suất tống máu (EF %)** có sẵn trong máy theo công thức Teichholz. Chức năng tâm thu thất trái: dựa vào siêu âm M- Mode, đo các chỉ số đường kính được thực hiện trên nhất cắt dọc cạnh ức ở khoảng giữa dây chằng hay bờ tự do van 2 lá.

+ *Đánh giá*: theo Hội siêu âm tim Hoa Kỳ 2009, chia 2 nhóm [85]

+ Bình thường khi  $EF \geq 50\%$  và suy tim tâm thu khi  $EF < 50\%$ .



**Hình 2.5. Cách đo thông số tính chức năng tâm thu thất trái theo Teichholz [85]**

**(6)- Bất thường vận động thành tim** (theo mô tả đã trình bày phần 1.3.3.2)

Đánh giá chia làm 2 nhóm: có và không có bất thường vận động thành tim [73].

**(7) Biểu hiện tim**: chia nhóm bất thường biểu hiện tim khi có bất thường qua sinh hóa, qua siêu âm hình thái, chức năng thất trái và bình thường khi tất cả bình thường qua sinh hóa và siêu âm.



### 2.2.6. Can thiệp và điều trị

Tất cả bệnh nhân được điều trị cơ bản theo phác đồ của ADA và ESC-EASD (chi tiết ở mục 1.5, Sơ đồ 1.6 trang 34, sơ đồ 1.7 trang 35).

#### 2.2.6.1. Điều trị không dùng thuốc

Thay đổi lối sống tích cực thông qua chế độ dinh dưỡng và luyện tập thể lực như sau:

*Luyện tập thể lực:* với phương pháp luyện tập thông dụng và dễ áp dụng nhất là đi bộ với tổng thời gian 150 phút mỗi tuần, không nên ngưng tập luyện 2 ngày liên tiếp. Có thể trung bình mỗi ngày đi bộ từ 30 phút trở lên với khoảng 5 ngày trong tuần, có thể nghỉ 2 ngày nhưng không nên là 2 ngày liên tiếp [97].

*Dinh dưỡng:* áp dụng tùy thuộc vào thói quen, điều kiện kinh tế, chế độ làm việc, độ tuổi của từng bệnh nhân. Khuyến khích giảm cân đối với các bệnh nhân thừa cân, béo phì. Khuyến dùng lượng carbohydrate tối thiểu 130 gam/ngày (trung bình 1 chén cơm (40-50 gam carbohydrate)/mỗi bữa ăn, cùng với 100-200 gram thịt, hay cá kèm với các loại rau cải. Chú ý sử dụng các loại acid béo thực vật như dầu đậu nành, đậu phộng, dầu oliu, dầu mè, mỡ cá. Khuyến khích chế độ ăn nhiều rau cải, các loại đậu, trái cây và ngũ cốc nguyên hạt.

Hạn chế muối và tất cả các thức ăn có vị quá mặn ở bệnh nhân THA.

Ngưng hút thuốc lá. Cà phê có thể sử dụng trung bình 3 tách mỗi ngày cùng với chất tạo vị ngọt.

#### 2.2.6.2. Chế độ điều trị thuốc

##### - Kiểm soát huyết áp

+ Phối hợp từ hai nhóm thuốc điều trị hạ áp được chọn lựa đầu tay bao gồm ức chế men chuyển hay ức chế thụ thể angiotensin.

+ Các thuốc lựa chọn tiếp theo là nhóm ức chế kênh Calci, lợi tiểu và có thể cân nhắc sử dụng ức chế beta.

+ Chế độ ăn hạn chế muối.

+ Theo dõi chức năng thận, nồng độ kali máu trong quá trình điều trị.

##### - Kiểm soát glucose máu:

+ Kết hợp thay đổi lối sống và metformin, mỗi 3 tháng đánh giá dựa vào mục tiêu HbA1C để chuyển sang bước tiếp theo.

+ Phối hợp sulfonylurea hay insulin nền, liều khởi đầu là 0,1-0,2 đơn vị/kg cân nặng. HbA1C vẫn chưa đạt được mục tiêu.

+ Chuyển sang bước 3 là kết hợp thay đổi lối sống, metformin và insulin tích cực loại 2 pha hỗn hợp nhanh và chậm, tiêm 2 lần mỗi ngày với tổng liều 0,25-0,50 đơn vị/kg cân nặng/ngày.

+ Hướng dẫn bệnh nhân và gia đình tự nhận biết dấu hiệu hạ đường huyết và tự theo dõi glucose thường xuyên.

**- Kiểm soát lipid máu:**

+ Sử dụng liệu pháp statin kết hợp thay đổi lối sống được sử dụng thường qui, nếu không có chống chỉ định suy gan, suy thận.

- Tái khám, điều chỉnh sao cho đạt được mục tiêu theo khuyến cáo ESC-EASD.

**Bảng 2.6. Tóm tắt mục tiêu của khuyến cáo ESC-EASD [97], [98]**

Thông số	Mục tiêu của khuyến cáo	
	ESC-EASD 2007	ESC-EASD 2013
Hút thuốc lá	Ngưng bắt buộc	Ngưng bắt buộc
Luyện tập thể lực	30 – 45 phút/ngày	30 – 45 phút/ngày
BMI	< 25 kg/m <sup>2</sup>	< 25 kg/m <sup>2</sup>
Vòng bụng	< 94 cm (nam); 80 cm (nữ)	< 90 cm (nam); 80 cm (nữ)
Huyết áp động mạch	< 130/80 mmHg	< 140/85 mmHg
Protein niệu 1g/24giờ	< 125/75 mmHg	< 125/75 mmHg
HbA <sub>1</sub> C	≤ 6,5 %	≤ 7 %
Glucose lúc đói	< 6,0 mmol/L	< 7,2 mmol/L
Glucose sau ăn	< 7,5 mmol/L	< 9-10 mmol/L
Cholesterol toàn phần	< 4,5 mmol/L	< 4,5 mmol/L
Triglycerid	< 2,3 mmol/L	< 2,3 mmol/L
LDL.C	< 2,5 mmol/L	< 2,3 mmol/L
HDL.C	> 1,0 mmol/L (nam); > 1,2 mmol/L (nữ)	> 1,0 mmol/L
Non-HDL.C	< 3,3 mmol/L	< 3,3 mmol/L

### **2.2.7. Đánh giá thay đổi các chỉ số mục tiêu theo ESC/EASD, các yếu tố nguy cơ tim mạch khác và biểu hiện tim sau 12 tháng**

Sau thời gian theo dõi  $\geq 12$  tháng, chúng tôi tiến hành đánh giá lại tối thiểu 47 bệnh nhân. Chỉ tiêu đánh giá bao gồm:

**2.2.7.1. Biến số các yếu tố mục tiêu theo khuyến cáo ESC-EASD sau 12 tháng (tương tự các biến số trình bày ở phần 2.2.5.1)**

**2.2.7.2. Biến số các YTNC tim mạch khác sau 12 tháng (tương tự các biến số trình bày ở phần 2.2.5.2)**

**2.2.7.3. Biến số nồng độ NT-proBNP và các thông số siêu âm tim sau 12 tháng (tương tự các biến số trình bày ở phần 2.2.5.3)**

**2.2.7.4. Một số biến cố tim mạch mới xảy ra sau 12 tháng**

#### **(1)- Bệnh tim thiếu máu cục bộ**

Bệnh tim thiếu máu cục bộ được xác định dựa vào triệu chứng lâm sàng hay tiền sử có đau ngực kiểu mạch vành, dấu hiệu gợi ý thiếu máu cục bộ cơ tim trên điện tâm đồ kết hợp với rối loạn vận động thành thất trái qua siêu âm tim (đã trình bày 1.3.3.2) dựa theo tiến trình chẩn đoán (bảng 2.1) [83].

#### **(2)- Suy tim tâm thu**

Khó thở khi gắng sức và phân suất tống máu thất trái  $EF < 50\%$  [29], [85].

#### **(3)- Bất thường tim mạch mới phát hiện**

Bất thường tim mạch mới phát hiện bao gồm: các trường hợp bất thường hình thái thất trái mới xảy ra, các trường hợp rối loạn chức năng tâm trương, tâm thu mới xảy ra và rối loạn vận động vùng mới phát hiện qua siêu âm tim.

### **2.2.8. Xử lý số liệu nghiên cứu**

#### **2.2.8.1. Phương pháp xử lý số liệu**

- Giá trị các biến số định lượng được trình bày dưới dạng trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn (TB  $\pm$  ĐLC) hay trung vị và giá trị nhỏ nhất, lớn nhất khi phân phối lệch.

- So sánh trung bình bằng kiểm định T-test hoặc hiệu chỉnh Fisher. So sánh sự khác biệt của các giá trị trung bình giữa 2 nhóm trước và sau theo dõi bằng paired-sample T test (T-test bắt cặp) hay Related Sample khi có phân phối không chuẩn để so sánh sự thay đổi trung vị.

- Số liệu định tính được trình bày dưới dạng tỉ lệ phần trăm (%). So sánh tỷ lệ bằng test Chi-square ( $\chi^2$ ) hay Fisher'Exact test khi số liệu trong nhóm  $< 5$  và McNemar để so sánh tỷ lệ giữa 2 nhóm trước và sau theo dõi. Khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

- Tương quan giữa các trị số bằng hệ số  $r$  (Pearson hay Spearman), trong đó,  $r < 0$  tương quan nghịch,  $r > 0$  tương quan thuận và có ý nghĩa thống kê khi hệ số  $p < 0,05$ . Các giá trị có phân phối lệch được chuyển sang dạng  $\log_{10}(X)$ .

+  $r < 0,2$ : không tương quan.

+  $r$  từ 0,2 đến 0,3: tương quan yếu.

+  $r$  từ 0,4 đến 0,5: tương quan trung bình.

+  $r$  từ 0,6 đến 0,7: tương quan mạnh.

+  $r$  từ 0,8 trở lên: tương quan rất mạnh.

- Đánh giá tỉ số chênh (OR) của các mục tiêu điều trị, các YTNC tim mạch được kiểm định bằng tương quan logistic nhị phân.

- Phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến giữa LVMI, RWT với các chỉ số mục tiêu điều trị, các YTNC. Các yếu tố có ý nghĩa thống kê khi giá trị  $p < 0,05$ , được chọn vào mô hình hồi quy đa biến.

- Phân tích hồi quy logistic đơn biến giữa rối loạn chức năng tâm trương, bất thường chỉ số Tei với các chỉ số mục tiêu điều trị, các YTNC. Các yếu tố có ý nghĩa thống kê khi giá trị  $p < 0,05$ , được chọn vào mô hình hồi quy đa biến.

- Sử dụng đường cong ROC tìm giá trị dự báo và điểm cắt giới hạn của các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến bất thường tim mạch. Khả năng dự báo hay chẩn đoán của yếu tố phụ thuộc vào diện tích dưới đường cong ROC càng lớn, giá trị dự báo càng tốt và có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ . Điểm cắt giới hạn dựa trên độ nhạy, độ đặc hiệu có giá trị cao nhất.

#### **2.2.8.2. Phần mềm thống kê**

Sử dụng chương trình xử lý số liệu thống kê SPSS 16.0.

### **2.3. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU**

- Tất cả các phương pháp thăm dò trên được giải thích và được sự đồng ý của bệnh nhân trước khi thực hiện. Đảm bảo an toàn tuyệt đối thông tin cá nhân, tôn trọng quyền lợi và quyết định của người bệnh.

- Can thiệp chủ yếu qua hướng dẫn, giáo dục, cung cấp thông tin, giải đáp, tư vấn, nâng cao hiểu biết của bệnh nhân và người thân về bệnh ĐTD tít 2 và THA.

- Khuyến khích bệnh nhân thay đổi lối sống tích cực, phù hợp, tuân thủ chế độ điều trị dùng thuốc, tái khám theo lịch hẹn của cơ sở y tế quản lý. Đảm bảo không có bất kỳ can thiệp nào vào chế độ điều trị gây bất lợi hay xảy ra biến cố nguy hiểm, ảnh hưởng về thể chất, vật chất, tinh thần của người bệnh.

## Chương 3

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu trên 116 bệnh nhân ĐTD tít 2 có THA nhưng không có bệnh tim thiếu máu cục bộ, chúng tôi ghi nhận kết quả như sau:

#### 3.1. ĐẶC ĐIỂM THEO MỤC TIÊU KHUYẾN CÁO ESC-EASD CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU TẠI THỜI ĐIỂM BAN ĐẦU

**Bảng 3.1. Đặc điểm BMI, VB, huyết áp động mạch theo ESC-EASD**

Yếu tố mục tiêu		Đạt		Không đạt		TB ± DLC (đơn vị tính)
		Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
BMI	< 25 kg/m <sup>2</sup>	84	72,4	32	27,6	22,62 ± 4,84 (kg/m <sup>2</sup> )
	< 23 kg/m <sup>2</sup>	67	57,8	49	42,2	
VB < 90cm (nam) < 80cm (nữ)		41	35,3	75	64,7	86,24 ± 13,27 (cm)
HATT <140 mmHg và HATTr <85 mmHg		47	40,5	69	59,5	143,88 ± 28,37(mmHg) 81,21 ± 12,73 (mmHg)

Bệnh nhân đạt mục tiêu điều trị về BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> chiếm tỷ lệ 72,4%. Nếu BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> dành cho người Nam Á chiếm tỷ lệ 57,8%.

Tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu VB là 35,3% và đạt mục tiêu huyết áp là 40,5%

**Bảng 3.2. Đặc điểm kiểm soát glucose máu theo ESC-EASD**

Yếu tố mục tiêu (đơn vị tính)	Đạt		Không đạt		TB ± DLC (đơn vị tính)
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Glucose đói < 7,2 mmol/L	30	25,9	86	74,1	11,29 ± 5,61
Glucose sau ăn < 10 mmol/L	26	22,4	90	77,6	14,40 ± 4,80
HbA1C < 7%	39	33,6	77	66,4	8,36 ± 2,49
Cả 3 mục tiêu glucose máu	11	9,5	105	90,5	

Nhóm bệnh nhân không đạt mục tiêu glucose đói (74,1%), glucose sau ăn (77,6%), HbA1c (66,4%) chiếm tỷ lệ cao hơn đáng kể so với nhóm đạt được mục tiêu. Nhóm kiểm soát đạt được tất cả 3 mục tiêu glucose máu chiếm tỷ lệ rất thấp (9,5%).

**Bảng 3.3. Đặc điểm kiểm soát lipid máu theo ESC-EASD**

Yếu tố (đơn vị tính)	Đạt		Không đạt		TB ± ĐLC (mmol/L)
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
TC < 4,5 mmol/L	46	39,7	70	60,3	5,17 ± 1,47
TG < 2,3 mmol/L	69	59,5	47	40,5	2,45 ± 1,97
LDL.C < 2,5 mmol/L	24	20,7	92	79,3	3,33 ± 1,06
HDL.C ≥ 1 mmol/L	75	64,7	41	35,3	1,07 ± 0,29
Non-HDL.C < 3,3 mmol/L	33	28,4	83	71,6	4,10 ± 1,42
Cả 5 mục tiêu lipid máu	12	10,3	104	89,7	

Tỷ lệ không đạt mục tiêu lần lượt với TC (60,3%), LDL.C (79,3%), Non-HDL.C (71,6%) và không đạt cả 5 mục tiêu lipid máu (89,7%) đều chiếm tỷ lệ khá cao. Ngược lại, nhóm đạt được mục tiêu TG (59,5%) và HDL.C (64,7%) chiếm tỷ lệ cao hơn so với nhóm không đạt 2 mục tiêu này.

### **3.2. ĐẶC ĐIỂM CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ TIM MẠCH KHÁC CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU TẠI THỜI ĐIỂM BAN ĐẦU**

**Bảng 3.4. Đặc điểm của các yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống**

Yếu tố	Phân nhóm	Số lượng	Tỷ lệ %	TB ± ĐLC (năm) Trung vị (Tối thiểu-Tối đa)
Tuổi	< 60 tuổi	37	31,9	65,6 ± 9,90
	≥ 60 tuổi	79	68,1	
Thời gian PHĐTĐ	< 10 năm	91	78,4	6,10 ± 4,89
	≥ 10 năm	25	21,6	
Thời gian PHTHA	< 10 năm	96	82,8	3 (0 - 31)
	≥ 10 năm	20	17,2	
Giới	Nam	17	14,7	
	Nữ	99	85,3	
Hút thuốc lá	Có	12	10,3	
	Không	104	89,7	
Hoạt động thể lực	Ít hoạt động	83	71,6	
	Có	33	28,4	

Nhóm bệnh nhân  $\geq 60$  tuổi (68,1%), bệnh nhân nữ (85,3%), ít hoạt động thể lực (71,6%), không hút thuốc lá (89,7%), thời gian phát hiện ĐTD  $< 10$  năm (78,4%), thời gian phát hiện THA  $< 10$  năm (82,8%) chiếm tỷ lệ cao hơn nhiều so với nhóm còn lại.

**Bảng 3.5. Đặc điểm Hs-CRP, UACR, eGFR của đối tượng nghiên cứu**

YTNC (đơn vị tính)	Không nguy cơ		Có nguy cơ	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
Hs-CRP $\geq 3$ mg/dl	88	75,9	28	24,1
Trung vị (Tối thiểu-Tối đa)	0,63 (0,01-19,8)			
UACR $\geq 3$ mg/mmol	65	56,0	51	44,0
Trung vị (Tối thiểu-Tối đa)	1,74 (0 - 369,92)			
eGFR $< 60$ ml/ph/1,73 m <sup>2</sup>	85	73,3	31	26,7
TB $\pm$ ĐLC (ml/ph/1,73 m <sup>2</sup> )	72,84 $\pm$ 18,07			

Nhóm có nguy cơ tim mạch bao gồm Hs-CRP  $\geq 3$ ng/dl (24,1%), eGFR  $< 60$  ml/ph/1,73 m<sup>2</sup> (26,7%) và UACR  $\geq 3$  mg/mmol (44%) chiếm tỷ lệ thấp hơn so với nhóm không có nguy cơ.

**Bảng 3.6. Đặc điểm IMTc, mảng xơ vữa động mạch cảnh**

Yếu tố (đơn vị tính)	Không nguy cơ		Có nguy cơ	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
IMTc $\geq 0,9$ mm	27	23,3	89	76,7
Trái: TB $\pm$ ĐLC (mm)	1,33 $\pm$ 0,70			
Phải: TB $\pm$ ĐLC (mm)	1,20 $\pm$ 0,68			
Mảng xơ vữa ĐMC	61	52,6	55	47,4
+ 1 bên ĐMC			36	65,5
+ 2 bên ĐMC			19	34,5

Nhóm bệnh nhân có nguy cơ với IMTc  $\geq 0,9$  mm chiếm tỷ lệ rất cao (76,7%), ngược lại bệnh nhân có mảng xơ vữa động mạch cảnh (47,4%) chiếm tỷ lệ thấp hơn so với nhóm không có mảng xơ vữa.



### 3.3. BIỂU HIỆN TIM (SINH HÓA VÀ SIÊU ÂM TIM) CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU TẠI THỜI ĐIỂM BAN ĐẦU

**Bảng 3.7. Đặc điểm NT-proBNP theo tuổi, giới, eGFR của đối tượng nghiên cứu**

Yếu tố	Phân nhóm	Số lượng	NT-proBNP (pg/ml) Trung vị (Tối thiểu-Tối đa)	p
Giới	Nam	17	73,24 (4,99 -737,6)	> 0,05
	Nữ	99	137,4 (4,99-1528)	
Tuổi (năm)	≥ 60	37	154,9 (10,13 – 1528)	< 0,05
	< 60	79	84,4 (4,99 – 811,6)	
	≥ 75	28	197,3 (28,42 – 1528)	< 0,05
	< 75	88	115,3 (4,99 – 811,6)	
eGFR ml/ph/1,73m <sup>2</sup>	< 60	31	284,4 (34,43 – 1119)	< 0,001
	≥ 60	85	105,8 (4,99 – 1528)	
Chung		116	134,40 (4,99 – 1528)	

Giá trị trung vị của NT-proBNP chung là 134,4 pg/ml. Nồng độ NT-proBNP có khác biệt giữa hai nhóm tuổi ≥ 60 (154,9 pg/ml) với < 60 tuổi (84,4 pg/ml), với p < 0,05. Tương tự, cũng có khác biệt nồng độ NT-proBNP giữa hai nhóm eGFR < 60 (284,4 pg/ml) và ≥ 60 ml/ph/1,73m<sup>2</sup> (105,8 pg/ml), với p < 0,001.

**Bảng 3.8. Phân bố tỷ lệ NT-proBNP theo tuổi, giới, eGFR**

Yếu tố	Phân nhóm	NT-proBNP (pg/ml)			Tổng n	p
		< 125 n (%)	125 - 450 n (%)	> 450 n (%)		
Giới	Nam	9 (52,94%)	3 (17,64%)	5 (29,42%)	17	> 0,05
	Nữ	48 (48,5%)	38 (38,4%)	13 (13,1%)	99	
Tuổi (năm)	≥ 60	34 (43%)	31 (39,3%)	14 (17,7%)	79	> 0,05
	< 60	23 (62,2%)	10 (27%)	4 (10,8%)	37	
	≥ 75	9 (32,1%)	12 (42,9%)	7 (25%)	28	> 0,05
	< 75	48 (54,5%)	29 (33%)	11 (12,5%)	88	
eGFR ml/ph/1,73m <sup>2</sup>	< 60	10 (32,3%)	13 (41,9%)	8 (25,8%)	31	> 0,05
	≥ 60	47 (55,3%)	28 (32,9%)	10 (11,8%)	85	
Tổng		57 (49,14%)	41 (35,34%)	18 (15,52%)	116	

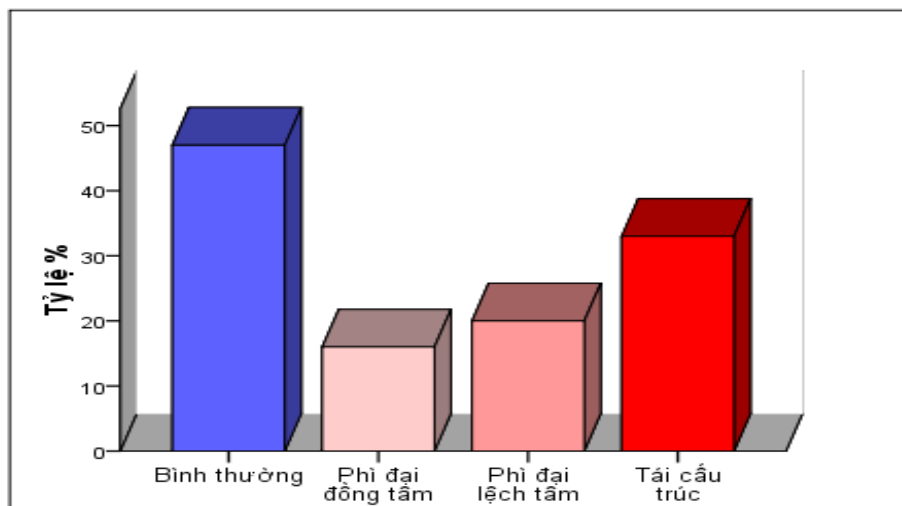
Tỷ lệ NT-proBNP ở các mức độ < 125 pg/ml (49,14%), 125-450 pg/ml (35,34%), > 45p pg/ml (15,52%) và không khác biệt theo giới, theo nhóm tuổi, theo mức độ eGFR, với p > 0,05.

**Bảng 3.9. Đặc điểm một số thông số siêu âm tim của đối tượng nghiên cứu**

Thông số	Nam (n=17) TB ± ĐLC	Nữ (n=99) TB ± ĐLC	Chung (n=116) TB ± ĐLC	p
RWT	0,40 ± 0,07	0,43 ± 0,08	0,42 ± 0,08	> 0,05
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	90,21 ± 27,35	91,76 ± 23,06	91,53 ± 23,61	> 0,05
E/A	0,77 ± 0,29	0,77 ± 0,24	0,77 ± 0,25	> 0,05
DT (ms)	241,06 ± 94,53	216,29 ± 56,33	219,71 ± 63,33	> 0,05
IVRT (ms)	105,53 ± 29,83	101,82 ± 29,09	102,36 ± 29,09	> 0,05
ICT (ms)	75,65 ± 10,54	86,78 ± 16,99	85,15 ± 16,64	> 0,05
EF (%)	69,39 ± 5,63	71,91 ± 6,85	71,54 ± 6,72	> 0,05
Chỉ số Tei	0,76 ± 0,22	0,76 ± 0,24	0,76 ± 0,23	> 0,05

Giá trị trung bình các thông số hình thái thất trái RWT ( $0,43 \pm 0,08$ ), LVMI ( $91,53 \pm 23,61$  g/m<sup>2</sup>) và không khác biệt giữa nam với nữ, ( $p > 0,05$ ).

Trung bình các thông số chức năng thất trái lần lượt là E/A ( $0,77 \pm 0,25$ ), DT ( $219,71 \pm 63,33$  ms), IVRT ( $102,36 \pm 29,09$  ms), ICT ( $85,15 \pm 16,64$  ms), EF ( $71,54 \pm 6,72$  %), chỉ số Tei ( $0,76 \pm 0,23$ ) và không khác biệt giữa nam với nữ, ( $p > 0,05$ ).

**Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ các dạng bất thường hình thái thất trái**

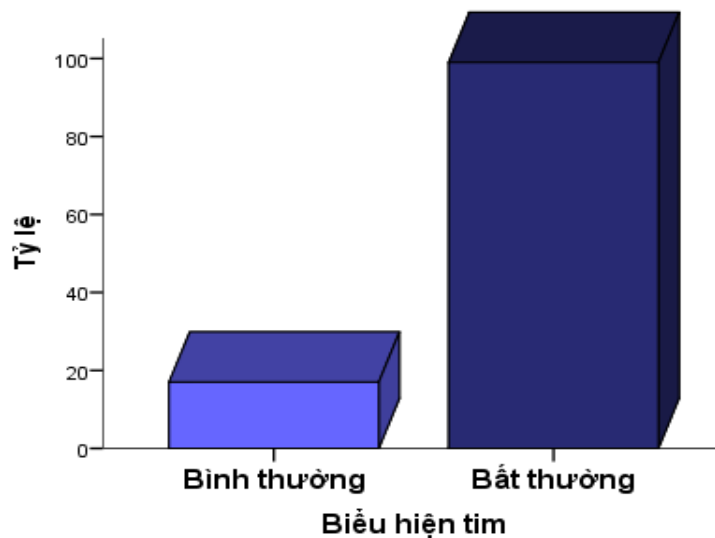
Bất thường hình thái thất trái chiếm tỷ lệ 59,5%, trong đó tái cấu trúc thất trái chiếm tỷ lệ cao nhất 47,8%; phi đại lệch tâm 29% và 23,2% phi đại đồng tâm.

**Bảng 3.10. Phân bố tỷ lệ biểu hiện chức năng thất trái qua siêu âm tim**

Nhóm		Bình thường		Bệnh lý	
		Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
Rối loạn chức năng tâm trương		29	25	87	75
Phân độ	Độ I			76	87,4
	Độ II			11	12,6
Chỉ số Tei	$\geq 0,75$	68	58,6	48	41,4
	$\geq 0,53$	23	19,8	93	80,2

Tỷ lệ rối loạn chức năng tâm trương (75%) cao hơn so với nhóm có chức năng tâm trương bình thường (25%), trong đó chiếm tỷ lệ cao nhất là rối loạn độ I (87,4%), độ II (12,6%) và không có độ III.

Tỷ lệ bệnh nhân có bất thường chỉ số Tei  $\geq 0,75$  chiếm tỷ lệ 41,4% thấp hơn so với nhóm có chỉ số Tei  $< 0,75$  (58,6%). Ngoài ra, tỷ lệ bệnh nhân có chỉ số Tei  $\geq 0,53$  chiếm tỷ lệ là 80,2%.

**Biểu đồ 3.2. Phân bố tỷ lệ bất thường biểu hiện tim**

- Có 85,3% bệnh nhân ĐTĐ tít 2 có THA phát hiện bất thường tim gồm bất thường qua sinh hóa và siêu âm tim (hình thái, chức năng tâm trương thất trái và chỉ số Tei), cao hơn so với nhóm có biểu hiện tim bình thường (14,7%).

### 3.4. LIÊN QUAN GIỮA BIỂU HIỆN TIM VỚI MỤC TIÊU KHUYẾN CÁO ESC-EASD VÀ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ KHÁC CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU TẠI THỜI ĐIỂM BAN ĐẦU

#### 3.4.1. Liên quan giữa biểu hiện tim với mục tiêu của khuyến cáo ESC-EASD

**Bảng 3.11. Nguy cơ bất thường biểu hiện tim liên quan mục tiêu BMI, VB, huyết áp theo khuyến cáo ESC-EASD**

Yếu tố mục tiêu (đơn vị tính)		Biểu hiện tim		Tổng (n=116)
		Bình thường (n=17)	Bất thường (n=99)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	≥ 25	2	30	32
	< 25	15	69	84
	OR (95% KTC); p	3,26 (0,70 - 15,16); 0,148		
	≥ 23	7	42	49
	< 23	10	57	67
	OR (95% KTC); p	1,05 ( 0,37 – 2,99); 0,923		
VB (cm)	≥ 80 (nữ); ≥ 90 (nam)	10	65	75
	< 80 (nữ); <90 (nam)	7	34	41
	OR (95% KTC); p	1,34 (0,47 - 3,83); 0,586		
Huyết áp (mmHg)	≥ 140/85	6	63	69
	< 140/85	11	36	47
	OR (95% KTC); p	<b>3,21 (1,09 – 9,41); 0,028</b>		

Không đạt mục tiêu BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> làm tăng nguy cơ bất thường biểu hiện tim gấp 3,16 lần, hay BMI ≥ 23 kg/m<sup>2</sup> làm tăng nguy cơ bất thường biểu hiện tim gấp 1,05 lần, với p > 0,05.

Không đạt mục tiêu VB cũng làm tăng nguy cơ bất thường biểu hiện tim gấp 1,34 lần so với nhóm đạt mục tiêu, nhưng không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Không đạt mục tiêu điều trị về huyết áp sẽ làm tăng nguy cơ bất thường tim qua siêu âm cao gấp 3,21 lần so với nhóm đạt mục tiêu huyết áp, khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.12. Nguy cơ bất thường biểu hiện tim liên quan mục tiêu kiểm soát glucose máu theo khuyến cáo ESC-EASD**

Yếu tố mục tiêu (đơn vị tính)		Biểu hiện tim		Tổng (n=116)
		Bình thường (n=17)	Bất thường (n=99)	
Glucose đói (mmol/L)	$\geq 7,2$	9	77	86
	$< 7,2$	8	22	30
	OR (95% KTC); p	<b>3,11 (1,07 – 9,01); 0,031</b>		
Glucose sau ăn (mmol/L)	$\geq 10$	11	79	90
	$< 10$	6	20	26
	OR (95% KTC); p	2,16 ( 0,71 – 6,53); 0,168		
HbA1C (%)	$\geq 7$	9	68	77
	$< 7$	8	31	39
	OR (95% KTC); p	1,95 (0,69 – 5,53); 0,204		
Kiểm soát mục tiêu glucose máu	1-2	12	93	105
	3	5	6	11
	OR (95% KTC); p	<b>6,46 (1,71 – 24,43); 0,002</b>		

Nguy bất thường biểu hiện tim liên quan mục tiêu glucose đói với OR là 3,11 (95% KTC: 1,07 – 9,01),  $p < 0,05$ .

Kiểm soát đạt 1-2 mục tiêu glucose máu có nguy cơ bất thường biểu hiện tim cao gấp 6,46 lần, khác biệt so với nhóm kiểm soát đạt được tất cả 3 mục tiêu glucose máu, với  $p > 0,05$ .

Không đạt mục tiêu glucose sau ăn và HbA1C làm tăng nguy cơ bất thường biểu hiện tim lần lượt gấp 2,16 lần; 1,95 lần, với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.13. Nguy cơ biểu hiện tim bất thường liên quan mục tiêu kiểm soát lipid máu theo khuyến cáo ESC-EASD**

Yếu tố mục tiêu (đơn vị tính)		Biểu hiện tim		Tổng (n=116)
		Bình thường (n=17)	Bất thường (n=99)	
TC (mmol/L)	$\geq 4,5$	10	60	70
	$< 4,5$	7	39	46
	OR (95% KTC); p	1,08 (0,38 - 3,07); 0,890		
TG (mmol/L)	$\geq 2,3$	7	40	47
	$< 2,3$	10	59	69
	OR (95% KTC); p	0,97 (0,34 - 2,76); 0,952		
LDL.C (mmol/L)	$\geq 2,5$	15	77	92
	$< 2,5$	2	22	24
	OR (95% KTC); p	0,47 (0,10 - 2,20); 0,518		
HDL.C (mmol/L)	$< 1$	6	35	41
	$\geq 1$	11	64	75
	OR (95% KTC); p	1,00 (0,34 - 2,94); 0,996		
Non- HDL.C (mmol/L)	$\geq 3,3$	14	69	83
	$< 3,3$	3	30	33
	OR (95% KTC); p	0,49 (0,13 - 1,84); 0,285		
Kiểm soát mục tiêu lipid máu	1 - 4	15	89	104
	5	2	10	12
	OR (95% KTC); p	1,19 (0,24 - 5,96); 0,688		

Không đạt các mục tiêu lipid máu làm tăng nguy bất thường hình thái thất trái lần lượt cao gấp 1,19 lần ở nhóm đạt 1-4 mục tiêu lipid máu, gấp 1,08 lần với TC, 1,0 lần với HDL.C, 0,97 lần với TG, gấp 0,49, 0,47 với Non-HDL.C, LDL.C, nhưng không có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

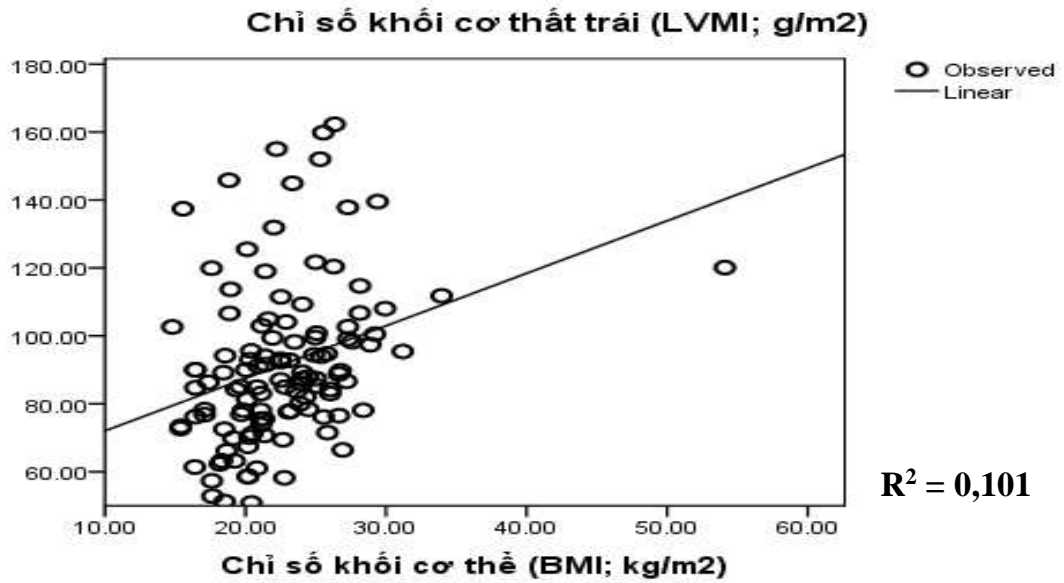
**3.4.1.1. Tương quan ban đầu giữa thông số hình thái tim với các chỉ số mục tiêu theo khuyến cáo ESC-EASD**

**Bảng 3.14. Tương quan giữa LVMI, RWT với các mục tiêu điều trị**

Yếu tố (đơn vị tính)	LVMI (g/m <sup>2</sup> )	
	Hệ số r	p
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>0,39</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>VB (cm)</b>	<b>0,34</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>HATT (mmHg)</b>	<b>0,27</b>	<b>&lt;0,005</b>
HATTr (mmHg)	0,16	>0,05
Glucose đói (mmol/L)	0,05	>0,05
Glucose sau ăn (mmol/L)	0,05	>0,05
HbA1C (%)	-0,05	>0,05
TC (mmol/L)	0,09	> 0,05
TG (mmol/L)	0,07	> 0,05
HDL.C (mmol/L)	-0,12	> 0,05
LDL.C (mmol/L)	0,13	> 0,05
Non-HDL.C (mmol/L)	0,07	> 0,05

LVMI tương quan thuận với chỉ số BMI ( $r=0,39$ ), VB ( $r=0,34$ ) và huyết áp tâm thu ( $r=0,27$ ), có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

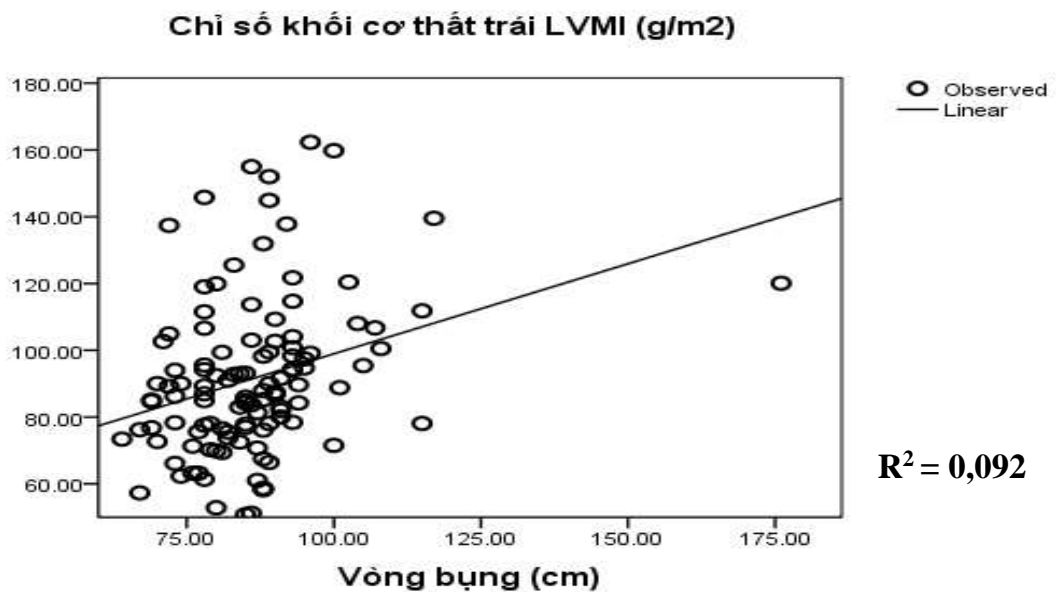
Chưa ghi nhận mối tương quan giữa LVMI với các chỉ số kiểm soát glucose (glucose đói, glucose sau ăn, HbA1C) và nhóm các chỉ số bilan lipid máu (TC, TG, HDL.C, LDL.C, Non-HDL.C), với  $p > 0,05$ .



### Đồ thị 3.1. Tương quan giữa LVMI và BMI

Có tương quan thuận giữa LVMI và BMI với  $r = 0,317$ ;  $p < 0,001$ .

Phương trình hồi quy tuyến tính:  $y = 56,56 + 1,55x$ .

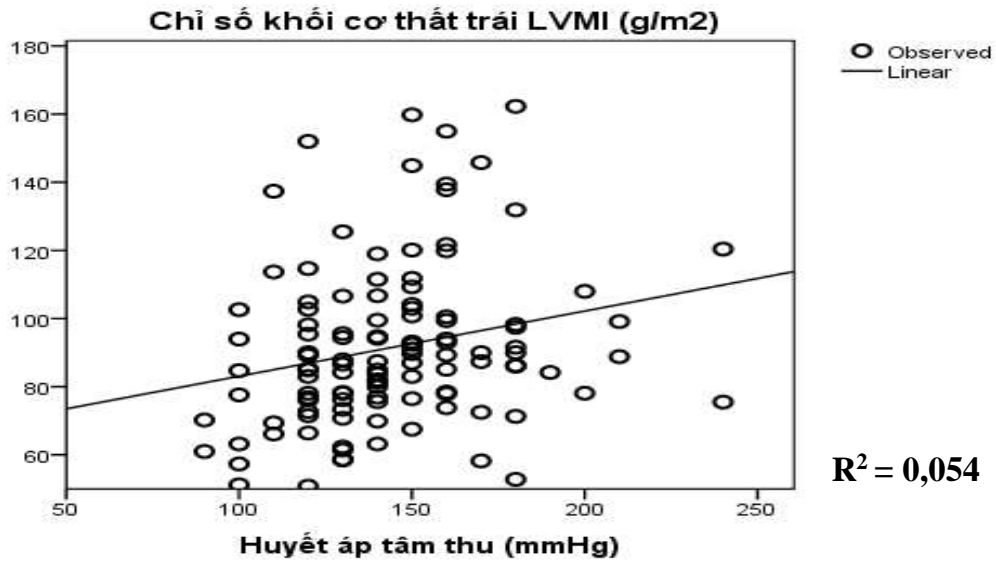


### Đồ thị 3.2. Tương quan giữa LVMI và vòng bụng

Có tương quan thuận giữa LVMI và VB với  $r = 0,303$ ;  $p < 0,001$ .

Phương trình hồi quy tuyến tính:  $y = 45,02 + 0,54 x$ .





**Đồ thị 3.3. Tương quan giữa LVMI và huyết áp tâm thu**

Tương quan thuận giữa LVMI và huyết áp tâm thu với  $r = 0,232$ ;  $p < 0,05$ .

Phương trình hồi quy tuyến tính:  $y = 63,93 + 0,19 x$ .

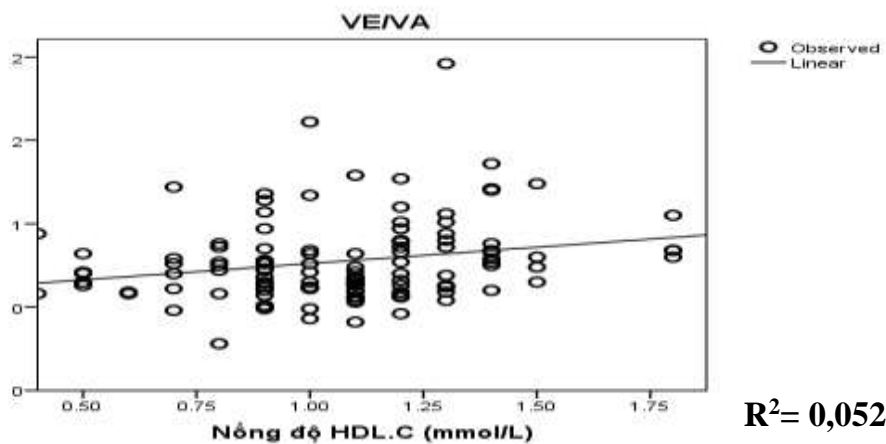
**3.4.1.2. Tương quan giữa thông số chức năng thất trái với các chỉ số mục tiêu theo khuyến cáo ESC-EASD**

**Bảng 3.15. Tương quan E/A, DT, chỉ số Tei với các chỉ số mục tiêu**

Yếu tố (đơn vị tính)	E/A		DT (ms)		Chỉ số Tei	
	Hệ số r	p	Hệ số r	p	Hệ số r	p
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0,03	>0,05	0,01	>0,05	-0,02	>0,05
VB (cm)	0,04	>0,05	0,03	>0,05	-0,02	>0,05
HATT (mmHg)	-0,15	>0,05	0,08	>0,05	-0,05	>0,05
HATTr (mmHg)	-0,11	>0,05	0,04	>0,05	-0,03	>0,05
Glucose đói (mmol/L)	0,03	>0,05	-0,11	>0,05	-0,01	>0,05
Glucose sau ăn (mmol/L)	-0,05	>0,05	-0,04	>0,05	0,01	>0,05
HbA1C (%)	-0,07	>0,05	0,01	>0,05	-0,05	>0,05
TC (mmol/L)	0,17	>0,05	-0,11	>0,05	0,14	>0,05
<b>TG (mmol/L)</b>	0,06	>0,05	<b>-0,20</b>	<b>&lt;0,05</b>	0,07	>0,05
<b>HDL.C (mmol/L)</b>	<b>0,23</b>	<b>&lt;0,05</b>	0,08	>0,05	-0,01	>0,05
LDL.C (mmol/L)	0,14	>0,05	-0,05	>0,05	0,10	>0,05
Non-HDL.C (mmol/L)	0,13	>0,05	-0,13	>0,05	0,15	>0,05

Tương quan thuận mức độ yếu giữa E/A và HDL.C ( $r=0,23$ ), có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Tương quan nghịch mức độ yếu giữa DT và TG ( $r = - 0,20$ ) với  $p < 0,05$ .

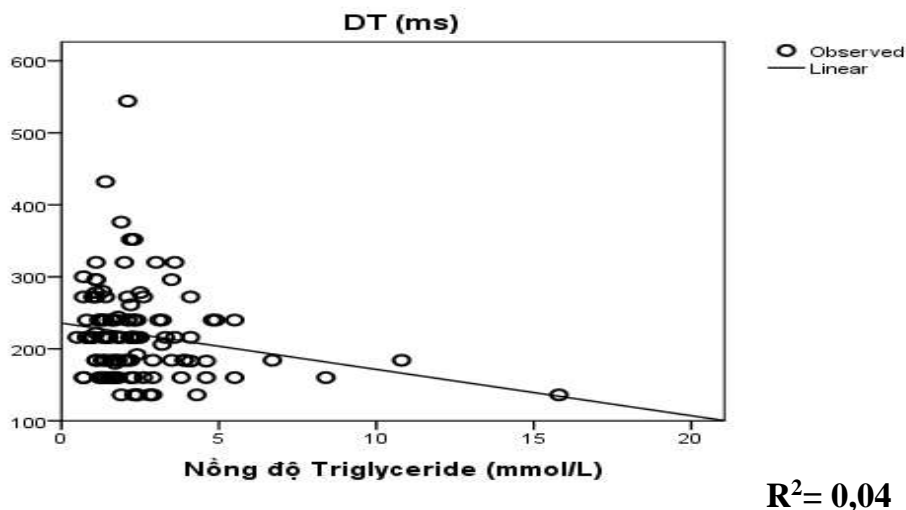
Chưa ghi nhận tương quan giữa E/A, DT, chỉ số Tei với các thông số BMI, VB, huyết áp (HATT, HATTr), kiểm soát glucose máu (glucose đói, glucose sau ăn, HbA1C), kiểm soát lipid (TC, LDL.C, Non-HDL), với  $p > 0,05$ .



#### Đồ thị 3.4. Tương quan giữa E/A và HDL.C

Tương quan thuận giữa E/A với HDL.C,  $r = 0,229$ ,  $p < 0,05$ .

Phương trình hồi quy tuyến tính:  $y = 0,57 + 0,2 x$ .



#### Đồ thị 3.5. Tương quan giữa DT và Triglycerides

Tương quan nghịch giữa DT với TG,  $r = -0,20$ ,  $p < 0,05$ .

Phương trình hồi quy tuyến tính:  $y = 235,70 - 6,43 x$ .

### 3.4.2. Liên quan ban đầu giữa biểu hiện tim với các yếu tố nguy cơ tim mạch

**Bảng 3.16. Nguy cơ bất thường biểu hiện tim liên quan TGPHĐTĐ và TGPHTHA**

Yếu tố mục tiêu (đơn vị tính)		Biểu hiện tim		Tổng (n=116)
		Bình thường (n=17)	Bất thường (n=99)	
TGPH ĐTĐ (năm)	$\geq 10$	2	23	25
	$< 10$	15	76	91
	OR (95% KTC); p	2,27 (0,48 – 10,67); 0,358		
TGPH THA (năm)	$\geq 10$	1	19	20
	$< 10$	16	80	96
	OR (95% KTC); p	3,80 (0,47 - 30,46); 0,299		

Nhóm bệnh nhân có thời gian phát hiện ĐTĐ  $\geq 10$  năm có nguy cơ bất thường biểu hiện tim gấp 2,27 lần, với  $p > 0,05$ .

Nhóm có thời gian phát hiện bệnh THA  $\geq 10$  năm có nguy cơ bất thường biểu hiện tim cao gấp 3,80 lần, với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.17. Nguy cơ bất thường biểu hiện tim liên quan các yếu tố nguy cơ khác**

Yếu tố mục tiêu (đơn vị tính)		Biểu hiện tim		Tổng (n=116)
		Bình thường (n=17)	Bất thường (n=99)	
Hs-CRP (mg/dl)	$\geq 3$	1	27	28
	$< 3$	16	72	88
	OR (95% KTC); p	6,00 (0,76 – 47,46); 0,068		
UACR (mg/mmol)	$\geq 3$	7	44	51
	$< 3$	10	55	65
	OR (95% KTC); p	1,14 ( 0,40 – 3,25); 0,802		
eGFR (ml/ph/1,73 m <sup>2</sup> )	$< 60$	3	28	31
	$\geq 60$	14	71	85
	OR (95% KTC); p	1,84 (0,49 – 6,90); 0,554		
IMTc (mm)	$\geq 0,9$	11	78	89
	$< 0,9$	6	21	27
	OR (95% KTC); p	2,03 (0,67 – 6,12); 0,204		
Mảng xơ vữa ĐMC	Có	4	51	55
	Không	13	48	61
	OR (95% KTC); p	<b>3,45 (1,05 – 11,33); 0,038</b>		

Nguy cơ bất thường biểu hiện tim ở nhóm có Hs-CRP  $\geq 3$ mg/dl cao gấp 6,0 lần so với nhóm còn lại, với  $p > 0,05$ .

Nhóm bệnh nhân có UACR  $\geq 3$ mg/mmol, eGFR  $< 60$  ml/ph/1,73 m<sup>2</sup> có nguy cơ bất thường biểu hiện tim cao lần lượt là 1,14 lần và 1,84 lần so với nhóm còn lại với  $p > 0,05$ .

Nhóm bệnh nhân có IMTc  $\geq 0,9$  mm có nguy cơ bất thường biểu hiện tim cao gấp 2,03 lần so với nhóm còn lại với  $p > 0,05$ .

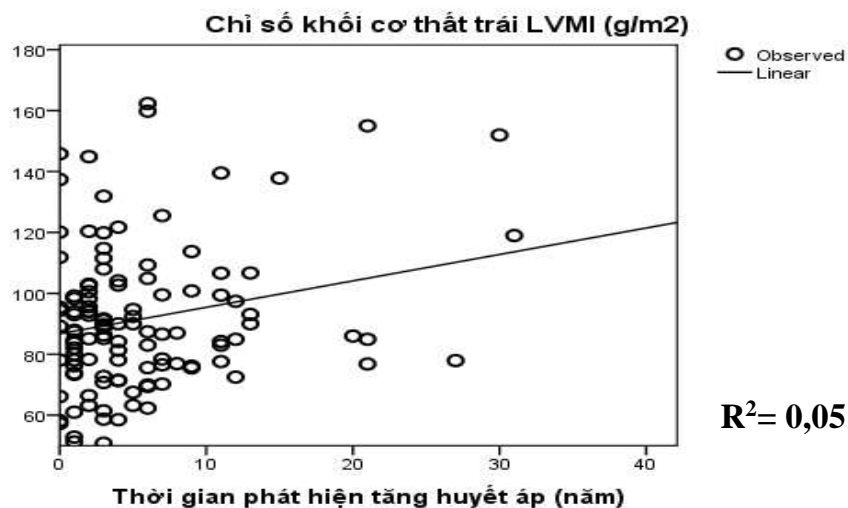
Nhóm có mảng xơ vữa động mạch cảnh có nguy cơ bất thường biểu hiện tim gấp 3,45 lần khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có mảng xơ vữa động mạch cảnh ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.18: Tương quan giữa LVMI, NT-proBNP với các yếu tố nguy cơ**

Yếu tố	LVMI		NT-proBNP	
	Hệ số r	p	Hệ số r	p
TGPHĐTĐ	0,06	> 0,05	<b>0,21</b>	<b>&lt;0,05</b>
TGPHTHA	<b>0,22</b>	<b>&lt; 0,05</b>	0,16	>0,05
Hs-CRP	<b>0,32</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0,23</b>	<b>&lt;0,05</b>
UACR	0,08	> 0,05	<b>0,35</b>	<b>&lt;0,0001</b>
eGFR	-0,17	> 0,05	<b>-0,20</b>	<b>&lt;0,05</b>
IMTc	0,09	> 0,05	0,14	> 0,05

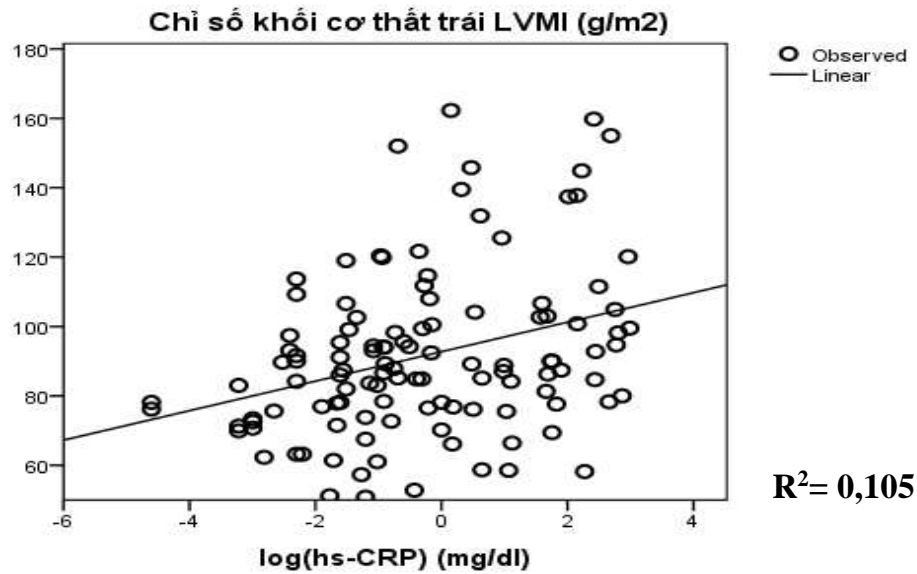
LVMI tương quan thuận với TGPHTHA ( $r = 0,22$ ) và Hs-CRP ( $r = 0,32$ ), với  $p < 0,05$ . Ngoài ra, chưa ghi nhận mối tương quan giữa LVMI với eGFR ( $r = - 0,17$ ), TGPHĐTĐ, UACR, IMTc, với  $p > 0,05$ .

NT-proBNP tương quan thuận với TGPHĐTĐ ( $r = 0,21$ ), Hs-CRP ( $r = 0,23$ ), UACR ( $r = 0,35$ ) và tương quan nghịch với eGFR ( $r = -0,20$ ), với  $p < 0,05$ . Bên cạnh đó, chưa ghi nhận có mối tương quan giữa NT-proBNP với TGPHTHA, IMTc, với  $p > 0,05$ .



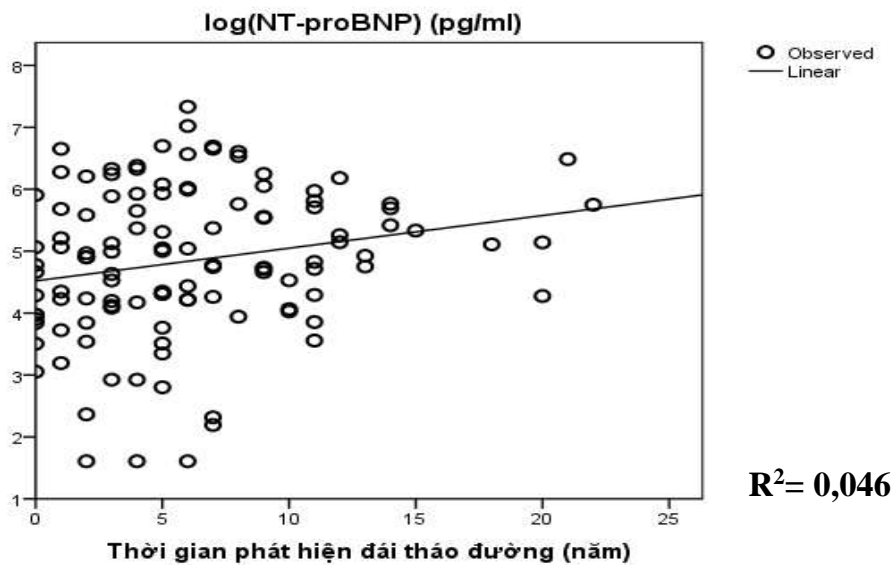
### **Đồ thị 3.6. Tương quan giữa LVMI và thời gian phát hiện tăng huyết áp**

Tương quan thuận giữa LVMI và thời gian phát hiện tăng huyết áp với  $r = 0,224$ ,  $p < 0,05$ . Phương trình hồi quy tuyến tính:  $y = 86,73 + 0,87 x$ .



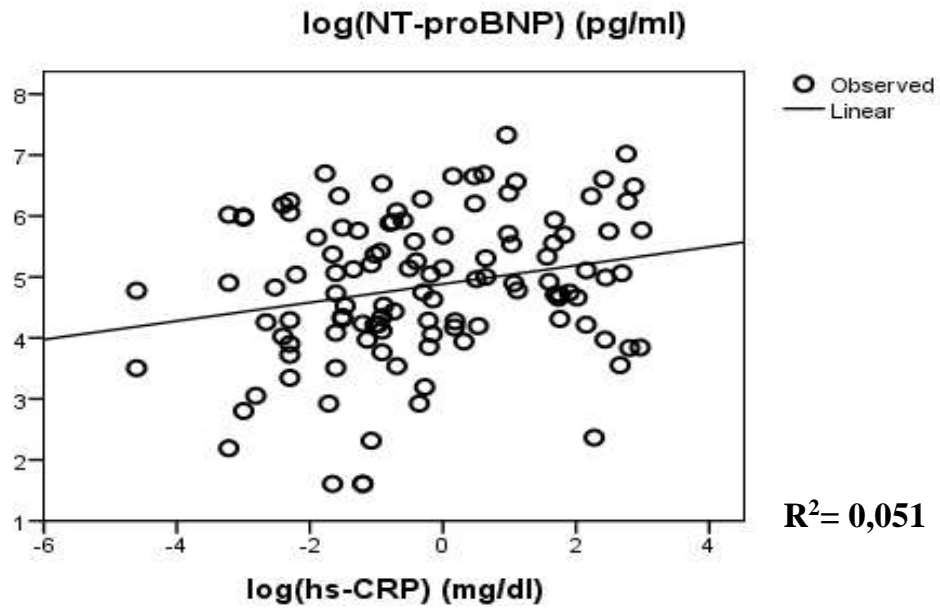
**Đồ thị 3.7. Tương quan giữa LVMI và log (Hs-CRP)**

Tương quan thuận mức độ yếu giữa LVMI và log (Hs-CRP) với  $r = 0,324$ ,  $p < 0,0001$ . Phương trình hồi quy tuyến tính:  $y = 82,75 + 4,25 x$ .



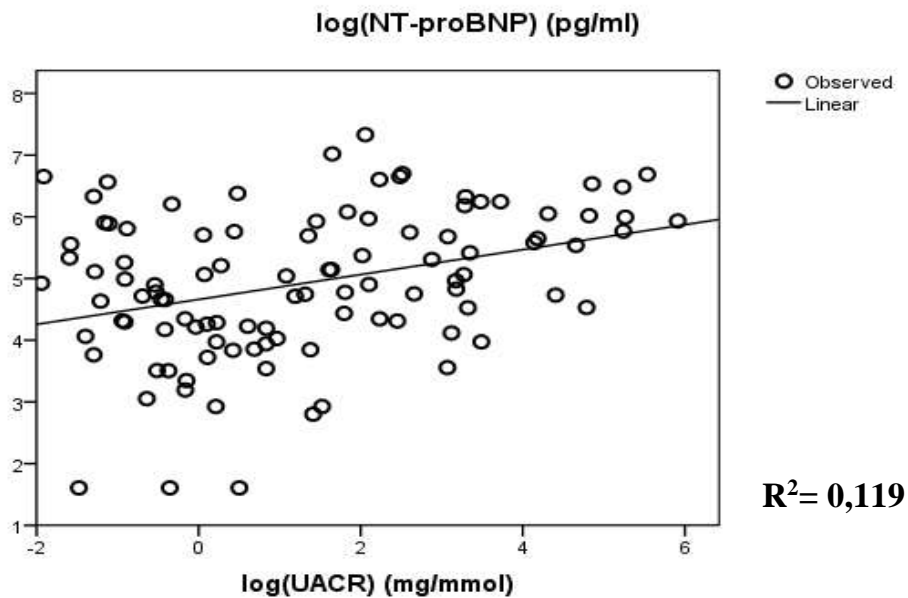
**Đồ thị 3.8: Tương quan giữa log (NT-proBNP) và thời gian phát hiện đái tháo đường**

Tương quan thuận giữa log (NT-proBNP) với thời gian phát hiện ĐTD  $r = 0,214$ ,  $p < 0,05$ . Phương trình hồi quy tuyến tính:  $y = 4,52 + 0,05 x$ .



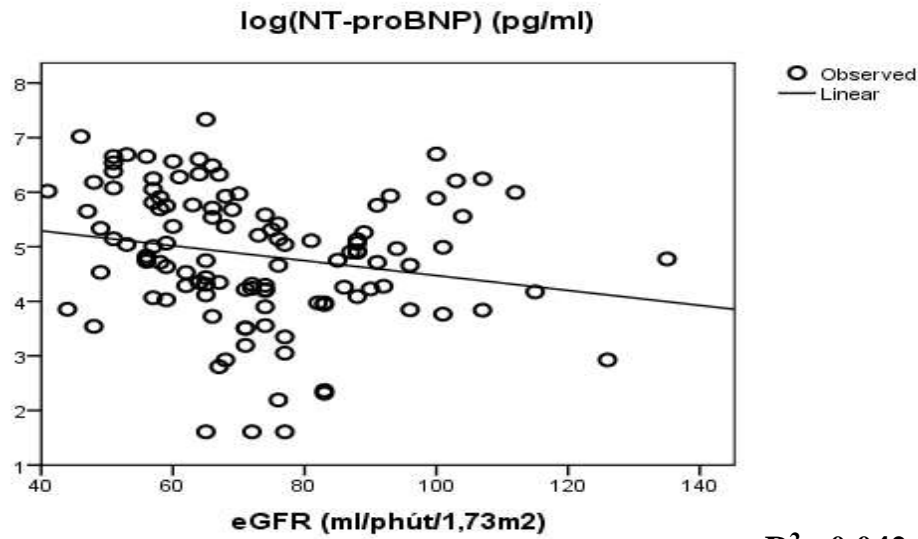
**Đồ thị 3.9. Tương quan giữa log (NT-proBNP) và log (Hs-CRP)**

Tương quan thuận mức độ yếu giữa log (NT-proBNP) với log (Hs-CRP),  $r = 0,226$ ,  $p < 0,05$ . Phương trình hồi quy tuyến tính:  $y = 4,89 + 0,15 x$ .



**Đồ thị 3.10. Tương quan giữa log (NT-proBNP) và log (UACR)**

Tương quan thuận giữa log (NT-proBNP) với log (UACR),  $r = 0,345$ ,  $p < 0,0001$ . Phương trình hồi quy tuyến tính:  $y = 4,66 + 0,20 x$ .



$R^2 = 0,042$

**Đồ thị 3.11. Tương quan giữa log (NT-proBNP) và eGFR**

Tương quan nghịch giữa log (NT-proBNP) với eGFR,  $r = -0,204$ ,  $p < 0,05$ .

Phương trình hồi quy tuyến tính:  $y = 5,84 - 0,01 x$ .

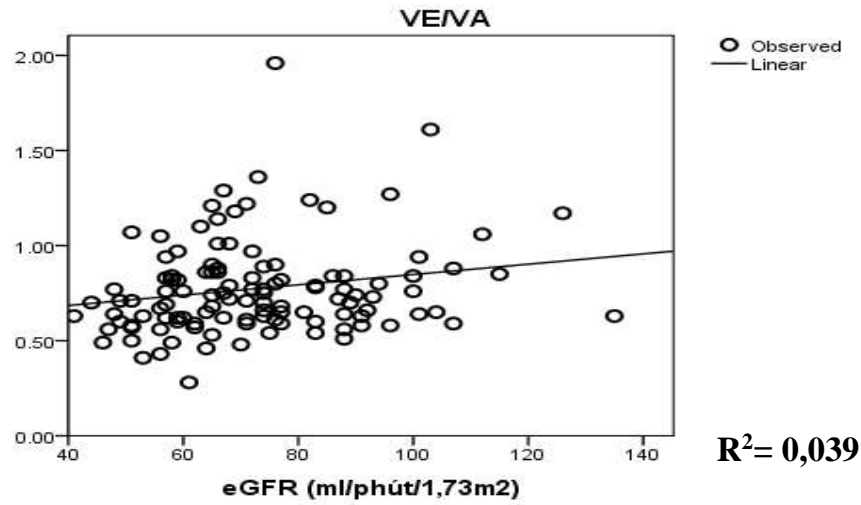
**Bảng 3.19. Tương quan giữa VE/VA, DT, chỉ số Tei với các yếu tố nguy cơ tim mạch**

Yếu tố (đơn vị tính)	E/A		DT (ms)		Chỉ số Tei	
	Hệ số r	P	Hệ số r	p	Hệ số r	p
TGPHĐTĐ (năm)	-0,05	>0,05	0,12	>0,05	-0,10	>0,05
TGPHTHA(năm)	-0,17	>0,05	0,10	>0,05	-0,01	>0,05
Hs-CRP (3mg/dl)	-0,11	>0,05	-0,04	>0,05	-0,14	>0,05
UACR (mg/mmol)	-0,05	>0,05	-0,04	>0,05	-0,12	>0,05
eGFR (ml/ph/1,73 m <sup>2</sup> )	<b>0,20</b>	<b>&lt;0,05</b>	-0,04	>0,05	-0,01	>0,05
IMTc (mm)	-0,11	>0,05	0,02	>0,05	0,10	>0,05

Tương quan thuận giữa E/A với eGFR ( $r = 0,20$ ), với  $p < 0,05$ . Chưa ghi nhận tương quan giữa E/A với các yếu tố TGPHĐTĐ, TGPHTHA, Hs-CRP, UACR, IMTC, với  $p > 0,05$ .

Chưa ghi nhận mối tương quan giữa DT, chỉ số Tei với các thông số TGPHĐTĐ, TGPHTHA, Hs-CRP, UACR, eGFR, IMTC, với  $p > 0,05$ .





**Đồ thị 3.12. Tương quan giữa E/A và eGFR**

Tương quan thuận mức độ yếu giữa E/A với eGFR,  $r = -0,197$ ,  $p < 0,05$ .

Phương trình hồi qui  $y = 0,58 + 0,003 x$ .

### 3.4.3. Tương quan đa biến giữa biểu hiện tim với mục tiêu điều trị và các yếu tố nguy cơ tim mạch khác

**Bảng 3.20. Phân tích đa biến giữa LVMI với các mục tiêu theo khuyến cáo ESC-EASD và các yếu tố nguy cơ tim mạch khác**

Yếu tố	LVMI			
	B	$\beta$ hiệu chỉnh	t	p
Hằng số	32,88		2,12	<b>0,03</b>
BMI	0,35	0,07	0,36	0,71
Vòng bụng	0,29	0,16	0,83	0,41
TGPHTHA	0,91	0,23	2,83	<b>0,005</b>
HATT	0,15	0,18	2,13	<b>0,03</b>
Log (Hs-CRP)	9,19	0,30	3,63	<b>0,0001</b>

Tương quan hồi quy đa biến giữa LVMI với các YTNC có  $R = 0,515$ ,  $R^2$  điều chỉnh = 0,265,  $p < 0,0001$ .

Phương trình hồi quy đa biến:  $y = 32,88 + 0,91 x$  (thời gian phát hiện tăng huyết áp) + 0,15 x (huyết áp tâm thu) + 9,19 x log (Hs-CRP).

Kết quả phân tích hồi quy đa biến cho thấy, YTNC độc lập ảnh hưởng đến LVMI bao gồm huyết áp tâm thu, thời gian phát hiện tăng huyết áp và Hs-CRP. Trong đó, yếu tố ảnh hưởng đến LVMI mạnh nhất là nồng độ Hs-CRP.

**Bảng 3.21. Tương quan hồi quy đa biến các mục tiêu theo khuyến cáo ESC-EASD và yếu tố nguy cơ tim mạch ảnh hưởng đến rối loạn chức năng tâm trương**

Yếu tố	Rối loạn tâm trương		
	OR	95% khoảng tin cậy	p
BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup>	1,48	0,68 – 3,25	0,32
Hoặc BMI $\geq$ 23 kg/m <sup>2</sup>	1,57	0,68 – 3,64	0,29
HA $\geq$ 140/85 mmHg	0,75	0,32 – 1,75	0,51
Glucose đói $\geq$ 7,2 mmol/L	0,61	0,24 – 1,54	0,29
Non-HDL.C $\geq$ 3,3 mmol/L	5,02	1,58 – 15,92	<b>0,006</b>
Hs-CRP $\geq$ 3 mg/dl	2,24	1,01 – 4,98	<b>0,04</b>
Màng xơ vữa ĐMC	0,70	0,32 – 1,56	0,38

Phân tích hồi quy logistic đa biến các YTNC của rối loạn chức năng tâm trương trên bệnh nhân ĐTD tít 2 có THA, kết quả cho thấy YTNC thật sự là Hs-CRP  $\geq$  3 mg/dl (OR= 2,24), NonHDL.C  $\geq$  3,3 mmol/L (OR= 5,02), với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.22. Tương quan hồi quy đa biến các mục tiêu theo khuyến cáo ESC-EASD và các YTNC ảnh hưởng đến bất thường chỉ số Tei**

Yếu tố	Bất thường chỉ số Tei		
	OR	95% khoảng tin cậy	p
TGPHĐTĐ $\geq$ 10 năm	2,90	1,29 – 6,52	<b>0,01</b>
Kiểm soát đạt $<$ 3 mục tiêu glucose máu	0,10	0,01 – 0,81	<b>0,03</b>
Hs-CRP $\geq$ 3 mg/dl	0,39	0,17 – 0,88	<b>0,02</b>
IMT $\geq$ 0,9 mm	0,32	0,12 – 0,88	<b>0,02</b>

Phân tích hồi quy logistic đa biến các yếu tố ảnh hưởng gây bất thường chỉ số Tei trên bệnh nhân ĐTD tít 2 có THA bao gồm thời gian phát hiện bệnh ĐTD  $\geq$  10 năm, kiểm soát đạt  $<$  3 mục tiêu glucose máu, Hs-CRP  $\geq$  3 mg/dl, IMTc  $\geq$  0,9 mm, với  $p < 0,05$ . Trong số đó, yếu tố nguy cơ có ảnh hưởng mạnh nhất với bất thường chỉ số Tei là TGPHĐTĐ  $\geq$  10 năm với OR= 2,9,  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.23. Tương quan hồi quy đa biến các mục tiêu theo khuyến cáo ESC-EASD và các YTNC ảnh hưởng đến bất thường biểu hiện tim**

Yếu tố	Bất thường biểu hiện tim		
	OR	95% khoảng tin cậy	p
BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup>	<b>2,74</b>	<b>1,21 – 6,24</b>	<b>0,02</b>
Hoặc BMI $\geq$ 23 kg/m <sup>2</sup>	<b>3,42</b>	<b>1,34 – 8,73</b>	<b>0,01</b>
HA $\geq$ 140/85 mmHg	0,75	0,29 – 1,91	0,54
Kiểm soát đạt < 3 mục tiêu glucose máu	0,22	0,06 – 0,87	<b>0,03</b>
Hs-CRP $\geq$ 3 mg/dl	3,13	1,30 – 7,52	<b>0,01</b>
Màng xơ vữa động mạch cảnh	1,11	0,47 – 2,62	0,81

Phân tích hồi quy logistic đa biến các yếu tố nguy cơ tim mạch, kết quả cho thấy yếu tố nguy cơ thật sự của bất thường biểu hiện tim trên bệnh nhân ĐTD týp 2 có THA là BMI  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>(OR=2,74), kiểm soát đạt 1-2 mục tiêu glucose máu (OR=0,22), Hs-CRP  $\geq$  3 mg/dl (OR= 3,13), với  $p < 0,05$ .

### **3.5. ĐÁNH GIÁ SỰ THAY ĐỔI CỦA MỤC TIÊU KHUYẾN CÁO ESC-EASD, CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ KHÁC VÀ BIỂU HIỆN TIM SAU 12 THÁNG CỦA MỘT SỐ ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU CHỌN NGẪU NHIÊN**

Sau thời gian theo dõi 12 tháng trên 116 bệnh nhân ĐTD týp 2 có THA nhưng không bệnh tim thiếu máu cục bộ, chúng tôi tiến hành đánh giá lại lần 2 một cách ngẫu nhiên trên 47 bệnh nhân được kiểm tra sinh hóa, siêu âm, kết quả thu được.

**Bảng 3.24. Đặc điểm thay đổi của các mục tiêu điều trị theo ESC-EASD**

Yếu tố mục tiêu (đơn vị tính)	Trước (n=47) TB $\pm$ ĐLC	Sau (n=47) TB $\pm$ ĐLC	Khác biệt	Độ tin cậy 95%		p
				-	+	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>23,13 <math>\pm</math> 5,89</b>	<b>22,55 <math>\pm</math> 5,69</b>	<b>- 0,58</b>	<b>-0,94</b>	<b>-0,22</b>	<b>&lt;0,005</b>
<b>VB (cm)</b>	<b>87,36 <math>\pm</math> 17,30</b>	<b>86,23 <math>\pm</math> 16,74</b>	<b>- 1,13</b>	<b>-1,98</b>	<b>- 0,28</b>	<b>&lt;0,05</b>
<b>Glucose đói (mmol/L)</b>	<b>12,63 <math>\pm</math> 5,54</b>	<b>10,83 <math>\pm</math> 5,74</b>	<b>- 1,79</b>	<b>- 3,51</b>	<b>-0,07</b>	<b>&lt;0,05</b>
HbA1C (%)	8,49 $\pm$ 2,69	9,03 $\pm$ 2,98	+ 0,54	-0,30	1,38	>0,05
TC (mmol/L)	5,11 $\pm$ 1,28	5,47 $\pm$ 1,66	+ 0,35	- 0,17	0,88	>0,05
TG (mmol/L)	2,26 $\pm$ 1,73	2,75 $\pm$ 1,81	+ 0,49	- 0,06	1,04	>0,05
<b>HDL.C (mmol/L)</b>	<b>1,06 <math>\pm</math> 0,27</b>	<b>1,18 <math>\pm</math> 0,24</b>	<b>+ 0,12</b>	<b>0,05</b>	<b>0,20</b>	<b>&lt;0,005</b>
LDL.C (mmol/L)	3,33 $\pm$ 0,96	3,41 $\pm$ 1,14	+ 0,08	- 0,28	0,45	>0,05
Non-HDL.C (mmol/L)	4,06 $\pm$ 1,27	4,29 $\pm$ 1,58	+ 0,23	- 0,26	0,72	>0,05

Giảm giá trị trung bình chỉ số BMI (0,58 kg/m<sup>2</sup>), VB (1,13 cm), glucose đói (1,79 mmol/L) so với ban đầu, với  $p < 0,05$ . Trung bình nồng độ HDL.C tăng (0,12 mmol/L) cao hơn so với ban đầu có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Bên cạnh đó, có sự gia tăng nồng độ HbA1C (0,54%), TC (0,35 mmol/L), TG (0,49 mmol/L), LDL.C (0,08 mmol/L), Non-HDL.C (0,23 mmol/L) cao hơn so với ban đầu, nhưng không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.25. Sự thay đổi tỷ lệ đạt mục tiêu điều trị của ESC-EASD**

Yếu tố mục tiêu (đơn vị tính)		Trước (n=47)		Sau (n=47)		P
		Đạt	Không đạt	Đạt	Không đạt	
BMI	< 25 kg/m <sup>2</sup>	34 (72,3%)	13 (27,7%)	37 (78,7%)	10 (21,3%)	> 0,05
	< 23 kg/m <sup>2</sup>	27 (57,4%)	20 (42,6%)	29 (61,7%)	18 (38,3%)	> 0,05
VB < 80/nữ, < 90/nam		19 (40,4%)	28 (59,6%)	20 (42,6%)	27 (57,4%)	> 0,05
Glucose đói < 7,2 mmol/L		9 (19,1%)	38 (80,9%)	12 (25,5%)	35 (74,5%)	> 0,05
HbA1C < 7%		14 (29,8%)	33 (70,2%)	14 (29,8%)	33 (70,2%)	> 0,05
TC < 4,5mmol/L		18 (39,3%)	29 (61,7%)	14 (29,8%)	33 (70,2%)	> 0,05
<b>TG &lt; 2,3 mmol/L</b>		<b>32 (68,1%)</b>	<b>15 (31,9%)</b>	<b>23 (48,9%)</b>	<b>24 (51,1%)</b>	<b>&lt; 0,05</b>
LDL.C < 2,5mmol/L		6 (12,8%)	41 (87,2%)	7 (14,9%)	40 (85,1%)	> 0,05
<b>HDL.C ≥ 1mmol/L</b>		<b>29 (61,7%)</b>	<b>18 (38,3%)</b>	<b>43 (91,5%)</b>	<b>4 (8,5%)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Non-HDL.C < 3,3mmol/L		11 (23,4%)	36 (76,6%)	13 (27,7%)	34 (72,3%)	> 0,05

Tỷ lệ đạt mục tiêu điều trị TG (48,9%) giảm thấp hơn so với ban đầu (68,1%), với  $p < 0,05$ . Ngược lại, tỷ lệ đạt mục tiêu HDL.C (91,5%) tăng hơn so với ban đầu (61,7%) khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Tăng tỷ lệ đạt ở các mục tiêu BMI (78,7%), VB (42,6%), glucose đói (25,5%), LDL.C (14,9%), Non-HDL (27,7%) cao hơn so với ban đầu lần lượt là (72,3%, 40,4%, 19,1%, 12,8%, 23,4%), với  $p > 0,05$ .

Tỷ lệ đạt mục tiêu HbA1C sau thời gian theo dõi (29,8%), không thay đổi so với ban đầu (29,8%) và tỷ lệ đạt mục tiêu TC lần sau (29,8%) giảm thấp hơn so với ban đầu (39,3%), với  $p > 0,05$ .

### 3.5.1. Sự thay đổi của các yếu tố nguy cơ khác sau 12 tháng

**Bảng 3.26. Đặc điểm của sự thay đổi UACR và tỷ lệ tiểu đạm**

Chỉ số	Trước (n=46)	Sau (n=46)	Khác biệt	p
UACR (mg/mmol)	6,68 (0 - 209,49)	2,3 (0 - 253,81)	10,02 (-5,13 - 25,17)	< <b>0,01</b>
Tiểu đạm	20 (43,5%)	33 (71,7%)	13 (28,2%)	< <b>0,005</b>
Tiểu đạm vi thể	15 (75%)	20 (60,6%)	5 (38,5%)	
Tiểu đạm đại thể	5 (25%)	13 (39,4%)	8 (61,5%)	

Giá trị trung vị của UACR trước và sau 12 tháng khác biệt (10,02 mg/mmol) có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ). Tỷ lệ tiểu đạm chung khác biệt giữa trước và sau theo dõi gia tăng rất đáng kể là 28,2%, trong đó tăng 38,5% tiểu đạm vi thể và 61,5% tiểu đạm đại thể, với  $p < 0,005$ .

**Bảng 3.27. Đặc điểm của sự thay đổi tổn thương động mạch cảnh**

Chỉ số	Trước (n=47)	Sau (n=47)	Khác biệt	p
IMTc (mm)				
Trái	1,34 ± 0,62	1,69 ± 0,78	0,35( 0,20 - 0,51)	< <b>0,0001</b>
TB ± DLC				
Phải	1,26 ± 0,81	1,60 ± 1,07	0,34 (0,13 - 0,54)	< <b>0,005</b>
IMTc ≥ 0,9 mm	36 (76,6%)	41 (87,2%)	5 (11,4%)	> 0,05
Có Mảng xơ vữa	25 (53,2%)	33 (70,2%)	8 (17%)	< <b>0,05</b>

Gia tăng giá trị trung bình của IMTc bên trái (0,35 mm), IMTc bên phải (0,34 mm) sau 12 tháng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Tỷ lệ mảng xơ vữa động mạch cảnh sau theo dõi gia tăng (17%) rất đáng kể so với ban đầu ( $p < 0,05$ ).

### 3.5.2. Sự thay đổi của biểu hiện tim qua sinh hóa và siêu âm sau 12 tháng

**Bảng 3.28. Đặc điểm thay đổi của NT-proBNP và siêu âm tim**

Chỉ số	Trước (n=47) TB ± ĐLC	Sau (n=47) TB ± ĐLC	Khác biệt			P
			TB (95% KTC)			
NT-proBNP (pg/ml)	113,5 (5–1044)	93,65 (11,51–5538)	+ 137,72	-119,79	395,24	> 0,05
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	91,00 ± 23,64	74,93 ± 20,18	- 16,07	-21,74	-10,40	<b>&lt;0,0001</b>
RWT	0,42 ± 0,06	0,45 ± 0,09	0,03	0,003	0,07	<b>&lt; 0,05</b>
E/A	0,74 ± 0,19	0,70 ± 0,20	-0,04	-0,09	0,02	> 0,05
DT (ms)	231,09 ± 72,07	214,94 ± 62,33	-16,14	-30,24	- 2,06	<b>&lt; 0,05</b>
IVRT (ms)	104,19 ± 28,88	89,43 ± 27,95	-14,77	-25,79	- 3,74	<b>&lt; 0,05</b>
Chỉ số Tei	0,74 ± 0,21	0,83 ± 0,18	0,09	0,01	0,16	<b>&lt; 0,05</b>
EF (%)	72,92 ± 6,05	72,42 ± 8,16	-0,50	- 3,23	2,23	> 0,05

Giảm giá trị trung bình của chỉ số LVMI (16,07g/m<sup>2</sup>), DT (16,14 ms), IVRT (14,77 ms) và tăng trung bình chỉ số Tei (0,09) sau theo dõi thay đổi so với trước có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

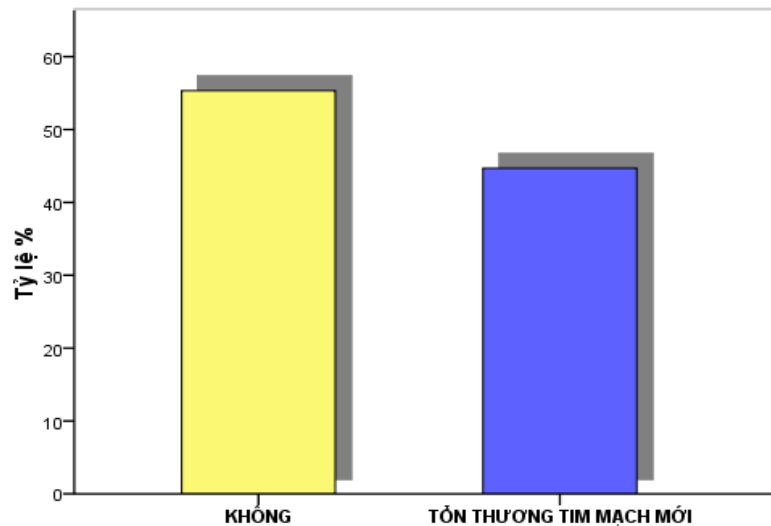
Tăng nồng độ NT-proBNP (137,72 pg/ml), RWT (0,03) và giảm EF (0,5%), thay đổi so với ban đầu nhưng không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.29. Phân bố của sự thay đổi biểu hiện tim so với ban đầu**

Đặc điểm		Trước (n=47)		Sau (n=47)		P
		Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Bất thường hình thái thất trái		25	53,2	28	59,6	> 0,05
Kiểu bất thường	Phi đại đồng tâm	8	32	4	14,3	
	Phi đại lệch tâm	7	28	2	7,1	
	Tái cấu trúc	10	40	22	78,6	
Rối loạn chức năng tâm trương		38	80,8	34	72,3	> 0,05
Chỉ số Tei $\geq 0,75$		21	44,7	29	61,7	> 0,05

Tỷ lệ thay đổi bất thường hình thái thất trái sau thời gian theo dõi (59,6%) có thay đổi so với ban đầu (53,2%), nhưng không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Sau thời gian theo dõi 12 tháng, tỷ lệ rối loạn chức năng tâm trương (72,3%), chỉ số Tei  $\geq 0,75$  (61,7%) không khác biệt so với trước ( $p > 0,05$ ).



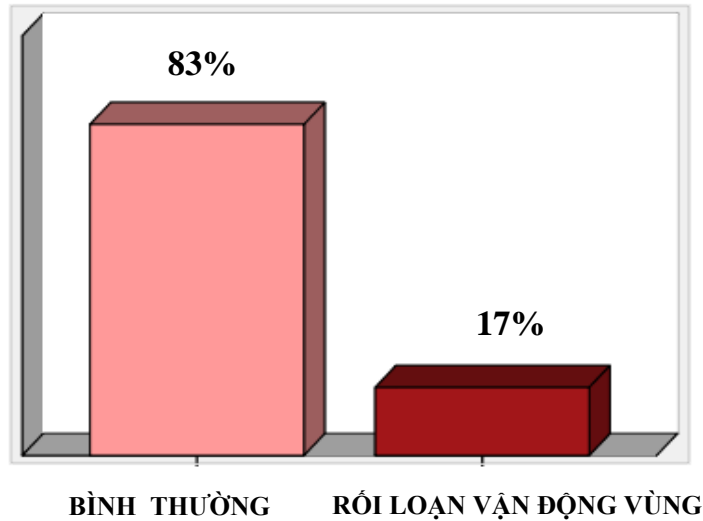
**Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ biểu hiện tim mạch mới phát hiện**

Có 21 trường hợp bao gồm bất thường hình thái, bất thường chức năng, rối loạn vận động vùng mới phát hiện qua siêu âm tim chiếm tỷ lệ 45%, không khác biệt ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.30. Phân tích sự thay đổi của các yếu tố mục tiêu khuyến cáo ESC-EASD ảnh hưởng đến biểu hiện tim mạch mới**

Hiệu số (sau - trước)	Hệ số beta	SE	Wald	p	OR (95% KTC)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0,20	0,25	0,62	0,43	1,22 (0,75 – 1,98)
Vòng bụng (cm)	0,002	0,10	0,001	0,98	1,00 (0,82 – 1,23)
Glucose đói (mmol/L)	0,03	0,05	0,35	0,55	1,03 (0,93 – 1,14)
HbA1C (%)	0,08	0,11	0,58	0,44	1,09 (0,88 – 1,34)
TC (mmol/L)	0,07	0,17	0,17	0,68	1,07 (0,77 – 1,49)
<b>TG (mmol/L)</b>	<b>0,59</b>	<b>0,28</b>	<b>4,41</b>	<b>0,03</b>	<b>1,80 (1,04 – 3,12)</b>
LDL.C (mmol/L)	0,15	0,24	0,36	0,54	1,16 (0,72 – 1,85)
HDL.C (mmol/L)	- 1,08	1,19	0,82	0,36	0,34 (0,03 – 3,50)
Non-HDL.C (mmol/L)	0,10	0,18	0,33	0,56	1,11 (0,78 – 1,58)

Phân tích hồi quy logistic đa biến, sự thay đổi nồng độ TG là yếu tố ảnh hưởng độc lập của biểu hiện tim mạch mới (bao gồm tổn thương hình thái, chức năng thất trái và rối loạn vận động vùng mới phát hiện) ( $p < 0,05$ ).



**Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ rối loạn vận động vùng mới xuất hiện**

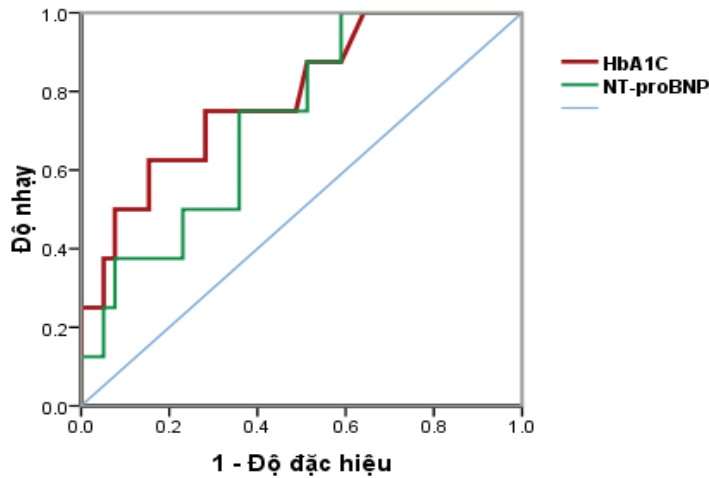
Rối loạn vận động vùng mới xuất hiện chiếm 17% thấp hơn so với nhóm không có rối loạn vận động vùng 83%.

**Bảng 3.31. Đặc điểm khác biệt giữa nhóm có và không có bệnh tim thiếu máu**

Yếu tố khác biệt (đơn vị tính)	Bệnh tim thiếu máu cục bộ		p
	Có (n = 8) TB ± ĐLC	Không (n = 39) TB ± ĐLC	
HbA1C (%)	11,05 ± 3,21	7,97 ± 2,27	<b>0,002</b>
NT-proBNP (pg/ml)	344,46 ± 304,35	170,41 ± 200,22	<b>0,044</b>
HATT (mmHg)	152,5 ± 31,96	139,23 ± 24,43	0,191
Có mảng xơ vữa ĐMC	2/8 (25%)	23/39 (58,97%)	0,123

Nhóm có BTTMCB, giá trị trung bình của HbA1C ( $11,05 \pm 3,21\%$ ), nồng độ NT-proBNP ( $344,46 \pm 304,35$  pg/ml), cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có BTTMCB ( $p < 0,05$ ).





**Đồ thị 3.13. Đường cong ROC của HbA1C, NT-proBNP dự đoán bệnh tim thiếu máu cục bộ**

Biến số	Diện tích	95% KTC	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	p
HbA1C (%)	0,79	0,62 – 0,96	8,8	75%	71,8%	<0,01
NT-proBNP (pg/ml)	0,73	0,56 – 0,90	136,1	75%	64,1%	<0,05

Nồng độ HbA1C 8,8%, có khả năng dự đoán nguy cơ BTTMCB với diện tích dưới đường cong là 0,79 (95% KTC: 0,62 – 0,96;  $p < 0,01$ ), độ nhạy 75%, độ đặc hiệu 71,8%, với  $p < 0,01$ .

Nồng độ NT-proBNP là 136,1 pg/ml có khả năng dự đoán BTTMCB với diện tích dưới đường cong là 0,73 (95% KTC: 0,56 – 0,90;  $p < 0,05$ ), độ nhạy 75%, độ đặc hiệu 64,1%, với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.32. Phân tích đa biến các yếu tố nguy cơ của bệnh tim thiếu máu cục bộ**

Yếu tố nguy cơ	Bệnh tim thiếu máu cục bộ					
	B	SE	Wald	p	OR	95% KTC
HATT (mmHg)	-0,002	0,005	0,116	0,73	0,99	0,98- 1,01
HbA1C $\geq$ 8,8%	-2,17	0,99	4,81	<b>0,03</b>	0,11	0,02 – 0,79
NT-proBNP $\geq$ 136 pg/ml	-2,53	1,11	5,17	<b>0,02</b>	0,08	0,01– 0,71
Có mảng xơ vữa ĐMC	1,66	1,02	2,67	0,10	5,26	0,72 – 38,52

Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố nguy cơ của BTTMCB, kết quả ghi nhận trong số 4 yếu tố nguy cơ, chỉ có HbA1C và NT-proBNP là YTNC thật sự có ảnh hưởng đến BTTMCB, với  $p=0,0001$ .

## **Chương 4**

### **BÀN LUẬN**

Qua kết quả khảo sát trên 116 bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có THA nhưng không có bệnh tim thiếu máu cục bộ, chúng tôi có những nhận định ban đầu như sau:

#### **4.1. 3.1. ĐẶC ĐIỂM THEO MỤC TIÊU KHUYẾN CÁO ESC-EASD CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU TẠI THỜI ĐIỂM BAN ĐẦU**

Dựa theo khuyến cáo, chúng tôi tập trung vào phân tích các nhóm mục tiêu về chỉ số nhân trắc (BMI, VB), kiểm soát huyết áp, kiểm soát glucose máu (glucose đói, glucose sau ăn, HbA1C) và kiểm soát lipid máu (TC, TG, LDL.C, HDL.C, Non-HDL.C).

##### **4.1.1. Chỉ số khối cơ thể (BMI)**

Phần lớn bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có thừa cân, béo phì vì thế việc kiểm soát cân nặng luôn có vai trò quan trọng trong chế độ điều trị không dùng thuốc. Trung bình BMI của đối tượng ĐTĐ týp 2 có THA trong nghiên cứu chúng tôi là  $22,62 \pm 4,84 \text{ kg/m}^2$ , và có sự khác biệt giữa 72,4% đạt được mục tiêu BMI  $< 25 \text{ kg/m}^2$  so với 27,6% không đạt mục tiêu này (Bảng 3.1). Kết quả này tương đối phù hợp với đặc điểm chung của bệnh nhân ĐTĐ týp 2 của Việt Nam phần lớn không béo phì. Ngược lại, chỉ số BMI trung bình của các bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có THA trong các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài rất cao, Gomez-Marcos và cộng sự (n=68 ĐTĐ týp 2 có THA), BMI trung bình  $30,08 \pm 4,96 \text{ kg/m}^2$  [60]. Tương tự, Ruckert I.M và cộng sự ghi nhận BMI trung bình trên 240 ĐTĐ týp 2 có THA kiểm soát tốt là  $32,4 \pm 5,9 \text{ kg/m}^2$  và 808 ĐTĐ týp 2 có THA kiểm soát không tốt là  $30,7 \pm 5,0 \text{ kg/m}^2$ . Tỷ lệ BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  trong 2 nhóm lần lượt là 64,2%; 48,6% [96], khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nghiên cứu của chúng tôi, với  $p < 0,05$ . Không giống hoàn toàn về điểm cắt BMI giữa các nghiên cứu nhưng qua các số liệu cũng cho thấy rằng chỉ số khối cơ thể hay tỷ lệ đạt được mục tiêu BMI là một thách thức lớn đối với tất cả bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có THA. Bên cạnh đó, BMI trung bình và tỷ lệ không đạt mục tiêu BMI trong các nghiên cứu nước ngoài đều cao hơn đáng kể so với nghiên cứu trong nước.

#### 4.1.2. Vòng bụng (VB: cm)

Khác hẳn với tỷ lệ đạt mục tiêu BMI, tỷ lệ có vòng bụng bình thường rất thấp 35,3% khác biệt so với 64,7% VB bệnh lý. Giá trị trung bình của VB là  $86,24 \pm 13,27$  cm (Bảng 3.1), thấp hơn so với trung bình VB trong nghiên cứu Gomez-Marcos là  $102,98 \pm 12,73$  cm [60], khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Khó có thể so sánh về tỷ lệ VB bệnh lý so với các nghiên cứu nước ngoài bởi vì điểm cắt giá trị áp dụng cho người Châu Á thấp hơn so với các dân tộc khác. Tuy nhiên, chúng ta cũng dễ dàng nhận thấy tình trạng béo bụng tiềm ẩn và làm gia tăng nguy cơ tim mạch đáng kể bên cạnh chỉ số BMI. Chỉ số khối cơ thể (BMI) và vòng bụng là 2 thông số có giá trị để đo lường hiệu quả của can thiệp thay đổi lối sống (bao gồm chế độ ăn kiêng, hoạt động thể lực,...) được các khuyến cáo đề cập đến góp phần giảm nguy cơ tim mạch trên bệnh nhân ĐTĐ. Tuy nhiên, thật sự không dễ để đạt được mục tiêu này trong thực hành lâm sàng vì thế tỷ lệ đạt được mục tiêu BMI khá cao, nhưng ngược lại tỷ lệ vòng bụng bình thường lại khá thấp. Khuyến cáo của ESC-EASD không đưa ra mục tiêu vòng bụng nhưng nhận thấy tầm quan trọng của chỉ số này có liên quan đến biến chứng tim mạch, chúng tôi cũng đưa vào áp dụng trong nghiên cứu này.

#### 4.1.3. Huyết áp động mạch

Kết quả nghiên cứu chúng tôi ghi nhận trung bình HATT là  $143,88 \pm 28,37$  mmHg, HATT<sub>r</sub> là  $81,21 \pm 12,73$  mmHg, và 40,5% bệnh nhân đạt được mục tiêu kiểm soát huyết áp khác biệt so với 59,5% không đạt được (Bảng 3.1). Gomez-Marcos và cộng sự ghi nhận HATT là  $136,13 \pm 19,09$  mmHg, HATT<sub>r</sub>  $82,64 \pm 11,59$  mmHg [60], có khác biệt về chỉ số HATT của tác giả so với chúng tôi. Giải thích về điều này là do bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi trung bình cao hơn, thời gian mắc bệnh kéo dài hơn và chỉ số huyết áp lúc vào viện bị ảnh hưởng bởi tình trạng bệnh tật, tâm lý lo lắng của bệnh nhân. Tương tự, Huelsmann M. và cộng sự trên 631 ĐTĐ týp 2 có 81,3% THA, HATT trung bình là  $143 \pm 22$  mmHg, HATT<sub>r</sub>  $85 \pm 13$  mmHg, không khác biệt với chúng tôi  $p > 0,05$  [66]. Ruckert và cộng sự trên 1.048 bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có THA, tỷ lệ bệnh nhân kiểm soát đạt

mục tiêu HA < 140/90 mmHg chiếm tỷ lệ rất thấp 22,9% so với 77,1% không kiểm soát đạt HA [96]. Kết quả này khác biệt có ý nghĩa so với nghiên cứu của chúng tôi, với  $p < 0,05$ . Nhìn chung, các kết quả này phù hợp với y văn, THA trên ĐTĐ tít 2 phần lớn rất khó kiểm soát và có phân độ chiếm tỷ lệ cao tập trung ở độ 2,3. Sự phối hợp nhiều cơ chế bệnh sinh phức tạp, với những đặc điểm động học riêng biệt vẫn còn đang được tiếp tục nghiên cứu.

#### **4.1.4. Glucose máu và HbA1C**

Từ trước đến nay, vấn đề kiểm soát glucose máu luôn luôn được quan tâm hàng đầu và cũng chính là một áp lực rất lớn không chỉ đối với bản thân người bệnh mà còn đối với chính các bác sĩ điều trị cho bệnh nhân, với mục đích hạn chế các biến chứng trên bệnh nhân ĐTĐ. Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận giá trị trung bình glucose đói là  $11,29 \pm 5,61$  mmol/L, 74,1% không đạt mục tiêu; glucose sau ăn là  $14,40 \pm 4,80$  mmol/L; 77,6% bệnh nhân không đạt mục tiêu glucose sau ăn; HbA1C trung bình  $8,36 \pm 2,49\%$  và 66,4% không đạt mục tiêu này. Chỉ có 11 bệnh nhân chiếm 9,5% đạt được tất cả 3 mục tiêu, còn lại 90,5% kiểm soát đạt < 3 mục tiêu (Bảng 3.2).

Gomez-Marcos và cộng sự, glucose trung bình là  $126,68 \pm 35,34$  mg/dl, HbA1C  $6,83 \pm 1,17\%$  [60]; Huelsmann M và cộng sự (n=631 ĐTĐ tít 2; 81,3% có THA), HbA1c trung bình  $8,0 \pm 1,63\%$  [66] hay Poppe KK và cộng sự (n= 298 ĐTĐ tít 2), HbA1C trung bình là 7,1% [89]. Nghiên cứu của tác giả trong nước, Hồ Thị Hoài Thương, Nguyễn Hải Thủy trên 98 bệnh nhân ĐTĐ tít 2 có THA, tỷ lệ đạt mục tiêu HbA1C < 7% là 11,2%, không đạt là 88,8% [25], khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nghiên cứu của chúng tôi với  $p=0,001 < 0,05$ .

Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi thu được tương tự như Võ Thị Quỳnh Như và cộng sự trên ĐTĐ tít 2 ghi nhận HbA1C trung bình là  $7,6 \pm 1,49\%$  và tỷ lệ đạt HbA1C < 7% là 35,9%, không đạt là 64,1% [21], hay Nguyễn Ngọc Chất và cộng sự áp dụng khuyến cáo của Hội Nội Tiết Việt Nam, 29,8% đạt mục tiêu HbA1C < 7,5% và 70,2% không đạt, không khác biệt đáng kể so với nghiên cứu của chúng tôi với  $p > 0,05$  [4].

#### 4.1.5. Bilan lipid máu

Được xem là bạn đồng hành cùng với ĐTĐ và THA, lipid máu là một trong những vấn đề được quan tâm hàng đầu. Kết quả của Gomez-Marcos và cộng sự, nồng độ TC  $187,54 \pm 33,97$  mg/dl; TG  $143,9 \pm 68,15$  mg/dl; LDL.C  $108,61 \pm 28,45$  mg/dl; HDL.C  $48,61 \pm 11,69$  mg/dl [60]. Trên đối tượng ĐTĐ, Fang và cộng sự ghi nhận TC trung bình  $4,7 \pm 1,1$  mmol/L, TG  $2,0 \pm 1,1$  mmol/L; LDL.C  $2,4 \pm 1,0$  mmol/L; HDL.C  $1,3 \pm 0,5$  mmol/L [53], hay Ichikawa (n=148 ĐTĐ), TC  $198 \pm 34$  mg/dl; TG  $139 \pm 100$  mg/dl; LDL.C  $119 \pm 32$  mg/dl; HDL.C  $50 \pm 15$  mg/dl [67]. Theo kết quả của Hồ Thị Hoài Thương, Nguyễn Hải Thủy, đạt mục tiêu HDL.C chiếm tỷ lệ cao nhất 52,1%, 27,6% có TG < 1,7 mmol/L và 24,5% có LDL.C < 2,6 mmol/L [25].

Trong nghiên cứu chúng tôi, nồng độ TC là  $5,17 \pm 1,47$  mmol/L, TG  $2,45 \pm 1,97$  mmol/L; LDL.C  $3,33 \pm 1,06$  mmol/L; HDL.C  $1,07 \pm 0,29$  mmol/L; Non-HDL.C  $4,10 \pm 1,42$  mmol/L. Tỷ lệ đạt mục tiêu cao nhất là 64,7% đạt HDL.C, 59,5% đạt TG; 39,7% đạt TC; 28,4% đạt Non-HDL.C và 20,7% đạt LDL.C. Bên cạnh đó, chỉ có 12 đối tượng kiểm soát đạt tất cả 5 mục tiêu lipid máu chiếm 10,3% thấp hơn rất nhiều so với 89,7% không đạt được tất cả 5 mục tiêu lipid máu (Bảng 3.3). Mặc dù kết quả về bilan lipid máu có khác nhau giữa các nghiên cứu trong và ngoài nước do sự tác động của nhiều yếu tố, nhưng nhìn chung, mục tiêu kiểm soát lipid máu có tỷ lệ đạt mục tiêu rất thấp đặc biệt ở chỉ số LDL.C. Ngoài ra, mục tiêu Non-HDL.C rất ít được quan tâm đến trong phần lớn các nghiên cứu trên đối tượng ĐTĐ.

*Tóm lại, trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có THA mặc dù không có thiếu máu cục bộ cơ tim ghi nhận ban đầu cho thấy tình trạng kiểm soát theo khuyến cáo ESC-EASD đạt được mục tiêu điều trị chiếm tỷ lệ khá thấp không chỉ ở các chỉ số nhân trắc gồm BMI, VB, huyết áp, kiểm soát glucose máu gồm glucose đói, glucose sau ăn, HbA1C, mà còn ở tình trạng kiểm soát kém lipid máu thông qua các chỉ số TC, TG, LDL.C, HDL.C, Non-HDL.C. Điều này cho thấy, đây thật sự là thử thách khó khăn không chỉ đối với các nghiên cứu trong và ngoài nước. Vì thế, biến chứng mãn tính luôn luôn tồn tại và là gánh nặng trên bệnh nhân ĐTĐ có hay không có THA đi kèm.*

## 4.2. ĐẶC ĐIỂM CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ TIM MẠCH KHÁC CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU TẠI THỜI ĐIỂM BAN ĐẦU

Bên cạnh các chỉ số mục tiêu điều trị theo khuyến cáo ESC-EASD, chúng tôi còn quan tâm thêm một số các yếu tố nguy cơ tim mạch khác như sau:

### 4.2.1. Tuổi

Mô tả sơ lược về một số YTNC tim mạch không truyền thống trong nhóm đối tượng nghiên cứu, kết quả tuổi trung bình chung của nhóm bệnh nhân ĐTD tít 2 có THA của chúng tôi là  $65,60 \pm 9,90$  tuổi (Bảng 3.4), trẻ nhất 45 tuổi và lớn nhất là 90 tuổi, nằm trong độ tuổi phổ biến của bệnh nhân ĐTD trên thế giới 40 - 59 và tăng dần đến 75 tuổi [43] và phần lớn các nghiên cứu về ĐTD có THA ở các khu vực quốc gia khác là 50-70 tuổi [48], Ina Maria Ruckert (n=240) bệnh nhân ĐTD tít 2 có THA, độ tuổi trung bình là  $62,8 \pm 7,2$  tuổi [96]. Kết quả này tương đối phù hợp với nghiên cứu của các tác giả trong nước như Đào Thị Dừa, Nguyễn Tá Đông, Cao Văn Minh là  $62,04 \pm 6,37$  tuổi [10]; Bùi Nguyên Kiểm, Nguyễn Hiền Vân, Nguyễn Chí Hòa trên 126 bệnh nhân ĐTD có tuổi trung bình là  $62,18 \pm 7,6$  tuổi [19], hay Trương Quang Phổ, Đỗ Thị Minh Thìn (n=109) bệnh nhân ĐTD tít 2 có THA là  $65,9 \pm 11,6$  tuổi [22]. Tỷ lệ  $\geq 60$  tuổi chiếm 68,1% cao hơn so với nhóm  $< 60$  tuổi chiếm tỷ lệ 31,9% (Bảng 3.1) và cao hơn so với Trương Quang Phổ, Đỗ Thị Minh Thìn (n=109), tỷ lệ  $\geq 60$  tuổi 41,3% [22] và Ina Maria Ruckert (n=240), tỷ lệ bệnh nhân ĐTD tít 2 có THA  $\geq 65$  tuổi là 54,32% [96].

Khác biệt về độ tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với xu hướng tỷ lệ bệnh ĐTD gia tăng theo tuổi theo dự đoán của Liên đoàn ĐTD Thế Giới [43]. Ngoài ra, Việt Nam được xếp vào danh sách các quốc gia có tốc độ già hóa cao và chế độ chăm sóc toàn diện theo xu hướng điều trị tích cực, tiếp cận đa yếu tố theo các khuyến cáo trên ĐTD tít 2 đã góp phần kéo dài tuổi thọ của bệnh nhân.

### 4.2.2. Giới tính

Từ trước đến nay, các hiệp hội THA và ĐTD xếp giới tính vào nhóm nguy cơ tim mạch truyền thống [33], [43], [77]. Nữ giới được xem như là một đối tượng có nguy cơ tim mạch trong các mô hình đánh giá nguy cơ tim mạch [66]. Số liệu

thống kê của Liên Đoàn ĐTD năm 2013, có 198 triệu bệnh nhân nam so với 184 triệu bệnh nhân nữ mắc bệnh ĐTD và đến năm 2035 sẽ là 303 triệu bệnh nhân nam so với 288 triệu bệnh nhân nữ, cho thấy nam mắc bệnh nhiều hơn so với nữ [43]. Nghiên cứu của Ina Maria Ruckert (n=240), ghi nhận, bệnh nhân nữ ĐTD tít 2 có THA chiếm tỷ lệ 59,6% [96], Gomez-Marcos Manuel và cộng sự (n=68 ĐTD tít 2), nữ chiếm tỷ lệ 36,8% ít hơn so với 63,2% bệnh nhân nam [60]. Tuy nhiên, sự phân bố về giới tính trong nghiên cứu của các tác giả trong nước phản ánh không giống theo xu hướng chung. Lê Văn Bôn và cộng sự trên 259 bệnh nhân ĐTD, nam chiếm 27% so với 73% nữ [3]; Lê Văn Chi, Trần Quang Trung (n=108 ĐTD tít 2) nữ chiếm 69% cao gấp khoảng hơn 2 lần so với nam [5], Trương Quang Phổ, Đỗ Minh Thìn (n=109 ĐTD có THA), nữ chiếm 70,6% so với 29,4% nam [22].

Tương tự với các tác giả trong nước, chúng tôi ghi nhận bệnh nhân nữ chiếm 85,3% cao gấp khoảng 5 lần so với 14,7% nam (Bảng 3.4). Sự khác biệt về phân bố giới tính trong các nghiên cứu chỉ do ngẫu nhiên và khu trú trong mẫu nghiên cứu, không thể phản ánh hay đại diện cho bất kỳ một xu hướng chung nào. Cần có những đề tài qui mô rộng lớn hơn để có thể tìm hiểu thêm về vấn đề phân bố giới này.

#### **4.2.3. Thời gian phát hiện bệnh ĐTD và thời gian phát hiện bệnh THA**

Giá trị trung bình của TGPHĐTD là  $6,10 \pm 4,89$  năm, ngắn nhất là mới phát hiện và dài nhất là 21 năm. Trong số này, có 22 bệnh nhân chiếm 18,2% trường hợp mới phát hiện ĐTD. Trong đó, tỷ lệ nhóm bệnh nhân có TGPHĐTD < 10 năm chiếm 78,4% cao hơn khi so với nhóm bệnh nhân mắc bệnh  $\geq 10$  năm chiếm 21,6% (Bảng 3.4), tương tự kết quả của tác giả Lê Thanh Tùng tỷ lệ < 10 năm là 87,5% và trên 10 năm là 12,5% [28], với  $\chi^2 = 2,608$ ;  $p = 0,106 > 0,05$ .

Tương tự, thời gian phát hiện THA cũng có giá trị trung vị là 3 năm, TGPHTHA dài nhất là 31 năm và ngắn nhất là mới phát hiện. Nhóm bệnh nhân có TGPHTHA < 10 năm cũng chiếm tỷ lệ cao hơn nhóm mắc bệnh trên 10 năm (Bảng 3.1). ĐTD tít 2 và THA là hai bệnh lý mãn tính với nguy cơ và tỷ lệ các biến chứng mãn tính tăng dần theo thời gian phát hiện bệnh, ngay cả với những đối tượng được kiểm soát tối ưu. Putnam Wayne và cộng sự tiến hành nghiên cứu tình

trạng kiểm soát huyết áp trên 570 bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có THA ghi nhận TGPHTĐ  $\leq 10$  năm 57,02%,  $> 10$  năm là 41,58% và TGPHTHA  $\leq 10$  năm là 50,71% so với 48,6% của nhóm  $> 10$  năm, còn lại 0,7% bệnh nhân không nhớ TGPHTHA và 1,4% không nhớ TGPHTĐ [91].

Các biến chứng tổn thương cơ quan đích tiến triển dần theo thời gian mắc bệnh ĐTĐ, THA. Song hành với nhau trên cùng 1 bệnh nhân đã làm nguy cơ tim mạch với những biến chứng thường xảy ra ở thời điểm sau khi phát hiện bệnh từ 5 đến 10 năm. Các mô hình thang điểm đánh giá nguy cơ tim mạch nổi tiếng từ nghiên cứu Framingham, UKPDS được hiệu chỉnh qua nhiều năm đều có biến số thời gian phát hiện bệnh cho thấy tầm quan trọng của YTNC này trong việc dự đoán nguy cơ tim mạch đặc biệt quan trọng trên ĐTĐ týp 2 [98].

#### **4.2.4. Hút thuốc lá**

Hút thuốc lá đã được chứng minh từ lâu là YTNC chính của bệnh lý động mạch vành. Tỷ lệ hút thuốc lá trong nghiên cứu này chiếm 10,3%, thấp hơn so với nhóm bệnh nhân không hút thuốc lá (Bảng 3.4). Tỷ lệ hút thuốc lá trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với điều tra quốc gia về YTNC năm 2008 tại Swedish là 22% bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có hút thuốc lá hay trong nghiên cứu LOD-DIABETES đánh giá các YTNC truyền thống của 68 bệnh nhân ĐTĐ týp 2 và 44 bệnh nhân HCCH [60], tỷ lệ hút thuốc lá chiếm 23,5% - 25%, khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nghiên cứu của chúng tôi với  $p < 0,05$ . Leiter.Lawrence A và cộng sự (n=4098 ĐTĐ) tại Canada ghi nhận trong số 36,1% bệnh nhân đã và đang hút thuốc lá, có khoảng 12% ĐTĐ týp 2 hiện tại vẫn còn đang hút thuốc lá [74]. Mặc dù tỷ lệ hút thuốc lá chung trong nghiên cứu chiếm tỷ lệ thấp, nhưng thật sự có đến 12 trong số 17 bệnh nhân nam trong nghiên cứu của chúng tôi có hút thuốc lá, chiếm tỷ lệ 70,59%. Đây thật sự không phải là một con số nhỏ và 29,41% bệnh nhân nam còn lại có hút thuốc lá nhưng đã ngưng hút trong khoảng thời gian trước khi tham gia vào nghiên cứu tối thiểu là 12 tháng.

Đối với bệnh nhân ĐTĐ, hút thuốc lá làm gia tăng nguy cơ tim mạch, tử vong sớm và tỷ lệ biến chứng mạch máu nhỏ. Nghiên cứu trên bệnh nhân ĐTĐ týp 2 mới chẩn đoán có hút thuốc lá cho thấy việc từ bỏ hút thuốc lá có mối liên quan với những



thay đổi của các chỉ số đo lường về chuyển hóa, giúp giảm huyết áp và albumin niệu sau 1 năm theo dõi. Do phân bố ngẫu nhiên, nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân nam thấp hơn nữ, vì thế số lượng bệnh nhân hút thuốc lá cũng chiếm tỷ lệ nhỏ. Chính vì nguyên nhân này, chúng tôi vẫn chưa tìm thấy mối quan hệ cũng như không thể đánh giá được nguy cơ tim mạch của hút thuốc lá trên ĐTĐ týp 2 có THA.

Tuy nhiên, trong quá trình thực hiện đề tài, chúng tôi nhận thấy trong số 12 bệnh nhân hút thuốc lá, khi siêu âm động mạch cảnh ghi nhận tăng IMTc rất đáng kể và khoảng 80% những bệnh nhân này đều có mảng xơ vữa mặc dù tuổi đời và tuổi bệnh không lớn. Mặc dù, chưa thể chứng minh được nhưng ghi nhận sơ lược trong nghiên cứu này phù hợp với xu hướng và khuyến cáo của các hiệp hội tim mạch và ĐTĐ đã xác định hút thuốc lá là YTNC truyền thống có thể thay đổi được.

Việc từ bỏ hút thuốc lá sẽ có lợi ngay lập tức và kéo dài lợi ích này góp phần giảm nguy cơ mạch máu nhiều hơn trên ĐTĐ vốn là đối tượng có nguy cơ biến chứng mạch máu cao. Nguy cơ tuyệt đối tử vong do tim mạch qua 12 năm theo dõi cao hơn rất nhiều trên bệnh nhân ĐTĐ và có mối liên quan khá chặt chẽ với số lượng thuốc lá hút mỗi ngày ( $p < 0,001$ ) [70], [87], [98]. Hút thuốc lá được xem như là YTNC tiên đoán bệnh tật và tử vong do tim mạch quan trọng như tăng huyết áp và rối loạn lipid máu.

#### **4.2.5. Hoạt động thể lực**

Tình trạng ít hoạt động thể lực là một YTNC tim mạch không chỉ đối với bệnh nhân ĐTĐ mà ngay cả những đối tượng không mắc bệnh ĐTĐ. Năm 2010, trong nghiên cứu gánh nặng bệnh tật toàn cầu tác giả Lim Stephen S. và cộng sự đã rút ra nhận định rằng, tình trạng ít hoạt động thể lực và chế độ ăn chiếm 10% trong số 67 YTNC được tiến hành điều tra tại 21 khu vực trên thế giới [75]. Sluik D, Buijsse và cộng sự qua nghiên cứu phân tích gộp 5 nghiên cứu và tiến cứu trên 5.859 bệnh nhân ĐTĐ thu được kết quả hoạt động thể lực có tương quan với nguy cơ tử vong chung trên bệnh nhân ĐTĐ thấp hơn so với trong dân số chung bởi vì hoạt động thể lực giảm nguy cơ tử vong chung 33%, và giảm nguy cơ tử vong do tim mạch 35% so với nhóm không có hoạt động thể lực [101].

Thật vậy, tình trạng ít hoạt động thể lực trong nghiên cứu chúng tôi chiếm tỷ lệ khá cao 71,6%, gấp 3 lần nhóm bệnh nhân có hoạt động thể lực (Bảng 3.4). Kết quả này cũng tương tự với Ruckert I.M. và cộng sự trên 240 bệnh nhân nữ ĐTĐ týp 2 có THA kiểm soát đạt mục tiêu, ít hoạt động thể lực chiếm 71,2%, và trên 808 bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có THA không đạt mục tiêu huyết áp, ít hoạt động thể lực chiếm tỷ lệ 73,5% [96]. Giải thích lý do này bởi vì phần lớn bệnh nhân lớn tuổi, lối sống thành thị, chưa nhận thức được tầm quan trọng của hoạt động thể lực đối với bệnh tật. Trong số đó, vẫn có một tỷ lệ bệnh nhân có hoạt động thể lực nhưng không đủ tiêu chuẩn theo qui định của Hiệp hội tim mạch Châu Âu (ESC) và hiệp hội nghiên cứu Đái Tháo Đường Châu Âu (EASD) cũng được xếp vào nhóm ít hoạt động thể lực. Các nghiên cứu đã chứng minh hoạt động thể đều đặn sẽ giảm HbA1C khoảng 0,6% và thông qua giảm HbA1C, về lâu dài có liên quan đến giảm biến cố tim mạch và giảm các biến chứng mạch máu nhỏ [101].

Hoạt động thể lực đều đặn với thời gian > 150 phút/tuần sẽ làm giảm HbA1C 0,9% so với nhóm tập thể dục < 150 phút/tuần chỉ làm giảm 0,4% [102]. Tuy nhiên, yếu tố ít hoạt động thể lực này rất thường bị bỏ qua vì nhiều nguyên nhân khách quan và chủ quan của người bệnh. Thói quen hoạt động thể lực đều đặn rất khó được duy trì đều đặn và vẫn còn ít được đề cập đến trong các đề tài trong nước.

#### **4.2.6. Protein phản ứng C độ nhạy cao (Hs-CRP)**

Trong số 116 bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có THA, giá trị trung vị của Hs-CRP là 0,63 mg/dl, cao nhất 19,8 mg/dl, thấp nhất 0,01 mg/dl, với 24,1% có Hs-CRP  $\geq$  3 mg/dl thuộc nhóm nguy cơ tim mạch cao (Bảng 3.5). So với tác giả Võ Bảo Dũng, Nguyễn Hải Thủy, Hoàng Minh Lợi (n=102) bệnh nhân ĐTĐ mới phát hiện, giá trị trung bình của Hs-CRP là  $3,6 \pm 4,68$  mg/l và tỷ lệ Hs-CRP  $\geq$  1,67 mg/l chiếm 57,8% [11], hay nghiên cứu của Lima L.M. và cộng sự, giá trị trung bình của Hs-CRP lần lượt trên nhóm bệnh nhân ĐTĐ týp 2 (n=13) là  $5,32 \pm 4,95$  g/dl, THA (n=17) là  $3,54 \pm 2,99$  g/dl, ĐTĐ týp 2 có THA (n=34) là  $5,7 \pm 5,35$  g/dl [76]. Masson S., Latini R. và cộng sự (n=565 ĐTĐ có THA), nồng độ Hs-CRP có giá trị trung vị là 2 ng/dl (0,8-4,2), cao hơn có ý nghĩa so với 1,4 mg/L (0,7-2,9) trên 395 bệnh nhân ĐTĐ không

THA [80]. Vinagre I. và cộng sự (n=122 ĐTĐ có 67,9% THA), nồng độ Hs-CRP là  $4,49 \pm 4,67$  mg/l cao hơn so với nhóm chứng là  $2,38 \pm 3,3$  mg/l [107].

Sự khác biệt về nồng độ Hs-CRP giữa nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả khác bao gồm sự ảnh hưởng của nhiều yếu tố như: sự khác biệt về trung bình của BMI của bệnh nhân trong các nghiên cứu, tình trạng kiểm soát glucose máu, HbA1C và hiệu quả điều trị rối loạn lipid không giống nhau trong các nghiên cứu. Thêm vào đó, bệnh nhân của chúng tôi có độ tuổi trung bình cao hơn đồng thời có thể do hiệu quả kháng viêm của liệu pháp insulin, metformin, statin, chống kết tập tiểu cầu... trong điều trị và các bệnh lý kèm theo ảnh hưởng đến nồng độ Hs-CRP khác biệt giữa các nghiên cứu. Hs-CRP được chứng minh là một dấu chỉ điểm sinh học mới và cũng là nguồn gốc của tình trạng xơ vữa do quá trình viêm dưới nhiều hình thức khác nhau gây tổn thương nội mô mạch máu [76].

Tình trạng viêm mãn tính này tiến triển dần đến sự hình thành các mảng xơ vữa trên lâm sàng, nó có thể bị vỡ ra hình thành huyết khối và các biến chứng liên quan đến xơ vữa [72]. Hs-CRP được xem là dấu chỉ điểm sinh học của tình trạng viêm hệ thống, có mối liên quan với các nguy cơ tim mạch trong tương lai. Vì thế, Hs-CRP có giá trị để đánh giá nguy cơ xảy ra các biến chứng tim mạch trên bệnh nhân ĐTĐ [78] và cũng được chứng minh có mối liên quan với bệnh THA [44].

#### **4.2.7. Tỷ số microalbumin/creatinin niệu (UACR)**

Microalbumin niệu được định nghĩa là tình trạng hiện diện của albumin trong nước tiểu trên mức giới hạn bình thường nhưng thấp hơn mức phát hiện của que thử nước tiểu thông thường. Đây là dấu chứng của tình trạng tổn thương thận do đái tháo đường, đồng thời cũng là một dấu hiệu nguy cơ tim mạch xấu. Giá trị trung vị UACR của bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có THA trong nghiên cứu của chúng tôi là 1,74 mg/mmol, cao nhất là 369,92 mg/mmol và 44% có  $UACR \geq 3$ mg/mmol (Bảng 3.5), cao hơn so với nghiên cứu của Trần Văn Huy, Nguyễn Thị Huyền Trang (n=107) tỷ lệ vi đạm niệu là 23,36% [17], Trần Thị Ngọc Thu, Nguyễn Hải Thủy (n=72) 38,9%; Hồ Xuân Sơn (n=64) 39,06%; Nguyễn Đức Ngọc và Lê Thị Diệu Hồng

(n=168) 32,2%; Trần Xuân Trường và Nguyễn Chí Dũng (n=68) 33,8%; Hồ Hữu Hóa (n=116) 45,7% [16], [24].

Nghiên cứu EMPA-REG OUTCOME của Zinman B. và cộng sự trên 7.034 bệnh nhân ĐTD tít 2 có 94% kèm THA, giá trị trung vị của UACR là 17,7 mg/g (7,1 – 72,5), trong đó 40% bệnh nhân có UACR  $\geq$  30 mg/g bao gồm 29% tiểu đạm vi lượng và 11% bệnh nhân tiểu đạm  $\geq$  300 mg/g [109]. Kết quả này tương đương với 44% UACR bệnh lý trong nghiên cứu của chúng tôi gồm 30,2% tiểu đạm vi lượng và 13,8% tiểu đạm đại lượng.

Gomez-Marcos và cộng sự (n=68 ĐTD có 76,5% sử dụng thuốc THA), UACR trung bình là  $36,09 \pm 82,81$  mg/g, 16% bệnh nhân có UACR bệnh lý [60]. Nghiên cứu FIELD ghi nhận tỷ lệ có microalbumin niệu (+) trên bệnh nhân ĐTD tít 2 là 25-26%. Tuy nhiên, Puttnam và cộng sự trên 570 bệnh nhân ĐTD tít 2 có THA, tỷ lệ có albumin niệu bệnh lý là 30% [91]. Trên 10.640 bệnh nhân ĐTD tít 2 có 69% kèm THA của nghiên cứu ADVANCE, tỷ lệ UACR  $\geq$  30 mg/g là 31% gồm 27% tiểu đạm vi lượng và 4% tiểu đạm đại lượng, giá trị trung vị của UACR là 15 mg/g (7,1-39,8) [86].

Tóm lại, tỷ lệ UACR bệnh lý giữa các nghiên cứu trong nước dao động trong khoảng 30% đến 40%, cao hơn so với phần lớn nghiên cứu của các tác giả nước ngoài. Nguyên nhân dẫn đến sự khác biệt về tỷ lệ UACR trên ĐTD tít 2 có THA là do ảnh hưởng của độ tuổi, thời gian phát hiện bệnh, tình trạng kiểm soát glucose máu và huyết áp hay những bệnh lý kèm theo cũng như chế độ sử dụng thuốc như ức chế men chuyển hay ức chế thụ thể angiotensin II, bên cạnh các yếu tố như cách lấy mẫu nước tiểu, phương pháp xét nghiệm không giống nhau giữa các nghiên cứu.

#### **4.2.8. Mức lọc cầu thận ước tính (eGFR-MDRD)**

Nghiên cứu ADVANCE tiến hành trên 10.640 bệnh nhân ĐTD tít 2 có 69% kèm THA, kết quả thu được giá trị trung bình của eGFR là 75,9 ml/ph/1,73m<sup>2</sup> (63,6 - 89,7) và 19% bệnh nhân có eGFR < 60 ml/ph/1,73m<sup>2</sup> [86]. Kết quả nghiên cứu EMPA-REG OUTCOME của Zinman và cộng sự, (n=7034 bệnh nhân ĐTD có 94%

kèm THA), giá trị trung bình của eGFR là  $74 \pm 21$  ml/ph/1,73m<sup>2</sup> và 25% bệnh nhân có eGFR < 60 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup> [109]. Trên 109 bệnh nhân ĐTĐ týp 2 kèm THA, kết quả của Trương Quang Phổ, Đỗ Thị Minh Thìn có 18,3% trường hợp suy thận [22]. Tỷ lệ này thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của Nguyễn Kim Lương trên 74 bệnh nhân ĐTĐ týp 2, tỷ lệ suy thận trong nghiên cứu là 55,4% [20].

Tương tự, trên 116 bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có THA, chúng tôi ghi nhận giá trị trung bình của eGFR  $72,84 \pm 18,07$  ml/ph/1,73m<sup>2</sup>, tỷ lệ eGFR < 60 ml/ph/1,73m<sup>2</sup> là 26,7% (Bảng 3.5). Bên cạnh điều đáng bận tâm là tình trạng tổn thương thận thể hiện qua sự biến đổi của nồng độ Creatinin huyết thanh và eGFR rất thường gặp và tiến triển theo thời gian trên bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có THA, mà chúng ta cần phải lưu ý về việc chỉ định sử dụng rộng rãi, thường qui nhóm thuốc ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể Angiotensin II trong phần lớn các bệnh nhân ĐTĐ có hay không có THA.

Quan điểm này hoàn toàn đúng và mang lại lợi ích bảo vệ thận trên đối tượng này, chỉ khi người chỉ định tôn trọng các chống chỉ định và theo dõi đánh giá lại nồng độ creatinin huyết thanh và eGFR một cách chặt chẽ. Ngoài ra, nồng độ creatinin và eGFR có giá trị quan trọng trên bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có THA trong trường hợp sử dụng liệu pháp insulin nhằm mục tiêu kiểm soát glucose máu tích cực, vì nguy cơ cao gây hạ glucose máu và ảnh hưởng đến vi mạch thận.

#### **4.2.9. Bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh (IMTc)**

Trong những năm gần đây, đánh giá bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh qua siêu âm được xem như là dấu chỉ điểm của sự biến đổi bất thường cấu trúc thành động mạch, đồng thời cũng được xem như là yếu tố tiên đoán nguy cơ tim mạch. IMTc thật sự không chỉ có mối liên quan chặt chẽ với các biến chứng tim mạch mà nó còn liên quan mật thiết với các nguy cơ tim mạch khác và có sự thay đổi nguy cơ tim mạch theo quá trình quản lý bệnh nhân. Siêu âm B-mode đo bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh là một phương pháp đánh giá rất an toàn, không xâm lấn, được thực hiện nhanh chóng, đơn giản, không tốn kém với đầu dò siêu âm có độ phân giải cao.

Tripolt và cộng sự khảo sát IMTc trên 77 bệnh nhân ĐTD tít 2 có THA, ghi nhận giá trị trung bình của IMTc là  $0,883 \pm 0,12$  mm [106]. Okeahialam B.N và cộng sự, trên 70 bệnh nhân ĐTD, IMTc trung bình bên trái là  $0,94 \pm 0,12$  mm, bên phải  $0,94 \pm 0,16$  mm; đồng thời trên 70 bệnh nhân THA, chỉ số này là  $0,93 \pm 0,21$  mm và  $0,93 \pm 0,15$  mm [87]. Tương tự, nghiên cứu của Gomes Marcos Manuel và cộng sự, IMTc trung bình là 0,781 mm trên 121 bệnh nhân ĐTD, 0,738 mm trên 352 bệnh nhân THA, trong đó tổn thương ĐMC chiếm 23,1% bệnh nhân ĐTD và 12,2% bệnh nhân THA [61].

Các tác giả trong nước cũng thu được kết quả tương tự, Lương Hải Đăng, Phạm Nguyên Sơn trên 48 bệnh nhân ĐTD tít 2, IMTc là  $0,97 \pm 0,26$  mm; Lê Nguyễn Thanh Hằng, Nguyễn Hải Thủy (n=33) bệnh nhân ĐTD tít 2 có bệnh mạch vành, giá trị trung bình IMTc là  $1,11 \pm 0,07$  mm [12]; Trần Diệu Hiền, Nguyễn Thanh Phong trên 40 bệnh nhân ĐTD tít 2 có 82,5% kèm THA, IMTc trái là  $1,31 \pm 0,72$  mm, IMTc phải  $1,14 \pm 0,68$  mm [15]. Kết quả nghiên cứu chúng tôi thu được trên 116 bệnh nhân ĐTD tít 2 có THA, IMTc trung bình bên trái là  $1,33 \pm 0,70$  mm dày hơn so với IMTc bên phải là  $1,20 \pm 0,68$  mm và IMTc  $\geq 0,9$  mm chiếm tỷ lệ khá cao 76,7%. Tỷ lệ mảng xơ vữa ĐMC chung là 47,4%, trong đó có 65,5% có mảng xơ vữa ở 1 bên ĐMC, 34,5% có mảng xơ vữa hiện diện ở cả 2 bên ĐMC trái và phải (Bảng 3.6). Có sự khác biệt giữa các nghiên cứu trong và ngoài nước hay giữa nghiên cứu của chúng tôi với các tác giả khác.

Tuy nhiên, phần lớn đều gặp nhau ở cùng một kết luận là bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh trên đối tượng ĐTD cao hơn so với bình thường và càng cao hơn nữa khi có phối hợp thêm bệnh THA. Bên cạnh các yếu tố ảnh hưởng lên bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh, nguyên nhân đầu tiên phải đề cập đến là do sự khác biệt về độ tuổi trung bình giữa các nghiên cứu bởi vì thật sự ở người bình thường, bề dày IMTc sẽ gia tăng mỗi năm theo tuổi.

Gomez-Marcos và cộng sự đã ghi nhận trên đối tượng không có YTNC, thông thường IMTc trung bình tăng là 0,005-0,006 mm mỗi năm đối với người Tây Ban Nha, tăng 0,001mm/mỗi năm/người Mỹ và tăng 0,006 mm/mỗi năm/người

Nhật. Bên cạnh đó, đặc biệt trên bệnh nhân ĐTD, sự gia tăng IMTc không những cao hơn so với người bình thường mà còn tăng cao hơn so với bệnh nhân THA [61].

Chính vì vậy, giá trị trung bình của IMTc trong nghiên cứu của chúng tôi đã có sự kết hợp của nhiều YTNC tác động đến IMTc bao gồm bệnh cảnh nền tăng ĐTD và THA, yếu tố tuổi, sự kết hợp của nhiều YTNC truyền thống và không truyền thống cũng như các chỉ số mục tiêu kiểm soát glucose máu, HbA1C, kiểm soát lipid máu [61], [87].

*Kết quả nghiên cứu ban đầu cho thấy trên đối tượng ĐTD typ 2 có THA vẫn có một tỷ lệ bệnh nhân khá cao có những yếu tố nguy cơ tim mạch không truyền thống tồn tại như Hs-CRP  $\geq 3$  mg/dl, UACR  $\geq 3$  mmol/mg, IMTc  $\geq 0,9$  mm và có mảng xơ vữa ĐMC. Từ đó, chúng tôi đã rút ra nhận định ban đầu là bên cạnh các chỉ số mục tiêu cần kiểm soát, các nhà lâm sàng cần quan tâm đánh giá nguy cơ tim mạch một cách toàn diện thông qua các dấu chỉ điểm sinh học mới có mối liên quan chặt chẽ và có khả năng tiên đoán các biến cố tim mạch. Điều này đã và đang được các nhà khoa học chứng minh qua nhiều nghiên cứu.*

### **4.3. BIỂU HIỆN TIM (SINH HÓA VÀ SIÊU ÂM TIM) CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU TẠI THỜI ĐIỂM BAN ĐẦU**

Tiến hành xét nghiệm NT-proBNP huyết thanh và siêu âm tim thời điểm ban đầu để quan sát toàn diện những biểu hiện tim mạch của đối tượng nghiên cứu. Chúng tôi đưa ra một số ý kiến bàn luận như sau:

#### **4.3.1. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) huyết thanh**

Trung vị của NT-proBNP trong nghiên cứu là 134,4 pg/ml, thấp nhất là 4,99 pg/ml và cao nhất là 1528 pg/ml. Chúng tôi ghi nhận không có sự khác biệt về trung vị của NT-proBNP giữa nam và nữ, nhưng có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giá trị trung vị của NT-proBNP ở nhóm tuổi < 60 là 84,4 pg/ml và 154,9 pg/ml ở nhóm  $\geq 60$  tuổi ( $p < 0,05$ ) và trị số NT-proBNP tăng nhẹ theo tuổi từ 45-60 tuổi, bắt đầu tăng cao ở nhóm 60-75 tuổi và khác biệt đáng kể từ > 75 tuổi. Ngoài ra, trung vị NT-proBNP giữa 2 nhóm có eGFR < 60 và  $\geq 60$  ml/ph/1,73m<sup>2</sup> khác biệt đáng kể,  $p < 0,001$ . Nếu chọn giá trị 125 pg/ml để phân nhóm bất thường và bệnh lý, chúng tôi

ghi nhận có 35,34% bệnh nhân ĐTD tít 2 có THA có NT-proBNP 125 - 450 pg/ml và 15,52% có NT-proBNP > 450 pg/ml và 49,14% bệnh nhân có NT-proBNP bình thường (Bảng 3.7, 3.8).

Theo ghi nhận Fradley và cộng sự, giới tính cũng ảnh hưởng đến NT-proBNP, nữ có trị số cao hơn nam, tuy nhiên khác biệt này ít và không quan trọng trên BN ngoại trú, vì vậy có thể sử dụng cùng một điểm cắt cho cả nam và nữ [55]. Trong nghiên cứu chúng tôi cũng ghi nhận không có sự khác biệt giữa nam và nữ về giá trị trung bình của NT-proBNP với  $p > 0,05$ . Theo Reinhard Henrik và cộng sự trên 200 ĐTD tít 2 có THA ghi nhận trung vị NT-proBNP là 48,7 (18,6 – 95) ng/L [93]. Hillis G.S và cộng sự trên 3.862 bệnh nhân ĐTD tít 2 có THA (bệnh nhân tham gia nghiên cứu ADVANCE), trung vị của NT-proBNP trong nghiên cứu là 90 (35-223) pg/ml [65].

Ballo Piercarlo và cộng sự trên 1.003 bệnh nhân ĐTD tít 2 có 86% kèm THA với độ tuổi trung bình tương tự như nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận giá trị trung vị của NT-proBNP là 90,1 (47,3 – 164,8) pg/ml [37]. Dencker M và cộng sự nghiên cứu 33 ĐTD kiểm soát glucose máu chưa tốt, không biết suy tim, với HATT là  $144 \pm 17$  mmHg và HATT<sub>r</sub>  $83 \pm 8$  mmHg NT-proBNP trung bình  $86 \pm 123$  ng/L [50]. Nghiên cứu của Lê Thanh Tùng, Nguyễn Hải Thủy trên 104 bệnh nhân ĐTD tít 2 không THA, giá trị trung bình NT-proBNP là  $142,17 \pm 186,95$  pg/ml, có xu hướng tăng theo tuổi và không khác biệt theo giới tính [27].

Tóm lại, NT-proBNP đã và đang còn được nghiên cứu trên nhiều đối tượng khác nhau, nhưng đây thật sự là một dấu chỉ điểm sinh học trong nhóm YTNC tim mạch không truyền thống không thể thiếu trong mô hình tiên đoán biến cố tim mạch trên đối tượng có nguy cơ tim mạch rất cao như bệnh nhân ĐTD tít 2 có THA.

#### **4.3.2. Đặc điểm các thông số hình thái và chức năng thất trái qua siêu âm tim**

Kết quả nghiên cứu trên bệnh nhân ĐTD tít 2 có THA giá trị trung bình của LVMI là  $91,53 \pm 23,61$  g/m<sup>2</sup> và RWT là  $0,42 \pm 0,08$  (Bảng 3.9). Theo Devereux R.B. và cộng sự trong nghiên cứu LIFE, giá trị trung bình của LVMI là  $124,6 \pm 25,7$  g/m<sup>2</sup> ở nhóm điều trị với Losartan và  $122,9 \pm 24,9$  g/m<sup>2</sup> ở nhóm điều trị với



Atenolol, kết quả chỉ số khối cơ thất trái trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn có ý nghĩa thống kê với  $t = -14,311$ ,  $p < 0,0001$  [51].

Ichikawa và cộng sự trên 148 bệnh nhân ĐTD típ 2 có 48% kèm THA, chỉ số LVMI là  $81 \pm 20$  g/m<sup>2</sup> [67] hay Palmieri V. và cộng sự (n=386 ĐTD có THA), trung bình của RWT là  $0,36 \pm 0,05$ , thấp hơn có khác biệt so với nghiên cứu của chúng tôi (với  $t = 9,13$ ,  $p < 0,0001$ ). Trần Thị Vân Anh, Nguyễn Hải Thủy ghi nhận LVMI ở 30 bệnh nhân ĐTD có THA là  $116,47 \pm 30,16$  g/m<sup>2</sup> và nhóm ĐTD không THA là  $108,92 \pm 34,08$  g/m<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ) [2].

Có sự khác biệt về các thông số này là do sự khác biệt của một số đặc điểm trong quần thể nghiên cứu bao gồm tuổi, thời gian mắc bệnh, chỉ số khối cơ thể, tình trạng kiểm soát huyết áp, kiểm soát glucose máu cũng như các nhóm thuốc lựa chọn và bệnh lý khác kèm theo. Mặc dù có sự khác biệt, nhưng vẫn có chung một kết luận được rút ra từ các nghiên cứu cho thấy cơ tim của bệnh nhân ĐTD có THA dày hơn so với các đối tượng khác và đây cũng là YTNC của biến chứng tim mạch và tử vong [54].

Bên cạnh đó, 59,5% bệnh nhân ĐTD típ 2 có THA được phát hiện bất thường hình thái thất trái qua siêu âm tim bao gồm 23,2% phì đại đồng tâm, 29% phì đại lệch tâm, 47,8% tái cấu trúc thất trái. Ngoài ra, 75% bệnh nhân có rối loạn chức năng tâm trương thất trái và 41,4% có bất thường chỉ số Tei (Bảng 3.10). Tỷ lệ rối loạn chức năng tâm trương thất trái trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nhiều so với 39,42% của Nguyễn Hải Thủy, Lê Thanh Tùng trên 104 bệnh nhân ĐTD típ 2 không có THA [27]. Tuy nhiên, nghiên cứu của Trần Thị Vân Anh, Nguyễn Hải Thủy, tỷ lệ rối loạn chức năng tâm trương thất trái trên ĐTD típ 2 có THA là 90,48% và nhóm không tăng huyết áp là 89,47% .

Qua nghiên cứu ghi nhận sự ảnh hưởng nghiêm trọng của bệnh THA đi kèm với ĐTD lên chức năng tâm trương của bệnh nhân. Có đến 85,3% bệnh nhân ĐTD típ 2 có THA phát hiện bất thường biểu hiện tim (Biểu đồ 3.2). Điều này cho thấy, tổn thương tim mạch không triệu chứng được phát hiện sớm qua siêu âm tim chiếm tỷ lệ rất cao và điều này đã góp phần lý giải cho nguyên nhân hàng đầu gây tử vong trên bệnh nhân ĐTD có THA là do tim mạch.

#### 4.4. LIÊN QUAN GIỮA BIỂU HIỆN TIM VỚI MỤC TIÊU KHUYẾN CÁO ESC-EASD VÀ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ KHÁC CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU TẠI THỜI ĐIỂM BAN ĐẦU

##### 4.4.1. Liên quan giữa biểu hiện tim với mục tiêu BMI, Vòng bụng

Nguy cơ bất thường biểu hiện tim ở nhóm không đạt mục tiêu BMI cao gấp 3,26 lần so với nhóm đạt được mục tiêu này, nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$  (Bảng 3.11). Tuy nhiên, tìm hiểu chi tiết mối liên quan này, ghi nhận mặc dù không chiếm tỷ lệ cao, nhưng khi không đạt được mục tiêu về BMI làm tăng khả năng PĐTT cao gấp 3,88 lần và khả năng bất thường hình thái thất trái gấp 3,25 lần so với nhóm đạt BMI  $< 25 \text{ kg/m}^2$ , với  $p < 0,05$ .

Ngoài ra, khả năng rối loạn chức năng tâm trương của nhóm này cao gấp 2,16 lần so với nhóm có BMI thấp, nhưng chưa có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$ . Có mối liên quan thuận tuyến tính giữa BMI với LVMI với hệ số  $r=0,317$ , với 1 đơn vị  $\text{kg/m}^2$  BMI sẽ làm gia tăng LVMI thêm  $1,55 \text{ g/m}^2$ , có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$  (Bảng 3.14, đồ thị 3.1).

Bên cạnh đó, khi có kích thước vòng bụng bệnh lý ( $> 80 \text{ cm/nữ}$ ,  $> 90 \text{ cm/nam}$ ) cũng có nguy cơ biểu hiện tim bất thường gấp 1,34 lần, với  $p > 0,05$  (Bảng 3.11). Tuy nhiên, trong số đó, phân tích chi tiết ghi nhận VB bệnh lý làm tăng nguy cơ PĐTT gấp 2,46 lần và khả năng bất thường hình thái thất trái gấp 2,72 lần so với nhóm có kích thước vòng bụng bình thường, khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Vòng bụng bệnh lý làm tăng khả năng rối loạn chức năng tâm trương thất trái và bất thường chỉ số Tei so với nhóm bệnh nhân có vòng bụng bình thường không đáng kể, với  $p > 0,05$ . Có mối tương quan thuận giữa LVMI và VB với hệ số  $r=0,34$  (Bảng 3.14).

Ảnh hưởng của 1 cm vòng bụng sẽ làm tăng thêm đáng kể chỉ số LVMI  $0,54 \text{ g/m}^2$  có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$  (Đồ thị 3.2). Trong nghiên cứu này chưa tìm thấy có mối liên quan giữa chỉ số khối cơ thể, kích thước vòng bụng với các chỉ số đánh giá chức năng tâm trương thất trái E/A, DT, IVRT, và chỉ số Tei (Bảng 3.15)

Tóm lại, BMI và vòng bụng thật sự là các yếu tố làm tăng nguy cơ bất thường về hình thái thất trái và mối liên quan này cũng được ghi nhận trong các nghiên cứu gần đây. BMI thật sự là YTNC tim mạch độc lập, với mỗi 5 đơn vị BMI tăng thêm sẽ làm tăng nguy cơ 13% không phụ thuộc vào các đặc điểm và các YTNC truyền thống khác trong nghiên cứu quan sát NDR trong 6 năm trên bệnh nhân ĐTĐ tít 2, nguy cơ tim mạch tương đối tăng 24% ở nhóm BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>.

Thật vậy, nghiên cứu AHEAD đã chứng minh, bệnh nhân ĐTĐ tít 2 đạt mục tiêu BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> sẽ góp phần giảm nguy cơ tim mạch rất đáng kể [105]. Dawson và cộng sự (n=500 ĐTĐ tít 2 có 61% THA, BMI là YTNC thật sự của PĐTT, với hệ số đóng góp của mỗi đơn vị BMI sẽ làm tăng 0,401 g/m LVMI hiệu chỉnh theo chiều cao, đồng thời tỷ lệ rối loạn tâm trương là 54% đến 65%, và không ghi nhận mối quan hệ giữa BMI, VB với các chỉ số chức năng tâm trương [49].

Trên nhóm đối tượng ĐTĐ, các tác giả trong nước cũng ghi nhận, có mối liên quan giữa chỉ số LVMI với BMI và VB. Nguyễn Văn Chiếm, Lê Văn Bằng, Nguyễn Hải Thủy (n= 120 ĐTĐ có 70 THA) ghi nhận, có mối liên quan giữa chỉ số LVMI với BMI, VB có ý nghĩa thống kê [7]. Trần Thị Như Hào, Nguyễn Hải Thủy đã ghi nhận chỉ số LVMI đã gia tăng ngay từ khi ở giai đoạn tiền ĐTĐ và có mối liên quan thuận giữa LVMI với VB [13]. Thật vậy, mối liên quan giữa chỉ số hình thái siêu âm tim với tình trạng béo phì đã được các tác giả trong và ngoài nước ghi nhận trên nhiều đối tượng khác nhau như THA, ĐTĐ.

Cơ chế tác động trực tiếp của béo phì liên quan với các acid béo tự do, kháng insulin, các yếu tố viêm như leptin, interleukin-6, PAI-1, angiotensinogen [71]. Thêm vào đó, tác động gián tiếp của béo phì thông qua tình trạng tăng lưu lượng gây quá tải thể tích, rối loạn đổ đầy tâm trương dẫn tới tái cấu trúc cơ tim... Thông qua nhiều quá trình rối loạn chuyển hóa trực tiếp và gián tiếp do acid béo tự do gây ra, sẽ dẫn đến tình trạng kháng insulin tại tim dẫn đến rối loạn chức năng, xơ hóa và PĐTT [95].

#### **4.4.2. Liên quan giữa biểu hiện tim với mục tiêu kiểm soát huyết áp**

Không kiểm soát đạt mục tiêu huyết áp sẽ làm tăng nguy cơ bất thường biểu hiện tim cao gấp 3,21 lần so với nhóm đạt mục tiêu huyết áp, khác biệt có ý nghĩa

thống kê với  $p < 0,05$  (Bảng 3.11). Phân tích nguy cơ PĐTT và bất thường hình thái thất trái cao gấp 2,24 lần và 1,8 lần khi kiểm soát không đạt mục tiêu huyết áp, nhưng chưa có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  và có mối tương quan thuận tuyến tính giữa chỉ số huyết áp tâm thu với LVMI,  $r = 0,27$  (Bảng 3.14); với mỗi 1 mmHg huyết áp tâm thu sẽ làm gia tăng LVMI thêm  $0,19 \text{ g/m}^2$ , có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (Đồ thị 3.3). Ngoài ra, không đạt mục tiêu huyết áp sẽ làm nguy cơ rối loạn chức năng tâm trương thất trái cao gấp 2,69 lần ( $p < 0,05$ ) và bất thường chỉ số Tei cao gấp 1,24 lần so với nhóm kiểm soát tốt huyết áp, nhưng chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Không ghi nhận mối liên quan giữa huyết áp tâm thu, tâm trương với các thông số chức năng tâm trương E/A, DT và chỉ số Tei, với  $p > 0,05$  (Bảng 3.15).

Kết quả chúng tôi thu được phù hợp với cơ chế sinh bệnh học ảnh hưởng của huyết áp lên cấu trúc và chức năng của tim. Thật vậy, tăng huyết áp hay tình trạng kiểm soát không đạt mục tiêu huyết áp kéo dài có thể gây ra PĐTT đồng tâm hoặc lệch tâm liên quan với các yếu tố thay đổi về huyết động làm gia tăng chỉ số khối cơ thất trái bao gồm tăng giữ muối, hoạt động của các hormon kích thích tăng trưởng (insulin, thyroxin), hoạt động của thần kinh giao cảm, hệ rennin-angiotensin, độ nhớt máu, nồng độ glucose máu và yếu tố gen...

Tất cả các yếu tố đó có mối liên quan chặt chẽ với tăng chỉ số khối cơ thất trái, từ đó cũng cộng hưởng gây ra rối loạn chức năng thất trái [63]. Nhiều thử nghiệm can thiệp trên đối tượng ĐTD hay không có ĐTD như LIVE, HOPE, LIFE cũng đã chứng minh kiểm soát đạt mục tiêu huyết áp sẽ làm giảm chỉ số khối cơ thất trái hay PĐTT qua siêu âm tim hay qua điện tâm đồ cũng như góp phần làm chậm tiến triển của rối loạn chức năng tâm trương và tâm thu [49].

#### **4.4.3. Liên quan giữa biểu hiện tim với mục tiêu kiểm soát glucose và HbA1C**

Các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng đã chứng minh rằng kiểm soát đường máu chặt chẽ làm giảm biến chứng mạch máu nhỏ gồm mắt, thần kinh và thận nhưng ảnh hưởng có lợi không nhiều trên bệnh lý tim mạch [98]. Thật vậy, trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ ghi nhận có sự khác biệt về nguy cơ bất thường biểu hiện tim của nhóm có nồng độ glucose đói không đạt mục tiêu gấp 3,11 lần, với  $p < 0,05$ . Tuy nhiên, khi phân tích chi tiết, chúng tôi ghi nhận không có sự khác biệt về

nguy cơ PĐTT, rối loạn tâm trương, bất thường chỉ số Tei giữa 2 nhóm kiểm soát đạt và không đạt mục tiêu glucose đói, glucose sau ăn và HbA1C, với  $p > 0,05$ .

Bên cạnh đó, kết quả thu được cho thấy, kiểm soát đạt  $< 3$  chỉ số mục tiêu glucose đói, glucose sau ăn, HbA1C, bệnh nhân ĐTD tít 2 có THA sẽ có nguy cơ bất thường biểu hiện tim gấp 6,46 lần so với nhóm kiểm soát đạt được cả 3 mục tiêu glucose máu (Bảng 3.12), bao gồm nguy cơ rối loạn chức năng tâm trương gấp 4,28 lần và bất thường chỉ số Tei  $\geq 0,75$ , cao gấp 8,1 lần so với nhóm kiểm soát đạt tối ưu glucose máu,  $p < 0,05$ . Điều này thể hiện vấn đề kiểm soát glucose máu có ảnh hưởng phần lớn đến chức năng của thất trái hơn là hình thái thất trái. Tuy nhiên, chưa tìm thấy mối liên quan giữa các thông số glucose máu với các thông số chức năng qua siêu âm tim, với  $p > 0,05$  (Bảng 3.15).

Liên quan giữa chỉ số LVMI và HbA1C cũng được các tác giả quan tâm như Hồ Thị Hoài Thương, Nguyễn Hải Thủy (n=98 ĐTD có THA), LVMI có liên quan thuận mức độ trung bình  $r = 0,59$  và nguy cơ PĐTT tăng gấp 14,85 lần khi ko đạt mục tiêu HbA1  $< 7\%$ , cũng chưa ghi nhận được mối quan hệ giữa HbA1C với các thông số chức năng tâm trương [25]. Nguyễn Thị Vui, Nguyễn Ngọc Chát (n=83 ĐTD tít 2, 30 có THA), LVMI, RWT tương quan với HbA1C là 0,37 và 0,57 [30]. Tuy nhiên, Ngô Minh Hiền, Nguyễn Hải Thủy (n=47 ĐTD tít 2 có THA tâm thu đơn độc), tác giả cũng chưa ghi nhận mối liên quan giữa LVMI với HbA1C [14]. Nguyễn Văn Chiếm, Lê Văn Bằng, Nguyễn Hải Thủy (n=120 ĐTD tít 2 có 70 THA), mối liên quan giữa các chỉ số hình thái và chức năng tâm trương với HbA1C, không có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$  [7].

Trong một phân tích gộp về các biến cố tim mạch trong các thử nghiệm lâm sàng trên số lượng lớn bệnh nhân ĐTD tít 2 với thời gian theo dõi nhiều năm gồm VADT, ACCORD, ADVANCE rút ra kết luận giảm 1% HbA1C làm giảm 15% nguy cơ tương đối của nhồi máu cơ tim không tử vong nhưng không có ích lợi với đột quy hay tử vong chung [98]. Thử nghiệm DCCT thu kết quả, HbA1C  $\leq 7\%$ , giảm nguy cơ biến chứng tim mạch. Ichikawa và cộng sự trên (n= 148 ĐTD tít 2 có 71 THA) đã rút ra kết luận rằng tỷ lệ vòng eo/vòng hông chỉ điểm của béo phì là yếu tố nguy cơ tiên đoán tử vong tim mạch, có liên quan độc lập với LVMI, mà không phải là HbA1C.

Chỉ số khối cơ thất trái chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố khác nhau, ngoài tác động tăng glucose máu, còn có các YTNC truyền thống khác như tuổi, chỉ số BMI, thời gian phát hiện THA, TGPHĐTĐ, tình trạng kiểm soát glucose máu, lipid máu, chức năng thận. Do đó, sự biến đổi của LVMI là một sự thay đổi liên tục và kéo dài, trong khi đó việc đánh giá HbA1C ở một khoảng thời gian 3 tháng đôi lúc sẽ bỏ lỡ hay nếu tình cờ phát hiện được mối quan hệ này, nhưng chưa phản ánh được bản chất thật sự mối liên quan.

Các công trình nghiên cứu gần đây đã chứng minh, kiểm soát glucose máu cải thiện phần nào tình trạng hình thành huyết khối, cũng như ảnh hưởng của nó đến chức năng nội mô cũng vẫn còn đang bàn cãi. Vai trò của glucose máu đói, HbA1C góp phần giảm tỷ lệ biến chứng tim mạch trên bệnh nhân ĐTĐ týp 2 rất yếu, nhưng việc kiểm soát glucose máu trước ăn và glucose máu sau ăn lại rất quan trọng trong giảm biến chứng tim mạch trên bệnh nhân ĐTĐ týp 2. Cơ chế này liên quan đến các phản ứng stress oxy hóa, tăng nồng độ insulin máu gây tăng Hs-CRP, tăng TG hay nồng độ các acid béo tự do, tăng phản ứng đường hóa không cần enzyme của LDL gây dày nội trung mạc động mạch cảnh, tăng khả năng đông máu và rối loạn chức năng nội mạc [55].

#### **4.4.4. Liên quan giữa biểu hiện tim với mục tiêu kiểm soát lipid máu**

Trong số chỉ số mục tiêu về kiểm soát lipid máu của khuyến cáo, chúng tôi nhận thấy trên bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có THA có nguy cơ bất thường biểu hiện tim không khác biệt đáng kể giữa 2 nhóm đạt và không đạt các chỉ số mục tiêu lipid máu,  $p > 0,05$  (Bảng 3.13). Tìm hiểu chi tiết, chúng tôi ghi nhận nguy cơ PĐTT cao gấp 2,55 lần khi không đạt mục tiêu Non-HDL.C nhưng chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Ngoài ra, có sự tương quan thuận giữa nồng độ HDL.C và E/A với  $r = 0,23$  (Bảng 3.15, Đồ thị 3.4); tương quan nghịch giữa nồng độ TG và DT với  $r = - 0,2$  (Bảng 3.15, Đồ thị 3.5), nhưng không đạt các mục tiêu về lipid máu không làm tăng khả năng rối loạn chức năng tâm trương, hay tăng khả năng bất thường chỉ số Tei  $\geq 0,75$ , so với nhóm đạt được mục tiêu, với  $p < 0,05$ .

Tương tự chúng tôi, Nguyễn Văn Chiêm, Lê văn Bằng và Nguyễn Hải Thủy cũng chưa ghi nhận mối liên quan giữa các thông số chức năng tâm trương thất trái và

lipid máu, nhưng LVMI có liên quan với triglycerid với  $r = 0,233$  [6]. Hồ Thị Hoài Thương, Nguyễn Hải Thủy, tỷ lệ rối loạn chức năng tâm trương thất trái ở nhóm bệnh nhân không đạt mục tiêu LDL.C theo khuyến cáo ADA 2009 cao hơn có ý nghĩa thống kê nhưng không thấy ghi nhận mối tương quan [25].

Võ Thị Quỳnh Như, Nguyễn Hải Thủy cũng ghi nhận mối liên quan giữa chỉ số LVMI với cholesterol toàn phần và LVMI với Non-HDL.C [21], nhưng Trần Thị Như Hảo, Nguyễn Hải Thủy không tìm thấy sự tương quan giữa lipid máu với LVMI, tương tự Nguyễn Quốc Việt và Trần Thị Vân Anh trên đối tượng ĐTD tít 2 và tiền ĐTD [13].

Giải thích điều này vì tình trạng rối loạn lipid máu sẽ ảnh hưởng trực tiếp đến tình trạng thư giãn thất trái vốn là cơ chế bệnh sinh nền tảng ngộ độc lipid của bệnh cơ tim ĐTD. Mặc dù vậy, nhưng khi không đạt mục tiêu điều trị các chỉ số thành phần trong bilan lipid máu lại không làm gia tăng khả năng rối loạn chức năng tâm trương bởi vì còn nhiều nguyên nhân khác gây rối loạn tâm trương và bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đã và đang sử dụng thuốc điều trị rối loạn lipid máu làm ảnh hưởng đến việc tìm ra mối liên quan giữa nồng độ các chỉ số lipid máu với các thông số siêu âm tim.

Rối loạn chức năng tâm trương là tình trạng đặc trưng của cơ tim bao gồm bất thường khả năng căng giãn chứa máu của thất trái giai đoạn tâm thu, rối loạn đổ đầy và làm chậm hay kéo dài sự thư giãn không phụ thuộc vào biểu hiện của tâm thu và triệu chứng của bệnh nhân [55], [95]. Vì thế, để đánh giá rối loạn chức năng tâm trương thất trái cần phối hợp của 3 thông số (1) E/A- đại diện cho sự giảm độ đàn hồi, tăng độ cứng của thất trái làm giảm vận tốc sóng E và đáp ứng bù trừ tăng vận tốc sóng A để duy trì cung lượng tim. (2) DTE- thời gian giảm tốc sóng E là giai đoạn sớm của đổ đầy thất trái. (3) IVRT- thời gian thư giãn đồng thể tích đặc trưng cho sự thư giãn của thất trái. Khi cơ tim bị rối loạn thư giãn, áp lực thất trái từ từ giảm trong thời điểm thư giãn đồng thể tích làm kéo dài thời gian trước khi thấp hơn áp lực nhĩ trái, vì thế làm chậm mở van 2 lá và kéo dài IVRT. Bên cạnh đó, những yếu tố gây sai lệch trong đo lường qua siêu âm cũng

như những yếu tố gây nhiễu như các yếu tố tiền tải hậu tải, tuổi, bệnh lý đi kèm...rất thường gặp, đã làm cho việc đánh giá chính xác chức năng tâm trương luôn là thử thách với các nhà nghiên cứu và thực hành siêu âm [84], [95].

Song song đó, chỉ số Tei là chỉ số đại diện cho cơ tim và là cách ước tính toàn bộ hoạt động của thất trái. Chỉ số Tei không bị ảnh hưởng bởi tình trạng tăng áp lực tải của nhĩ trái thường gặp trong tiến triển của các giai đoạn suy tim tâm trương. Chính vì thế, so với các thông số siêu âm tim khác, chỉ số Tei có ưu điểm hơn và chẩn đoán chuyên biệt suy chức năng tâm trương của cơ tim khi có biểu hiện của giảm chức năng tâm thu trên bệnh nhân có phân suất tổng máu còn bình thường. Vì vậy, chỉ số Tei có thể trở thành thông số giúp chẩn đoán sớm của bệnh cơ tim thiếu máu trong tương lai [35].

#### **4.4.5. Liên quan giữa biểu hiện tim với TGPHTĐ và TGPHTHA**

Chọn mốc thời gian 10 năm để chia nhóm cho thời gian phát hiện ĐTĐ và thời gian phát hiện THA, kết quả ở nhóm bệnh nhân có TGPHTĐ  $\geq 10$  năm, khả năng bất thường biểu hiện tim gấp 2,27 lần (Bảng 3.16), bao gồm nguy cơ PĐTT cao gấp 1,33 lần, bất thường hình thái cao gấp 1,03 lần so với nhóm có TGPHTĐ  $< 10$  năm, nhưng không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Ngoài ra, nhóm bệnh nhân có TGPHTHA  $\geq 10$  năm có nguy cơ bất thường biểu hiện tim gấp 3,8 lần (Bảng 3.16), với khả năng PĐTT cao gấp 2,09 lần, nguy cơ bất thường hình thái thất trái cũng cao gấp 2,33 lần so với nhóm phát hiện THA  $< 10$  năm,  $p > 0,05$ . Tương quan thuận mức độ yếu  $r = 0,22$  giữa thời gian phát hiện THA và LVMI, tương quan thuận mức độ yếu giữa TGPHTĐ và NT-proBNP với  $r = 0,21$  (Bảng 3.18, đồ thị 3.8), với mỗi 1 năm mắc bệnh THA sẽ làm gia tăng chỉ số LVMI thêm  $0,87 \text{ g/m}^2$ , có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$  (Đồ thị 3.6).

Không giống như các nghiên cứu khác, chúng tôi chưa tìm thấy mối quan hệ giữa các chỉ số chức năng tâm trương thất trái, chỉ số Tei với TGPHTĐ và TGPHTHA do nhiều nguyên nhân (Bảng 3.20). Nhóm có TGPHTĐ trên 10 năm trong nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn, sai lệch thông tin do khả năng ghi nhớ của bệnh nhân, tác động của các YTNC truyền thống và không truyền thống cũng như những sai lệch đo lường có thể xảy ra trong siêu âm tim.



Thật vậy, thời gian phát hiện bệnh là một trong những YTNC truyền thống của bệnh lý tim mạch không thể thay đổi hay tác động vì thế nguy cơ xuất hiện các biến chứng tim mạch, biến chứng thận... xảy ra ở đối tượng ĐTD có THA sẽ tăng dần theo thời gian. Tuy nhiên, đây cũng chính là một trong các thông số rất dễ bị sai lệch do sự ghi nhớ của bệnh nhân về thời điểm được chẩn đoán bệnh chưa chính xác, đặc biệt với bệnh nhân lớn tuổi hay có thời gian mắc bệnh kéo dài nhiều năm.

#### **4.4.6. Liên quan giữa biểu hiện tim với protein phản ứng C độ nhạy cao (Hs-CRP)**

Qua nghiên cứu chúng tôi thu được kết quả bệnh nhân ĐTD tít 2+THA có Hs-CRP  $\geq 3$  mg/dl có nguy cơ bất thường biểu hiện tim gấp 6 lần, với  $p < 0,05$  (Bảng 3.17), cụ thể là tăng nguy cơ PĐTT cao gấp 2,45 lần, nguy cơ bất thường hình thái thất trái gấp 3,2 lần so với nhóm có nồng độ Hs-CRP  $< 3$  mg/dl. Bên cạnh đó, tương quan thuận mức độ trung bình yếu giữa chỉ số LVMI, NT-proBNP với log Hs-CRP lần lượt là  $r = 0,32$ ,  $r = 0,23$  (Bảng 3.18); với mỗi 1mg/dl Hs-CRP làm tăng thêm 4,25 g/m<sup>2</sup> LVMI (Đồ thị 3.7), 0,05 pg/ml NT-proBNP (Đồ thị 3.9), có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Tuy nhiên, kết quả chúng tôi thu được Hs-CRP  $\geq 3$  mg/dl không làm tăng khả năng rối loạn chức năng tâm trương thất trái gấp 2,38 lần, hay khả năng bất thường chỉ số Tei cao gấp 1,92 lần so với nhóm có nồng độ Hs-CRP  $< 3$  ng/dl, nhưng chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Tương ứng chưa ghi nhận có tương quan giữa Hs-CRP và các chỉ số siêu âm chức năng tâm trương E/A, IVRT, DTE và chỉ số Tei (Bảng 3.20). Choi H và cộng sự (n=122 THA) ghi nhận có mối tương quan giữa log Hs-CRP và LVMI, E/A với hệ số tương quan lần lượt là  $r = 0,18$ ;  $-0,25$  [44]. Lima L.M. và cộng sự cũng ghi nhận Hs-CRP  $> 3$  g/dl, chiếm tỷ lệ 59% trong nhóm ĐTD tít 2+THA và khả năng biến chứng tim mạch cao với OR: 3,67 (1,23-10,91), với  $p < 0,05$  [76].

Điều này cũng cho thấy sự hiện diện của phản ứng viêm vẫn đang xảy ra do ĐTD tít 2 và THA được phát hiện thông qua sự gia tăng nồng độ Hs-CRP huyết thanh và mối liên quan chặt chẽ này độc lập với các YTNC thường gặp khác. Tác

giả nhận định, tăng nồng độ glucose máu liên quan với THA đã khởi động phản ứng tiền viêm, từ đó làm tăng nguy cơ biến chứng tim mạch.

Tóm lại, ĐTĐ týp 2 có THA là nhóm đối tượng có nồng độ Hs-CRP tăng cao mà không gặp trên các đối tượng chỉ mắc bệnh THA hoặc ĐTĐ. Điều này cho thấy tình trạng viêm hệ thống đang hoạt động trong cơ thể của bệnh nhân cùng lúc mang 2 bệnh lý mãn tính này [76]. Thật vậy, mối liên quan giữa Hs-CRP với các yếu tố đường máu, lipid hay huyết áp cũng được các tác giả trong nước nghiên cứu. Tương tự, Võ Bảo Dũng và Nguyễn Hải Thủy trên bệnh nhân ĐTĐ týp 2 cho kết quả tương quan giữa Hs-CRP với glucose máu lúc đói với  $r = 0,62$ ,  $p < 0,01$  [11]. Tuy nhiên, chưa tìm thấy nghiên cứu nào khảo sát liên quan với biến chứng tim mạch ở giai đoạn tiền lâm sàng trên nhóm đối tượng tương tự chúng tôi.

Ngoài ra, ghi nhận có mối liên quan giữa Hs-CRP với dấu chỉ điểm sinh học của cơ tim NT-proBNP trên đối tượng ĐTĐ có THA ở giai đoạn hoàn toàn chưa có biểu hiện lâm sàng. Mặc dù mối tương quan yếu với  $r = 0,23$ ,  $p < 0,05$ , nhưng ghi nhận này cũng đã góp phần ủng hộ chặt chẽ hơn mối quan hệ hay vai trò quan trọng của Hs-CRP trong đánh giá nguy cơ biến chứng tim mạch ở giai đoạn rất sớm qua các dấu chỉ điểm sinh học mới.

#### **4.4.7. Liên quan giữa biểu hiện tim với tỷ số microalbumin/creatinin niệu (UACR) và mức lọc cầu thận ước tính (eGFR-MDRD)**

UACR không chỉ là dấu hiệu phát hiện sớm biến chứng thận do ĐTĐ mà còn đóng vai trò là một trong những YTNC tim mạch không truyền thống, có liên quan chặt chẽ với biến chứng mạch vành, đặc biệt là trên đối tượng thuộc nhóm nguy cơ tim mạch rất cao như bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có THA.

Nguy cơ bất thường biểu hiện tim trong nhóm bệnh nhân có  $UACR \geq 3$  mg/mmol cao gấp 1,14 lần,  $p > 0,05$  (Bảng 3.17). Trong số đó, nguy cơ PĐTT cao gấp 1,59 lần và bất thường hình thái thất trái gấp 1,35 lần nhưng chưa có ý nghĩa về thống kê với  $p > 0,05$ . Chưa tìm thấy mối liên quan giữa UACR và chỉ số LVMI (Bảng 3.18). Tương tự, chúng tôi cũng không ghi nhận được nguy cơ

rối loạn chức năng tâm trương và bất thường chỉ số Tei liên quan đến UACR. Tuy nhiên, có mối tương quan thuận tuyến tính giữa UACR và nồng độ NT-proBNP với  $r = 0,35$ ,  $p < 0,0001$  (Bảng 3.18, đồ thị 3.10).

Có mối tương quan nghịch giữa eGFR với NT-proBNP (Bảng 3.18, đồ thị 3.11) và tương quan thuận mức độ yếu giữa eGFR với E/A (Bảng 3.20, đồ thị 3.12), có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Khi eGFR  $< 60$  ml/ph/1,73m<sup>2</sup> có nguy cơ bất thường biểu hiện tim gấp 1,84 lần, với  $p > 0,05$  (Bảng 3.17), bao gồm khả năng PĐTT cao gấp 1,61 lần, bất thường hình thái thất trái gấp 1,98 lần, nguy cơ rối loạn chức năng tâm trương gấp 1,55 lần và bất thường chỉ số Tei gấp 1,48 lần so với nhóm có eGFR bình thường, nhưng không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Tương tự, Masson S và cộng sự trên 960 bệnh nhân ĐTD tít 2 (58,9% có THA) cũng ghi nhận nồng độ UACR khác biệt giữa 2 nhóm có và không có PĐTT trên điện tâm đồ và trên siêu âm tim, với  $p < 0,05$  [80].

Trên bệnh nhân ĐTD có THA, dày cầu thận đi kèm với những thay đổi của màng đáy mao mạch cầu thận là những ảnh hưởng ban đầu đến bề mặt lọc của mao mạch cầu thận dẫn đến giảm chức năng thận. Sự dày lên của cầu thận sẽ tiến dần đến xơ cứng cầu thận, co rút và gây ra tổn thương không hồi phục, tiến triển dần đến bệnh thận giai đoạn cuối. Các khuyến cáo điều trị gần đây cho thấy để ngăn ngừa hay làm chậm tiến triển biến chứng thận do ĐTD không chỉ cần kiểm soát glucose máu và lipid máu chặt chẽ mà còn phải ổn định huyết áp một cách tích cực hơn. Sự hiện diện của dấu hiệu microalbumin niệu làm tăng nguy cơ tim mạch chung từ 2-4 lần, đồng thời cũng là dấu chỉ điểm cho tăng nguy cơ bệnh lý mạch vành trên bệnh nhân ĐTD cao gấp 2-3 lần so với nhóm chứng không mắc bệnh ĐTD không có microalbumin niệu. Bên cạnh đó, bệnh nhân ĐTD có microalbumin niệu có xu hướng HbA1C cao hơn so với ĐTD không có microalbumin niệu [47].

#### **4.4.8. Liên quan giữa biểu hiện tim với bề dày nội trung mạc động mạch cảnh (IMTc)**

IMTc là dấu hiệu phát hiện sớm xơ vữa động mạch cảnh, đồng thời là YTNC tim mạch không truyền thống được chứng minh có liên quan đến tình trạng xơ vữa động mạch vành. Trên 116 bệnh nhân ĐTD tít 2 có THA, bất thường

LVMI và hình thái thất trái đều chiếm tỷ lệ cao trong nhóm bệnh nhân có IMTc trung bình  $\geq 0,9$  mm. Nhóm bệnh nhân có dày IMTc sẽ có nguy cơ bất thường biểu hiện tim gấp 2,03 lần, với  $p > 0,05$  (Bảng 3.17), với nguy cơ PĐTT cao gấp 3,23 lần, bất thường hình thái thất trái cao gấp 2,72 lần so với nhóm bệnh nhân không có dấu hiệu dày IMTc, với  $p < 0,05$ . Thêm vào đó, bệnh nhân ĐTD tít 2 + THA có mảng xơ vữa ĐMC có nguy cơ bất thường biểu hiện tim gấp 3,45 lần (Bảng 3.17), trong đó nguy cơ PĐTT gấp 2,24 lần và nguy cơ rối loạn chức năng tâm trương gấp 3,08 lần, với  $p < 0,05$ . Tuy nhiên, chưa ghi nhận được mối liên quan giữa IMTc trung bình và LVMI và các thông số chức năng, chỉ số Tei, với  $p > 0,05$  (Bảng 3.18, Bảng 3.20).

Đánh giá toàn diện các YTNC tim mạch là cần thiết và vô cùng quan trọng đối với bệnh nhân ĐTD tít 2 có THA. Kết hợp phân tích tương quan hồi quy đa biến giữa LVMI với các chỉ số mục tiêu theo khuyến cáo ESC-EASD và các YTNC cho thấy YTNC độc lập ảnh hưởng đến LVMI bao gồm huyết áp tâm thu, thời gian phát hiện tăng huyết áp và Hs-CRP, phương trình có  $R = 0,515$ ,  $R^2$  điều chỉnh = 0,265,  $p < 0,0001$ . Qua đó, chúng tôi cũng ghi nhận vai trò của yếu tố viêm Hs-CRP là yếu tố nguy cơ tim mạch không truyền thống hiện diện trong các bất thường biểu hiện tim. Điều này phù hợp với vai trò của phản ứng viêm mức độ thấp hay rất thấp là kẻ thù thầm lặng trong cơ chế sinh bệnh học của các biến chứng tim mạch. Tương tự, phân tích hồi quy logistic đa biến cho kết quả, trên bệnh nhân ĐTD tít 2 có THA, YTNC độc lập của rối loạn chức năng tâm trương là Hs-CRP  $\geq 3$  mg/dl (OR=2,24), NonHDL.C  $\geq 3,3$  mmol/L (OR=5,02), ( $p < 0,01$ ) (Bảng 3.21). Các YTNC thật sự của bất thường chỉ số Tei  $\geq 0,75$  trên bệnh nhân ĐTD tít 2 có THA bao gồm TGPHĐTD  $\geq 10$  năm, kiểm soát đạt  $< 3$  mục tiêu glucose máu, IMTc  $\geq 0,9$  mm và Hs-CRP  $\geq 3$  mg/dl ( $p < 0,001$ ) (Bảng 3.22).

Tóm lại, đối với mỗi hình thức bất thường biểu hiện tim có những đặc điểm cũng như những yếu tố nguy cơ tim mạch riêng biệt. Tổng hợp các yếu tố nguy cơ tim mạch trong phân tích tương quan logistic đa biến, trong số các yếu tố nguy cơ BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, huyết áp  $\geq 140/85$  mmHg, kiểm soát đạt  $< 3$  mục tiêu glucose

máu, Hs-CRP  $\geq 3$  mg/dl và mảng xơ vữa động mạch cảnh, kết quả chúng tôi ghi nhận BMI, kiểm soát đạt  $< 3$  mục tiêu glucose máu, Hs-CRP là YTNC thật sự ảnh hưởng độc lập với các yếu tố nguy cơ khác lên sự bất thường biểu hiện tim ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có THA,  $p < 0,01$  (Bảng 3.23). Điều này cho thấy, bên cạnh các yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống cần phải kiểm soát như mục tiêu huyết áp, glucose máu, chúng ta cần hiểu rõ vai trò quan trọng của các yếu tố nguy cơ tim mạch không truyền thống là những yếu tố có ảnh hưởng mạnh nhất đến biểu hiện tim mạch mà lâm sàng rất ít được quan tâm.

#### **4.5. ĐÁNH GIÁ SỰ THAY ĐỔI CỦA MỤC TIÊU KHUYẾN CÁO ESC-EASD, CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ KHÁC VÀ BIỂU HIỆN TIM SAU 12 THÁNG CỦA MỘT SỐ ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU CHỌN NGẪU NHIÊN**

Sau thời gian 12 tháng theo dõi, nhằm tuân thủ theo khuyến cáo ESC-EASD trên 116 bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có THA, chúng tôi tiến hành đánh giá lại một cách ngẫu nhiên 47 bệnh nhân được kiểm tra sinh hóa, siêu âm lần 2, kết quả thu được như sau:

##### **4.5.1. Sự thay đổi của các biến số liên quan mục tiêu theo khuyến cáo ESC-EASD**

Có đến 6 chỉ số mục tiêu điều trị tăng hơn so với ban đầu sau 1 năm, trong số đó có 1 mục tiêu thay đổi theo xu hướng có lợi, bảo vệ tim mạch đó là tăng trung bình 0,12 mmol/L HDL.C. Ngoài ra, sự gia tăng của 4 mục tiêu còn lại là các yếu tố bất lợi gồm tăng giá trị trung bình của HbA1C lên 0,54%, tăng 0,49 mmol/L Triglycerid, 0,35 mmol/L Cholesterol, 0,08 mmol/L LDL.C và 0,23 mmol/L Non-HDL.C (Bảng 3.24).

##### **4.5.1.1 Sự thay đổi của BMI và vòng bụng**

So với lúc ban đầu, giảm giá trị trung bình của BMI 0,58 kg/m<sup>2</sup> và 1,13 cm vòng bụng. Trong số đó, sự thay đổi về giá trị của BMI, VB so với ban đầu có ý nghĩa thống kê, với  $p < 0,05$ . (Bảng 3.24). Tương tự, Gomez-Marcos và cộng sự trên 68 nhân ĐTĐ týp 2 có THA sau thời gian can thiệp giảm được 0,39 kg/m<sup>2</sup> BMI và giảm 1,30 cm vòng bụng có ý nghĩa thống kê [60]. Mặc dù giá trị trung bình của vòng bụng cải thiện đáng kể nhưng tỷ lệ đạt được mục tiêu vòng bụng  $< 80$ cm đối với nữ và  $< 90$  cm đối với nam không có sự thay đổi (Bảng 3.24, Bảng 3.25). Tỷ lệ kiểm

soát đạt mục tiêu BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> trong nghiên cứu của chúng tôi là 72,3% ban đầu tăng lên 78,7% sau 1 năm (Bảng 3.25), tăng thêm 6,4% không khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ , nhưng cao hơn nhiều so với các tác giả trong và ngoài nước.

Nguyễn Ngọc Chất (n=218), tỷ lệ đạt BMI < 23 kg/m<sup>2</sup> ban đầu là 46,3% tăng lên 57% sau 6 tháng kiểm soát đa yếu tố [4]. Điều này cho chúng ta thấy rằng việc giảm chỉ số khối cơ thể là mục tiêu quan trọng và có thể kiểm soát tốt, nhưng để giảm tình trạng béo bụng và đạt được mục tiêu này là một thách thức. Bởi vì YTNC tim mạch liên quan chặt chẽ với những rối loạn chuyển hóa trong sinh bệnh học của đề kháng insulin là chỉ số vòng bụng. Tỷ lệ vòng bụng đạt được mục tiêu khuyến cáo trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 40,4% và tăng lên 42,6% không đáng kể sau 12 tháng mặc dù kiểm soát đạt được tối ưu BMI (Bảng 3.25).

#### **4.5.1.2. Sự thay đổi của glucose đói và HbA1C**

Mặc dù chỉ số glucose đói giảm trung bình là 1,79 mmol/L so với ban đầu, đồng thời tỷ lệ đạt được mục tiêu đường máu lúc đói < 7,2 mmol/L tăng thêm 6,4% không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Thế nhưng, nồng độ HbA1C lại tăng thêm trung bình 0,54% so với ban đầu tương ứng với tỷ lệ đạt được mục tiêu HbA1C < 7% không thay đổi so với ban đầu (Bảng 3.24, Bảng 3.25).

Tương tự với chúng tôi, Gomez-Marcos và cộng sự cũng ghi nhận nồng độ HbA1C tăng lên 0,18% và glucose máu lúc đói tăng 5,8 mg/dl trong nhóm 68 bệnh nhân ĐTĐ tít 2 có THA sau thời gian can thiệp, với  $p > 0,05$  [60]. So với Nguyễn Ngọc Chất (n=218), tỷ lệ kiểm soát glucose máu < 7% của tác giả ban đầu là 16,1% tăng lên 24,9% sau 3 tháng và 58,2 sau 6 tháng và đạt HbA1C < 7,5% ban đầu là 29,8%, tăng lên 49,7%, 67% sau 3 tháng, 6 tháng [4]. Tỷ lệ đạt được mục tiêu kiểm soát đường máu lúc đói, HbA1C ban đầu trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu khác, tuy nhiên có sự khác nhau về tỷ lệ kiểm soát tốt là do sử dụng khuyến cáo điều trị với các mục tiêu có điểm cắt khác nhau, thời gian theo dõi ngắn và dài khác nhau đóng vai trò quan trọng đến tỷ lệ đạt mục tiêu điều trị.

Bên cạnh đó, sự thống nhất về sử dụng phác đồ điều trị, việc sử dụng thuốc, cũng như sự tuân thủ bắt buộc của bệnh nhân trong các nghiên cứu là khác nhau. Trong

thực tế lâm sàng, hiệu quả của kiểm soát này phụ thuộc rất nhiều yếu tố chủ quan của bệnh nhân như: tuổi, sự hiểu biết, hoàn cảnh kinh tế, công việc, sự quan tâm của gia đình..., tồn tại những yếu tố khách quan ảnh hưởng hiệu quả điều trị như: sự chi trả và chế độ sử dụng thuốc bảo hiểm y tế.....Những rào cản này đã được ghi nhận bởi phần lớn các nghiên cứu và chính những trở ngại này đã làm cho việc kiểm soát glucose máu, HbA1C khó đạt nhất trong các mục tiêu điều trị bệnh nhân ĐTĐ [57].

#### **4.5.1.3. Sự thay đổi của bilan lipid máu**

Bilan lipid máu có sự thay đổi so với ban đầu thể hiện ở sự gia tăng trung bình 0,35 mmol/L TC; tăng 0,49 mmol/L TG và tăng thêm 0,08 mmol/L LDL.C; 0,23 mmol/L Non-HDL.C là các dấu hiệu bất lợi cho bệnh nhân ĐTĐ tít 2 có THA, ngược lại sự gia tăng trung bình 0,12 mmol/L HDL.C là sự thay đổi tích cực có lợi cho bệnh nhân (Bảng 3.24). Trong toàn bộ thay đổi của các chỉ số bilan lipid máu, sự thay đổi của HDL.C so với ban đầu có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Tỷ lệ đạt được mục tiêu theo khuyến cáo tăng ở các chỉ số đạt thêm 2,1% mục tiêu LDL.C  $< 2,5$  mmol/L, đạt thêm 4,3% mục tiêu Non-HDL.C  $< 3,3$  mmol/L; đạt thêm 29,8% mục tiêu HDL.C  $\geq 1$  mmol/L. Tuy nhiên, giảm 9,5% tỷ lệ đạt TC  $< 4,5$  mmol/L và giảm 19,2% tỷ lệ đạt mục tiêu TG  $< 2,3$  mmol/L.

Sự thay đổi về tỷ lệ đạt mục tiêu kiểm soát lipid sau 12 tháng so với ban đầu chỉ có ý nghĩa thống kê ở nồng độ TG và HDL.C với  $p < 0,05$  (Bảng 3.25). Nguyễn Ngọc Chất (n=218), tỷ lệ kiểm soát đạt TC  $< 4,5$  mmol/L ban đầu là 16,5% tăng lên 19% sau 6 tháng (+ 2,5%), đạt mục tiêu TG  $< 2,2$  mmol/L từ 17,6% tăng lên 22,2% (+4,6%); LDL.C  $< 2,5$  mmol/L từ 17,9% tăng lên 25,9% (+8%); HDL.C  $> 1,1$  mmol/L từ 38,5% giảm còn 33,5% (-5%) [4]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đạt được mục tiêu kiểm soát lipid máu ban đầu cao hơn so với tác giả, chỉ có mục tiêu LDL.C đạt mục tiêu thấp hơn và tỷ lệ thay đổi sau can thiệp 6 tháng theo xu hướng không có lợi cho bệnh nhân ĐTĐ.

#### **4.5.2. Sự thay đổi của các yếu tố nguy cơ ngoài mục tiêu khuyến cáo ESC-EASD**

Bên cạnh các chỉ số mục tiêu của khuyến cáo, chúng tôi ghi nhận có sự thay đổi của nồng độ các dấu chỉ điểm sinh học và cũng chính là các dấu hiệu tổn

thương sớm cơ quan đích quan trọng như UACR, IMTc, NT-proBNP hay LVMI, ghi nhận như sau:

#### **4.5.2.1. Sự thay đổi của UACR và tỷ lệ tiểu đạm**

Tổn thương vi mạch thận được phát hiện sớm qua dấu chỉ điểm microalbumin niệu cũng gia tăng đáng kể so với ban đầu. Trong số 47 bệnh nhân được theo dõi và đánh giá lại sau 1 năm, có 1 trường hợp không thu thập được mẫu nước tiểu, vì thế còn lại 46 trường hợp được so sánh về sự thay đổi của UACR và tiểu đạm. Tỷ lệ tổn thương vi mạch thận tăng thêm 13 trường hợp chiếm tỷ lệ 28,2%; trong đó 5 trường hợp tiểu đạm vi lượng và 8 trường hợp tiến triển tiểu đạm đại lượng (Bảng 3.26).

Nghiên cứu can thiệp đa yếu tố trên 160 bệnh nhân ĐTD có microalbumin niệu được điều trị tích cực trung bình 7,8 năm cho thấy giá trị trung vị của độ bài xuất albumin nước tiểu trong 24 giờ thay đổi từ 78 mg/24 giờ thành 69 mg/24 giờ và 69 mg/24 giờ thành 75 mg/24 giờ trong 2 nhóm can thiệp tích cực và can thiệp thuận tiện [57].

Gomez-Marcos và cộng sự ghi nhận có sự giảm về giá trị trung bình và tỷ lệ tiểu đạm sau 1 năm theo dõi nhưng sự thay đổi này không có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$  [60]. Đồng thời trong nhóm hội chứng chuyển hóa của nghiên cứu này, giá trị trung bình của albumin/creatinine niệu tăng 11,58 mg/g, nhưng tỷ lệ tiểu đạm vi lượng, tỷ lệ eGFR bệnh lý tăng 7% và tỷ lệ tổn thương thận thay đổi so với ban đầu không có ý nghĩa thống kê [60].

Điều này cho thấy theo thời gian mắc bệnh ĐTD tổn thương màng đáy mao mạch tiến triển do sự tác động cộng hưởng của nhiều yếu tố. Bên cạnh đó, đối tượng của các nghiên cứu khác nhau về độ tuổi, thời gian phát hiện bệnh ĐTD, các YTNC, bệnh lý đi kèm và chế độ điều trị, tuân thủ cũng rất khác nhau vì thế kết quả thu được về tình trạng biến chứng vi mạch thận cũng không giống nhau. Tuy nhiên, nhìn toàn diện cho thấy tình trạng microalbumin niệu và sự tiến triển của nó vẫn tiến triển liên tục để lại những hậu quả vô cùng nặng nề, có liên quan trực tiếp với biến chứng tim mạch.



#### **4.5.2.2. Sự thay đổi của tổn thương động mạch cảnh (IMTc và mảng xơ vữa)**

Tổn thương động mạch cảnh thay đổi rất có ý nghĩa thống kê qua sự gia tăng của bề dày lớp nội trung mạc ĐMC bên Trái thêm 0,35 mm, bên phải 0,34 mm, tương ứng với sự gia tăng 11,4% trường hợp IMTc  $\geq$  0,9 mm và 17% mảng xơ vữa động mạch cảnh mới xuất hiện, khác biệt có ý nghĩa so với ban đầu với  $p < 0,05$  (Bảng 3.27). Trong số đó, có 2 bệnh nhân (4,08%) có mảng xơ vữa bị loét và 2 bệnh nhân chiếm 4,08% có mảng xơ vữa mới hình thành. Phần lớn các trường hợp xơ vữa tổn thương dọc theo chiều dài của ĐMC, dài nhất là 43,4 mm, ngắn nhất là 3,2 mm, phần lớn là mảng xơ vữa dày trên 2mm, dày nhất là 5,4mm, vị trí thường gặp nhất là máng cảnh, gây hẹp nặng nhất là 61%.

Gomez-Marcos và cộng sự ghi nhận sự thay đổi về giá trị trung bình và tỷ lệ có IMTc  $\geq$  0,9 mm, tỷ lệ mảng xơ vữa sau 1 năm theo dõi thay đổi không đáng kể, với  $p > 0,05$  [60]. Nguyên nhân của sự khác biệt so với nghiên cứu của chúng tôi là do bệnh nhân của Gomez-Marcos và cộng sự có độ tuổi trung bình thấp hơn, thời gian phát hiện bệnh ngắn hơn, 76,5% có THA đi kèm và sự tuân thủ điều trị cũng như chế độ kiểm soát chặt chẽ hơn. Mặc dù vậy, kết quả thu được cho thấy bối cảnh chung của tình trạng xơ vữa tiến triển dần theo thời gian, dễ phát hiện, theo dõi nhưng lại thường bị bỏ sót khi đánh giá hay tầm soát nguy cơ tim mạch trên bệnh nhân ĐTD.

#### **4.5.2.3. Sự thay đổi của NT-proBNP huyết thanh và các thông số siêu âm tim**

Chỉ số khối cơ thất trái sau 12 tháng giảm trung bình 16,07 g/m<sup>2</sup>, thấp nhất là 10,4 g/m<sup>2</sup>, cao nhất là 21,74 g/m<sup>2</sup> (Bảng 3.28). Nghiên cứu LIFE, trong nhóm 103 bệnh nhân có ĐTD kèm theo, chỉ số khối cơ thất trái giảm từ 11,4 đến 18,4 g/m<sup>2</sup> [51]. Đồng thời, tăng chỉ số Tei, giảm DT và giảm IVRT so với ban đầu có ý nghĩa thống kê, với  $p < 0,05$ .

Sự giảm khối cơ thất trái theo xu hướng ngược lại với sự gia tăng nồng độ của NT-proBNP là một peptid lợi niệu được phóng thích từ tâm thất khi có sự gia tăng áp lực và tăng thể tích máu tĩnh mạch đổ về. Sau 1 năm, có sự gia tăng nồng độ NT-proBNP so với ban đầu nhưng khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.28). Giải thích sự trái ngược này có thể là do sự gia tăng biến chứng thận

gây ảnh hưởng đến nồng độ NT-proBNP thay đổi không tương ứng với LVMI, bên cạnh đó bề dày thành tương đối thất trái có gia tăng hơn cũng là nguyên nhân góp phần làm thay đổi nồng độ NT-proBNP.

Tuy nhiên, một điều đáng lưu ý là có sự gia tăng chỉ số Tei so với ban đầu dường như có vẻ mâu thuẫn với giảm DT và IVRT. Nguyên nhân của sự biến đổi ngược chiều này là do phụ thuộc vào tần số tim chưa thay đổi. Trên bệnh nhân ĐTD tít 2 có THA, phối hợp của nhiều yếu tố thần kinh giao cảm, tổn thương hình thái và yếu tố huyết động sẽ góp phần làm thay đổi cũng như rối loạn nhịp tim, tuy nhiên để quan sát được sự biến đổi này đòi hỏi thời gian dài hơn.

Tỷ lệ bất thường hình thái thất trái, rối loạn chức năng tâm trương và bất thường chỉ số Tei không khác biệt so với ban đầu, với  $p < 0,05$  (Bảng 3.29). Đáng chú ý là 17% có rối loạn vận động vùng cơ tim mới phát hiện qua siêu âm tim, rất có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (Biểu đồ 3.4). Nghiên cứu của Gomez Marcos và cộng sự cũng ghi nhận giá trị trung bình của chỉ số Cornell và tỷ lệ PĐTT sau thời gian theo dõi 12 tháng trong nhóm ĐTD không thay đổi nhưng lại tăng có ý nghĩa ở nhóm có hội chứng chuyển hóa [60]. Nhưng vì đề tài nghiên cứu sử dụng điện tâm đồ phát hiện PĐTT có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp hơn so với sử dụng phương pháp siêu âm tim trong nghiên cứu của chúng tôi.

#### **4.5.3. Đặc điểm của biểu hiện tim mới xuất hiện sau 1 năm và vai trò của chỉ điểm sinh học trong dự báo bệnh tim thiếu máu cục bộ**

Qua thời gian theo dõi tối thiểu 12 tháng, một số trường hợp có tổn thương tim mới phát hiện, trong đó một vài bệnh nhân có triệu chứng và được điều trị nhồi máu cơ tim, tuy nhiên một số trường hợp không có biểu hiện lâm sàng. So sánh trước và sau thời gian theo dõi, chúng tôi ghi nhận có 21 trường hợp chiếm 45% có biểu hiện tim mạch mới xảy ra bao gồm bất thường hình thái mới, bất thường chức năng tâm thu, tâm trương mới, và rối loạn vận động mới phát hiện qua siêu âm, khác biệt so với ban đầu với  $p < 0,05$  (Biểu đồ 3.3).

Tiến hành phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy sự gia tăng nồng độ TG là yếu tố nguy cơ độc lập với các chỉ số mục tiêu khác trên biểu hiện tim mạch mới với hệ số OR là 1,8 (95% KTC: 1,04 – 3,12) với  $p < 0,05$  (Bảng 3.30).

Nghiên cứu DYDA qua thời gian 24 tháng theo dõi, có 83 trong 173 bệnh nhân có rối loạn chức năng tâm trương mới phát hiện chiếm 47,98% nhưng không có dấu chỉ điểm sinh học nào dự báo tình trạng này [80]. Kết quả này cho thấy gánh nặng bệnh tật và tử vong do tim mạch trên bệnh nhân ĐTD và THA quá lớn, vì thế các nhà tim mạch và nội tiết đã không ngừng nghiên cứu các thang điểm đánh giá nguy cơ tim mạch cho bệnh nhân ĐTD hay những khuyến cáo điều trị tích cực tối ưu, kiểm soát đa phương diện, đa yếu tố nhằm phòng ngừa, hạn chế sự tiến triển tổn thương cơ quan đích.

Sau thời gian hướng dẫn, cung cấp kiến thức, tư vấn cho bệnh nhân, đánh giá ngẫu nhiên sau 12 tháng, chúng tôi ghi nhận những tổn thương cơ quan đích mới chưa biểu hiện lâm sàng gia tăng đáng kể bao gồm các tổn thương tim mạch mới xuất hiện so với ban đầu về hình thái, chức năng tâm trương thất trái, bệnh cơ tim thiếu máu cục bộ im lặng có rối loạn vận động vùng mới xuất hiện trên siêu âm tim, dày IMTc mới, tai biến mạch máu não và tiểu đạm mới so với ban đầu.

Rối loạn vận động vùng mới xuất hiện chiếm 17%, có khác biệt so với ban đầu với  $p < 0,0001$ . Giá trị trung bình của HbA1C, trung vị của NT-proBNP khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có và không có rối loạn vận động vùng,  $p < 0,05$  (Bảng 3.30). Nồng độ HbA1C 8,8%, có nguy cơ bệnh tim thiếu máu cục bộ với diện tích dưới đường cong là 0,79 (95% KTC: 0,62 – 0,96;  $p < 0,01$ ), độ nhạy 75%, độ đặc hiệu 71,8%. Nồng độ NT-proBNP là 136,1 pg/ml có khả năng dự đoán bệnh tim thiếu máu cục bộ với diện tích dưới đường cong là 0,73 (95% KTC: 0,56 – 0,90;  $p < 0,05$ ), độ nhạy 75%, độ đặc hiệu 64,1% (Đồ thị 3.13).

Phân tích hồi quy logistic đa biến, trong số các yếu tố nguy cơ HATT, HbA1C, NT-proBNP  $\geq 136$  pg/ml và mảng xơ vữa ĐMC là YTNC độc lập với các chỉ số mục tiêu khác của bệnh tim thiếu máu cục bộ là HATT, HbA1C và mảng xơ vữa động mạch cảnh, với  $p < 0,05$  (Bảng 3.32). Nghiên cứu DYDA, trong số các dấu chỉ điểm sinh học mới như NT-proBNP, UACR, các thông số siêu âm tim, chỉ có HbA1C 6,7% là yếu tố tiên đoán độc lập cho kết cục tử vong chung hay nhập viện với OR là 1,3 (95% KTC: 1,05 – 1,62;  $p=0,02$ ) [80].

## KẾT LUẬN

Qua khảo sát 116 bệnh nhân đái tháo đường tít 2 có tăng huyết áp nhưng không có bệnh tim thiếu máu cục bộ vào hai thời điểm trước và sau 12 tháng theo dõi dựa theo khuyến cáo của hội tim mạch và đái tháo đường Châu Âu (ESC-EASD) chúng tôi rút ra kết luận như sau:

### **1. Đặc điểm theo mục tiêu khuyến cáo ESC-EASD, một số yếu tố nguy cơ tim mạch khác và biểu hiện tim (NTproBNP và siêu âm tim) của đối tượng nghiên cứu tại thời điểm ban đầu**

Tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu theo khuyến cáo ESC-EASD bao gồm BMI (72,4%), vòng bụng (35,3%), huyết áp động mạch (40,5%), glucose đói (25,9%), glucose sau ăn (22,4%), HbA1C (33,6%), đạt cùng lúc 3 mục tiêu glucose máu (9,5%), HDL.C (64,7%), Cholesterol toàn phần (39,7%), Triglycerides (59,5%), LDL.C (20,7%), Non-HDL.C (28,4%) và đạt 5 mục tiêu về lipid máu (10,3%).

Tỷ lệ các yếu tố nguy cơ tim mạch khác ghi nhận 68,1% bệnh nhân  $\geq 60$  tuổi, 89,7% nữ, 71,6% ít hoạt động thể lực. Ngoài ra, 24,1% Hs-CRP  $\geq 3$  ng/dl, 44% có UACR  $\geq 3$  mg/mmol, 26,7% eGFR  $< 60$  ml/ph/1,73 m<sup>2</sup>, 76,7% IMTc  $\geq 0,9$  mm và 47,4% có mảng xơ vữa.

Tỷ lệ bệnh nhân có bất thường biểu hiện tim (sinh hóa và siêu âm tim) là 85,3%. Trung vị của nồng độ NT-proBNP huyết thanh là 134,4 pg/ml trong đó 50,86% có tỷ lệ NT-proBNP  $\geq 125$  pg/ml.

Bất thường hình thái thất trái 59,5%, gồm 23,2% phì đại đồng tâm, 29% phì đại lệch tâm và 47,8% tái cấu trúc thất trái. Rối loạn chức năng tâm trương thất trái chiếm tỷ lệ 75% và chỉ số Tei  $\geq 0,75$  là 41,4%.

### **2. Mối liên quan và sự thay đổi các mục tiêu theo khuyến cáo ESC-EASD, các yếu tố nguy cơ tim mạch khác với biểu hiện tim của đối tượng nghiên cứu tại thời điểm trước và sau 12 tháng theo dõi**

- **Đánh giá ban đầu trên 116 bệnh nhân** ghi nhận chỉ số nguy cơ bất thường biểu hiện tim liên quan với mục tiêu huyết áp (OR= 3,21), glucose đói

(OR=3,11), kiểm soát đạt < 3 mục tiêu glucose máu (OR= 6,46) và có mảng xơ vữa động mạch cảnh (OR=3,45),  $p < 0,05$ .

Yếu tố nguy cơ độc lập của LVMI bao gồm huyết áp tâm thu, thời gian phát hiện tăng huyết áp, Hs-CRP. Rối loạn chức năng tâm trương thất trái liên quan với các yếu tố nguy cơ huyết áp động mạch, glucose đói, Non-HDL.C, mảng xơ vữa động mạch cảnh. Bất thường chỉ số Tei  $\geq 0,75$  có liên quan với các yếu tố nguy cơ thời gian phát hiện bệnh ĐTĐ  $\geq 10$  năm, kiểm soát đạt < 3 mục tiêu glucose máu, Hs-CRP và IMTc  $\geq 0,9$  mm, ( $p < 0,001$ ).

Yếu tố nguy cơ tim mạch độc lập của bất thường biểu hiện tim bao gồm BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> (OR=2,74), Hs-CRP  $\geq 3$  mg/dl (OR=3,13) và kiểm soát đạt < 3 mục tiêu glucose máu,  $p < 0,05$ .

**- Đánh giá sau 12 tháng theo dõi trên 47 bệnh nhân chọn ngẫu nhiên** ghi nhận trung bình BMI giảm 0,58 kg/m<sup>2</sup>, vòng bụng giảm 1,13 cm, glucose đói giảm 1,79 mmol/L, HDL.C tăng 0,12 mmol/L và giảm tỷ lệ đạt mục tiêu Triglycerides 19,2% và tăng tỷ lệ đạt mục tiêu HDL.C thêm 29,8%, với  $p < 0,05$ .

Tăng tỷ lệ tiểu đạam thêm 28,2%, tăng trung bình IMTc bên trái thêm 0,35 mm, bên phải thêm 0,34 mm và tăng thêm 17% mảng xơ vữa động mạch cảnh.

Giảm chỉ số khối cơ thất trái LVMI 16,04 g/m<sup>2</sup>, tăng RWT 0,03. Ngoài ra, giảm DT 16,14 ms, IVRT 14,77 ms và tương ứng tăng chỉ số Tei 0,09, với  $p < 0,05$ .

Kết quả ghi nhận 45% bệnh nhân có bất thường biểu hiện tim mới xuất hiện sau 1 năm (bao gồm tổn thương hình thái, chức năng thất trái và rối loạn vận động vùng) và liên quan với sự gia tăng của nồng độ Triglycerides ( $p < 0,05$ ).

Có 17% rối loạn vận động vùng mới xuất hiện liên quan với huyết áp tâm thu, HbA1C, mảng xơ vữa động mạch cảnh, với  $p < 0,05$ . Khả năng dự báo bệnh tim thiếu máu cục bộ của nồng độ HbA1C với diện tích dưới đường cong là 0,79 (95% KTC: 0,62–0,96;  $p < 0,01$ ), độ nhạy 75%, độ đặc hiệu 71,8% với giá trị điểm cắt là 8,8% và nồng độ NT-proBNP huyết thanh 136,1 pg/ml có khả năng dự báo bệnh tim thiếu máu cục bộ với diện tích dưới đường cong là 0,73 (95% KTC: 0,56–0,90;  $p < 0,05$ ), độ nhạy 75%, độ đặc hiệu 64,1%.

## **KIẾN NGHỊ VÀ HƯỚNG NGHIÊN CỨU TIẾP THEO**

### **1. Kiến nghị**

- Điều trị bệnh nhân đái tháo đường týp 2 là một sự phối hợp giữa kiểm soát đường máu và kiểm soát các rối loạn chuyển hóa đi kèm đặc biệt bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có tăng huyết áp càng có nhiều nguy cơ cao về biến chứng tim mạch.

- Khuyến cáo mục tiêu điều trị ESC/EASD có tính tổng quát. Vì thế khi áp dụng cho bệnh nhân ĐTĐ có THA cần phối hợp thêm các yếu tố nguy cơ tim mạch không truyền thống có giá trị cao trong tiên lượng các biến cố tim mạch và tử vong, nên được áp dụng thường quy cho bệnh nhân này.

- Trên bệnh nhân ĐTĐ có THA cần đánh giá tổn thương cơ quan đích ở giai đoạn im lặng tiền lâm sàng mỗi năm nhằm phát hiện thương tổn tim mạch mới cũng như sự tiến triển của các biến chứng tim mạch trước đó.

### **2. Hướng nghiên cứu tiếp theo**

- Trong tương lai, khắc phục hạn chế để thực hiện được chế độ kiểm soát chặt chẽ, theo dõi tích cực và can thiệp đa yếu tố toàn diện trên đối tượng nghiên cứu.

- Cố gắng thực hiện đánh giá lại toàn bộ các đối tượng nghiên cứu sau thời gian theo dõi và toàn bộ các chỉ số nghiên cứu, khắc phục hạn chế về chi phí thực hiện và điều kiện tái khám của các đối tượng nghiên cứu.

- Nghiên cứu này có thời gian theo dõi, đánh giá chưa đủ dài để can thiệp, hay để quan sát ảnh hưởng của sự thay đổi tích cực cũng như phát hiện những biến cố nghiêm trọng xảy ra trên nhóm đối tượng nghiên cứu. Trong tương lai, chúng tôi mong muốn thực hiện được những đề tài can thiệp với thời gian kéo dài nhiều năm, nhằm rút ra được những phát hiện mới trên nhóm đối tượng này.

## **DANH MỤC CÁC BÀI BÁO LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ**

### **Bài báo 1:**

**“NGHIÊN CỨU SỰ LIÊN QUAN GIỮA NT-proBNP HUYẾT TƯƠNG VỚI SỰ BIẾN ĐỔI HÌNH THÁI VÀ CHỨC NĂNG TÂM TRƯỞNG THẤT TRÁI Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2 CÓ TĂNG HUYẾT ÁP.”**

Nguyễn Hải Thủy, Trần Thị Trúc Linh

Trường Đại Học Y Dược Huế

Tạp chí Tim mạch Hội nghị Tim mạch Miền Trung năm 2012

### **Bài báo 2:**

**“KHẢO SÁT BỀ DÀY LỚP NỘI TRUNG MẠC ĐỘNG MẠCH CẢNH Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2 CÓ TĂNG HUYẾT ÁP”**

Trần Thị Trúc Linh, Nguyễn Hải Thủy,

Đoàn Thanh Tuấn

Trường Đại Học Y Dược Huế-Đại học Huế

Bệnh viện Đa Khoa Thành phố Cần Thơ

Tạp chí Y Dược –Đại học Y Dược Huế, Số dành cho Hội nghị Sau đại học năm 2014

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### A. TIẾNG VIỆT

1. Trần Viết An, Trần Hữu Dàng (2012), “Vai trò của NT-proBNP ở bệnh nhân đái tháo đường”, *Tạp chí Nội tiết Đái tháo đường, Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học Hội nghị nội tiết và đái tháo đường Toàn Quốc lần thứ VI*, Quyển II, (7), tr. 271-274.
2. Trần Thị Vân Anh, Nguyễn Hải Thủy (2006-2007), “Đánh giá phì đại thất trái ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 qua điện tâm đồ và siêu âm Doppler tim”, *Tạp chí Nội khoa, Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học, đại hội và hội nghị nội khoa Toàn quốc lần thứ VI*, tr. 31-33.
3. Lê Văn Bôn và cộng sự (2010), “Khảo sát hiện trạng bệnh nhân đái tháo đường typ 2 tại bệnh viện đa khoa thành phố Qui Nhơn”, *Tạp chí Nội khoa, Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học Hội nghị Nội tiết - Đái tháo đường - Rối loạn chuyển hóa Miền Trung và Tây Nguyên mở rộng lần thứ VII Đà Lạt, 23-24/12/2010*, (4), tr. 203-214.
4. Nguyễn Ngọc Chất (2010), “Đánh giá hiệu quả điều trị dựa vào glucose, HbA1C và một số chỉ số khác ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 tại bệnh viện đa khoa Tỉnh Bình Định”, *Tạp chí Nội khoa, Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học Hội nghị Nội tiết - Đái tháo đường - Rối loạn chuyển hóa Miền Trung và Tây Nguyên mở rộng lần thứ VII Đà Lạt, 23-24/12/2010*, (4), tr. 275-282.
5. Lê Văn Chi, Trần Quang Trung (2010), “Tình hình sử dụng thuốc hạ Glucose máu ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2”, *Tạp chí Nội khoa, Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học Hội nghị Nội tiết - Đái tháo đường - Rối loạn chuyển hóa Miền Trung và Tây Nguyên mở rộng lần thứ VII Đà Lạt, 23-24/12/2010*, (4), tr. 377-386.
6. Nguyễn Văn Chiêm, Lê Văn Bằng, Nguyễn Hải Thủy (2012), “Khảo sát hình thái và chức năng thất trái bằng siêu âm Doppler tim ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 tại bệnh viện quân đội 121-Cần Thơ”, *Tạp chí Nội tiết Đái tháo đường, Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học Hội nghị nội tiết và đái tháo đường Toàn Quốc lần thứ VI*, Quyển II, (7), tr. 645-655.



7. Nguyễn Văn Chiêm, Lê Văn Bằng, Nguyễn Hải Thủy (2012), “Khảo sát sự liên quan giữa YTNC và bất thường hình thái và chức năng thất trái ở bệnh nhân đái tháo đường type 2”, *Tạp chí Nội tiết Đái tháo đường, Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học Hội nghị nội tiết và đái tháo đường Toàn Quốc lần thứ VI, Quyển II, (7), tr. 681-603.*
8. Nguyễn Văn Công, Phạm Minh Thông, Hoàng Trung Vinh (2012), “Liên quan giữa microalbumin niệu với tình trạng Calci hóa động mạch vành ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2”, *Tạp chí Nội tiết Đái tháo đường, Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học Hội nghị nội tiết và đái tháo đường Toàn Quốc lần thứ VI, Quyển II, (7), tr. 501-506.*
9. Nguyễn Tá Đông, Huỳnh Văn Minh, Nguyễn Hải Thủy, Hoàng Anh Tiến (2010),” Tỷ lệ tử vong và các biến cố tim mạch ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 sau 05 năm”, *Tạp chí Nội khoa, Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học Hội nghị Nội tiết - Đái tháo đường - Rối loạn chuyển hóa Miền Trung và Tây Nguyên mở rộng lần thứ VII Đà Lạt, 23-24/12/2010, (4), tr. 1136-1142.*
10. Đào Thị Dừa, Nguyễn Tá Đông, Cao Văn Minh (2012), “Khảo sát một số YTNC tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường”, *Tạp chí Nội tiết Đái tháo đường, Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học Hội nghị nội tiết và đái tháo đường Toàn Quốc lần thứ VI, Quyển II, (7), tr. 600-605.*
11. Võ Bảo Dũng, Nguyễn Hải Thủy, Hoàng Minh Lợi (2012),” Đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay và một số YTNC tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường tít 2 mới phát hiện”, *Tạp chí Nội tiết Đái tháo đường, Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học Hội nghị nội tiết và đái tháo đường Toàn Quốc lần thứ VI, Quyển I, (6), tr. 438-445.*
12. Lê Nguyễn Thanh Hằng (2005), *Khảo sát bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh chung bằng siêu âm Doppler ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 có bệnh mạch vành*, Luận văn thạc sĩ y học của bác sĩ nội trú bệnh viện, Trường Đại học y khoa Huế.

13. Trần Thị Như Hào, Nguyễn Hải Thủy (2011), “Bệnh cơ tim thâm lạng ở bệnh nhân tiền đái tháo đường type 2”, *Tạp chí Nội khoa, Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học Hội nghị Nội tiết - Đái tháo đường - Rối loạn chuyển hóa Miền Trung và Tây Nguyên mở rộng lần thứ VII Đà Lạt*, 23-24/12/2010, (4), tr. 1018-1026.
14. Ngô Thị Minh Hiền, Nguyễn Hải Thủy (2010), “Đánh giá chỉ số huyết áp tâm thu và chỉ số khối cơ thất trái ở bệnh nhân đái tháo đường có tăng huyết áp tâm thu đơn độc”, *Tạp chí Nội khoa, Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học Hội nghị Nội tiết - Đái tháo đường - Rối loạn chuyển hóa Miền Trung và Tây Nguyên mở rộng lần thứ VII Đà Lạt*, 23-24/12/2010, (4), tr. 1153-1170.
15. Trần Diệu Hiền, Phạm Thanh Phong (2013), “Đánh giá bề dày nội trung mạc động mạch cảnh bằng phương pháp siêu âm ở bệnh nhân đái tháo đường type 2”, *Tạp chí tim mạch học Việt Nam, Kỷ yếu Hội nghị tim mạch Miền Trung mở rộng lần thứ VII*, (65), tr. 344-347.
16. Hồ Hữu Hóa (2009), *Chẩn đoán sớm biến chứng thận bằng xét nghiệm microalbumin niệu ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 điều trị ngoại trú tại bệnh viện đa khoa Trung Ương Thái Nguyên*, Luận văn thạc sĩ y học, Trường Đại học y dược Thái Nguyên.
17. Trần Văn Huy, Nguyễn Thị Huyền Trang (2010), “Ước tính mức lọc cầu thận ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 qua so sánh giữa công thức MDRD và COCKCROFF-GAULT”, *Tạp chí Nội khoa, Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học Hội nghị Nội tiết - Đái tháo đường - Rối loạn chuyển hóa Miền Trung và Tây Nguyên mở rộng lần thứ VII Đà Lạt*, 23-24/12/2010, (4), tr. 329-339.
18. Phạm Gia Khải, Đặng Hanh Đệ (2001), *Ứng dụng một số thành tựu KHCN Thế Giới trong chẩn đoán và điều trị nội ngoại khoa bệnh mạch vành*, Báo cáo Tổng kết đề tài nghiên cứu khoa học- Đề tài cấp Nhà nước- Mã số KHCN 11-15, nhánh số 1, tr. 4-59.
19. Bùi Nguyên Kiểm, Nguyễn Hiền Vân, Nguyễn Chí Hòa (2011), “Khảo sát tỷ lệ và một số đặc điểm bệnh tăng huyết áp ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2”, *Tạp chí Tim mạch học Việt Nam, Chào mừng Hội nghị tim mạch Miền Trung - Tây Nguyên lần thứ VI*, (59), tr. 171-174.

20. Nguyễn Kim Lương (2010), “Nghiên cứu một số biến chứng mãn tính thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 tại bệnh viện đa khoa Trung ương Thái Nguyên”, *Tạp chí Nội khoa, Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học Hội nghị Nội tiết - Đái tháo đường - Rối loạn chuyển hóa Miền Trung và Tây Nguyên mở rộng lần thứ VII Đà Lạt*, 23-24/12/2010, (4), tr. 240-246.
21. Võ Thị Quỳnh Như (2008), *Đánh giá chỉ số Tei và chỉ số khối cơ thất trái trên bệnh nhân đái tháo đường không tăng huyết áp*, Luận văn thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Dược Huế.
22. Trương Quang Phổ, Đỗ Thị Minh Thìn (2008), “Nghiên cứu rối loạn lipid máu ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 có tăng huyết áp tại Bệnh viện đa khoa Trung ương Cần Thơ”, *Tạp chí y học quân đội*, tr. 220-225.
23. Đỗ Trung Quân (2015), “Điều trị biến chứng mạch máu lớn ở bệnh nhân đái tháo đường”, *Chẩn đoán đái tháo đường và điều trị*, Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam, tr. 191-345.
24. Trần Thị Ngọc Thư, Nguyễn Hải Thủy (2012) “Nghiên cứu microalbumin niệu và một số YTNC ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2”, *Tạp chí Nội tiết Đái tháo đường, Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học Hội nghị nội tiết và đái tháo đường Toàn Quốc lần thứ VI*, Quyển I, (6), tr. 143-148.
25. Hồ Thị Hoài Thương, Nguyễn Hải Thủy (2012), “Đánh giá hình thái và chức năng thất trái ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 áp dụng mục tiêu khuyến cáo của hội đái tháo đường Hoa Kỳ 2009”, *Tạp chí Nội tiết Đái tháo đường, Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học Hội nghị nội tiết và đái tháo đường Toàn Quốc lần thứ VI*, Quyển II, (7), tr. 663-673.
26. Nguyễn Văn Tuấn, “Phương pháp ước tính cỡ mẫu cho một nghiên cứu y học”, [ykhoa.net/baigiang/lamsangthongke/lstk\\_uoctinhcomau.pdf](http://ykhoa.net/baigiang/lamsangthongke/lstk_uoctinhcomau.pdf), 06/05/2007.
27. Nguyễn Hải Thủy, Lê Thanh Tùng (2011), “Nồng độ NT-proBNP huyết thanh và rối loạn chức năng thất trái ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 không tăng huyết áp”, *Tạp chí Tim mạch học Việt Nam, Chào mừng Hội nghị tim mạch Miền Trung - Tây Nguyên lần thứ VI*, (59), tr. 704-713.

28. Lê Thanh Tùng, Nguyễn Hải Thủy (2012), “Giá trị nồng độ NT-proBNP huyết tương trong dự báo bệnh cơ tim đái tháo đường”, *Tạp chí Nội tiết Đái tháo đường, Tạp chí Nội tiết Đái tháo đường, Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học Hội nghị nội tiết và đái tháo đường Toàn Quốc lần thứ VI*, Quyển I, (6), tr. 638-644.
29. Nguyễn Anh Vũ (2014), “Đánh giá chức năng thất và huyết động bằng siêu âm Doppler”, *Siêu âm tim – Cập nhật chẩn đoán 2014*, Nhà xuất bản Đại học Huế, tr. 190- 239.
30. Nguyễn Thị Vui, Nguyễn Ngọc Chất, Trần Đình Phương, Hồ Quang Châu (2011), “Sử dụng chỉ số chức năng thất trái (TEI INDEX), chỉ số khối cơ thất trái và độ dày thành tương đối để khảo sát hình thái và chức năng thất trái ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2”, *Tạp chí Tim mạch học Việt Nam, Chào mừng Hội nghị tim mạch Miền Trung - Tây Nguyên lần thứ VI*, (59), tr. 648-653.

#### **TIẾNG ANH**

31. Al-Attar A.T., Mahussain S.A., Sadanandan S., et al (2002), Cardiac Tests in Asymptomatic Type 2 Diabetics”, *Med Principles Pract*, 11, pp. 171-175.
32. American Diabetes Association (2009), Standards of Medical Care in Diabetes-2011, *Diabetes Care*, 34 (1), pp. 11-61.
33. American Diabetes Association (2011), Standards of Medical Care in Diabetes-2013, *Diabetes Care*, 36 (1), pp. 11-66.
34. American Diabetes Association (2015), Standards of Medical Care in Diabetes-2015, *Diabetes Care*, 38 (1), pp. 1- 4.
35. Andersen N.H., Poulsen S.H., Helleberg K., et al (2003), Impact of Essential and Diabetes mellitus on Left Ventricular Systolic and Diastolic Performance, *Eur J Echocardiography*, 4, pp. 306-312.
36. Asian-Pacific Type 2 Diabetes Policy Group (2005), *Type 2 Diabetes – Practical Targets and Treatments*, Published by the International Diabetes Institute (IDI), Melbourne, Australia, and In Vivo Communications (Asia) Pte Limited, Singapore, Fourth edition, pp. 1-58.

37. Ballo P., Betti I., Barchielli A., et al (2013), Body Mass Index, Gender and Clinical Outcome among Hypertensive and Diabetic Patients with stage A/B heart Failure, *Obesity*, 21(9), pp. 500- 507.
38. Basi S., Fesler P., Mimran A., et al (2008), Microalbuminuria in Type 2 Diabetes and Hypertension, *Diabetes Care*, 31(2), pp. 194-201.
39. Bax J.J., Young L.H., Frye R.L., et al (2007), Screening for Coronary Artery Disease in Patients With Diabetes, *Diabetes Care*, 30, pp. 2729-2736.
40. Bernard S., Roth O., Serusclat A., et al (2005), Incremental Predictive Value of Carotid Ultrasonography in the Assessment of Coronary Risk in a Cohort of Asymptomatic Type 2 Diabetic Subjects, *Diabetes Care*, 28, pp. 1158-1162.
41. Calvo L.C., Conthe P., Gomez-Femander P., et al (2006), Target organ damage and cardiovascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes in Spain: a cross-sectional study, *Cardiovascular Diabetology*, 5, pp. 23-33.
42. Cannesson M., Jacques D., Pinsky M.R., et al (2005), Effects of modulation of left ventricular contractile state and loading conditions on tissue Doppler myocardial performance index, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 290, pp. 1952-1959.
43. Cho Nam Han, Whiting D., Guariguata L., et al (2013), The sixth edition of the IDF Diabetes Atlas, *International Diabetes Federation Committee*, Sixth edition, pp. 11-37.
44. Choi H., Cho D.H., Shin H.H., Park J.B., et al (2004), Association of high sensitivity C-reactive protein with coronary heart disease prediction, but not with carotid atherosclerosis in patients with hypertension, *Circ J*, 68, pp. 297-303.
45. Chokshi N.P., Grossman E., Messerli F.H., et al (2013), Blood Pressure and Diabetes, *Heart*, 99(8), pp. 577-585.
46. Codario R.A. (2011), Hypertension in Diabetics, *Type 2 Diabetes, Pre-Diabetes, and the Metabolic Syndrome*, Humana Press, Second Edition, pp. 239-263.

47. Codario R.A. (2011), *Macrovascular Disease, Type 2 Diabetes, Pre-Diabetes, and the Metabolic Syndrome*, Humana Press, Second Edition, pp. 169-182.
48. Colosia A.D., Palencia R., Khan S., et al (2013), Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review, *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 6, pp. 327-338.
49. Dawson A., Morris A.D., Struthers A.D., et al (2005), The epidemiology of left ventricular hypertrophy in type 2 diabetes mellitus, *Diabetologia*, 48, pp. 1971-1979.
50. Dencker M., Stagmo M., Dorkhan M., et al (2010), Relationship between natriuretic peptides and echocardiography parameters in patients with poorly regulated type 2 diabetes, *Vascular Health and Risk Management*, 6, pp. 373-382.
51. Devereux R.B., Dahlof B., Gerds E., et al (2004), Regression of Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy by Losartan Compared With Atenolol, *Circulation*, 110, pp. 1456-1462.
52. Ezzati M., Henley S.J., Thun M.J., et al (2005), Role of Smoking in Global and Regional Cardiovascular Mortality, *Circulation*, 112, pp. 489-497.
53. Fang Z.Y., Schull-Meade R., Leano R., et al (2005), Screening for Heart Disease in Diabetic Subjects, *Am Heart J*, 149(2), pp. 349-354.
54. Fang Z.Y., Yuda S., Anderson V., et al (2003), Echocardiographic Detection of Early Diabetic Myocardial Disease, *JACC*, 41(4), pp. 611-617.
55. Fonseca V., Desouza C., Asnani S., et al (2004), Nontraditional Risk Factors for Cardiovascular Disease in Diabetes, *Endocrine Reviews*, 25(1), pp. 153-175.
56. Fradley M.G., Larson M.G., Cheng S., et al (2011), Reference limits for N-terminal-pro-B-type Natriuretic Peptide in Healthy individuals (From the Framingham Heart Study), *Am J Cardiol*, 108(9), pp. 1341-1345.
57. Gaege P., Lund-Andersen H., Parving H.H., et al (2008), Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes, *N Engl J Med*, 358(6), pp. 580-591.

58. Galderisi Maurizio (2006), Diastolic Dysfunction and Diabetic Cardiomyopathy, *J Am Coll Cardiol*, 48, pp. 1548-1551.
59. Gitt A.K., Schmieder R.E., Duetting E., et al (2012), Achievement of recommended glucose and blood pressure targets in patients with type 2 diabetes and hypertension in clinical practice-study rationale and protocol of DIALOGUE, *Cardiovascular Diabetology*, 11, pp. 148-156.
60. Gomez-Marcos M.A., Recio-Rodriguez J.I., Patino-Alonso M.C., et al (2011), Yearly evolution of organ damage markers in diabetes or metabolic syndrome: data from the LOD-DIABETES study, *Cardiovascular Diabetology*, 10, pp. 90-99.
61. Gomez-Marcos M.A., Recio-Rodriguez J.I., Rodriguez-Sanchez E., et al (2011), Carotid Intima Media Thickness in diabetics and hypertensive patients, *Rev Esp Cardiol*, 64(7), pp. 622-625.
62. Greenland P., Alpert J.S., Beller G.A., Benjamin E.J., et al (2010), 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *Circulation*, 122, pp. 2748-2764.
63. Grossman E., Messerli F.H. (2008), Hypertension and Diabetes, *Cardiovascular Diabetology: Clinical, Metabolic and Inflammatory Facets*, Adv Cardiol. Basel, Karger, 45, pp. 82-106.
64. Hill Michael F. (2012), Diabetic Cardiomyopathy: Cardiac Changes, Pathophysiological Mechanisms, Biologic Markers, and the Available Armamentarium, *Cardiomyopathies - From Basic Research to Clinical Management*, In Tech, 2, pp. 487-512
65. Hillis G.S., Welsch P., Chalmers J., et al (2014), The relative and combined ability of high-sensitivity cardiac troponin T and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide to predict cardiovascular events and death in patients with type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 37, pp. 295-303.

66. Huelsmann M., Neuhold S., Strunk G., et al (2008), NT-proBNP has a high negative predictive value to rule-out short-term cardiovascular events in patients with diabetes mellitus, *European Heart Journal*, 29, pp. 2259-2264.
67. Ichikawa R., Daimon M., Miyazaki T., et al (2013), Influencing factors on cardiac structure and function beyond glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus, *Cardiovascular Diabetology*, 12, pp. 38-47.
68. Kasami R., Tachibana K., Kaneto H., et al (2011), Relationship Between Carotid Intima-Media Thickness and the Presence and Extent of Coronary Stenosis in Type 2 Diabetic Patients With Carotid Atherosclerosis but Without History of Coronary Artery Disease, *Diabetes Care*, 34, pp. 468-470.
69. Kastelein J.P., Van der Steeg W.A., Holme I., et al (2008), Lipids, Apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment, *Circulation*, 117, pp. 3002-3009.
70. Kengne A.P. (2013), The ADVANCE cardiovascular risk model and current strategies for cardiovascular disease risk evaluation in people with diabetes, *Cardiovasc J Afr*, 24, pp. 376-381.
71. Klein S., Allison D.B., Heymsfield S.B., et al (2007), Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping American' Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, The Obesity Society the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association<sup>1-4</sup>, *Am J Clin Nutr*, 85, pp. 1197-1202.
72. Kota S.K., Mahapatra G.B., Kota S.K., et al (2013), Carotid intima media thickness in type 2 diabetes mellitus with ischemic stroke, *Indian J Endocr Metab*, 17(4), pp. 716-722.
73. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., et al (2006), Recommendations for chamber quantification, *Eur J Echocardiography*, 7, pp. 79-108.
74. Leiter L.A., Bernard L., Bowering C.K., et al (2013), Type 2 Diabetes Mellitus Management in Canada: Is It Improving ?, *Can J Diabetes*, 37(2), pp. 82-89.



75. Lim Stephen S., Vos T., Flaxman A.D., et al (2012), A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010, *Lancet*, 380(9859), pp. 2224-2260.
76. Lima L.M., Carvalho M.D.G., Soares A.L., et al (2007), High-Sensitivity C-Reactive Protein in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and/or High Blood Pressure, *Arq Bras Endocrinol Metab*, 51(6), pp. 956-960.
77. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al (2013), ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, *Journal of Hypertension*, 31, pp. 1281-1357.
78. Mankowska A., Pollak J., Sypniewska G., et al (2006), Association of C-reactive protein and other markers of inflammation with risk of complications in diabetic subjects, *The Journal of The International Federation of Clinical Chemistry And Laboratory Medicine*, 17(1), pp. 1-8.
79. Marwick T.H. (2006), Diabetic heart disease, *Heart*, 92, pp. 296-300.
80. Masson S., Latini R., Cioffi G., et al (2013), Cardiovascular Biomarkers, Cardiac Dysfunction, and Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Prospective, Multicenter Study, *Diabetes Care*, 36(9), pp. 137-138.
81. Mazzone T., Meyer P.M., Kondos G.T., et al (2007), Relationship of traditional and nontraditional cardiovascular risk factors to coronary artery calcium in type 2 diabetes, *Diabetes*, 56, pp. 849-855.
82. Miki T., Yuda S., Kouzu H., et al (2013), Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features, *Heart Fail Rev*, 18, pp. 149-166.
83. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al (2013), 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease, *European Heart Journal*, 34, pp. 2949-3003.
84. Mytas D.Z., Stougiannos P.N., Zairis M.N., et al (2009), Diabetic myocardial disease: pathophysiology, early diagnosis and therepeutic options, *Journal of Diabetes and Its Complications*, 23, pp. 273-282.

85. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C., et al (2009), Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography, *European Journal of Echocardiography*, 10, pp. 165-193.
86. Ninomiya T., Perkovic V., Galan B.E., et al (2009), Albuminuria and Kidney Function Independently Predict Cardiovascular and Renal Outcomes in Diabetes, *J Am Soc Nephrol*, 20, pp. 1813-1821.
87. Okeahialam B.N., Alonge B., Pam S.D., et al (2011), Carotid Intima Media Thickness as a Measure of Cardiovascular Disease Burden in Nigerian Africans with Hypertension and Diabetes Mellitus, *International Journal of Vascular Medicine*, pp. 1-5.
88. Ozasa N., Furukawa Y., Morimoto T., et al (2008), Relation among Left Ventricular Mass, Insulin Resistance, and Hemodynamic Parameters in Type 2 Diabetes, *Hypertens Res*, 31(3), pp. 425-432.
89. Poppe K.K., Whalley G.A., Somaratne J.B., et al (2011), Role of echocardiographic left ventricular mass and carotid intima-media thickness in the cardiovascular risk assessment of asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus, *Internal Medicine Journal*, 23(5), pp. 391-398.
90. Prisant L.M. (2005), Hypertension Heart Disease, *J Clin Hypertens*, 7(4), pp. 231-238.
91. Putnam W., Lawson B., Buhariwalla F., et al (2011), Hypertension and type 2 diabetes: What family physicians can do to improve control of blood pressure- an observational study, *BMC Family Practice*, 12, pp. 86-97.
92. Ravassa S., Barba J., Coma-Canella I., et al (2013), The activity of circulating dipeptidyl peptidase-4 is associated with subclinical left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus, *Cardiovascular Diabetology*, 12, pp. 143-154.
93. Reinhard H., Hansen P.R., Wiinberg N., et al (2012), NT-proBNP, echocardiographic abnormalities and subclinical coronary artery disease in high risk type 2 diabetic patients, *Cardiovascular Diabetology*, 11, pp. 19-29.

94. Ridker P.M. (2003), Clinical Application of C-Reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention, *Circulation*, 107, pp. 363-369.
95. Roever L., Casella-Fihho A., Dourado P.M.M., et al (2014), Cardiovascular Complications in Diabetes, *J Diabetes Metab*, 5(8), pp. 415-421.
96. Ruckert I.M., Maier W., Mielck A., et al (2012), Personal attributes that influence the adequate management of hypertension and dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. Results from the DIAB-CORE Cooperation, *Cardiovascular Diabetology*, 11, pp. 120-135.
97. Ryden L., Standl E., Bartnik M., et al (2007), Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease: executive summary, *European Heart Journal*, 28, pp. 88-136.
98. Ryden L., Grant P.J., Anker S.D., et al (2013), ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD, *European Heart Journal*, 34, pp. 3035-3087.
99. Savoia C. and Schiffrin E.L. (2007), Vascular inflammation in hypertension and diabetes: molecular mechanisms and therapeutic interventions, *Clinical Science*, 112, pp. 375-384.
100. Scognamiglio R., Negut C., Ramondo A., et al (2006), Detection of Coronary Artery Disease in Asymptomatic Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, *J Am Coll Cardiol*, 47(1), pp. 65-71.
101. Sluik D., Buijsse B., Muckelbauer R., et al (2012), Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis, *Ach Intern Med*, 172(17), pp. 1285-1295.
102. Snowling N.J., Hopkins W.G. (2006), Effects of diferent modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis, *Diabetes Care*, 29(11), pp. 2518-2527.
103. Tan C.E., Chew S.K., Wai D., et al (2004), Can We Apply the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel Definition of the Metabolic Syndrome to Asians ?, *Diabetes Care*, 27(5), pp. 1182-1186.

104. Tanaka S., Hayashi T., Kihara Y., et al (2006), Standard measurement of cardiac function indexes, *J Med Ultrasonics*, 33, pp. 123-127.
105. The Look AHEAD Research Group (2013), Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes, *N Engl J Med*, 369, pp. 145-154.
106. Tripolt N.J., Narath S.H., Eder M., et al (2014), Multiple risk factor intervention reduces carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes, *Cardiovascular Diabetology*, 13, pp. 95-105.
107. Vinagre I., Sánchez-Quesada J.L., Sánchez-Hernández J., et al (2014), Inflammatory biomarkers in type 2 diabetic patients: effect of glycemic control and impact of ldl subfraction phenotype, *Cardiovascular Diabetology*, 13, pp. 34-41
108. Voulgari C., Papadogiannis D., Tentolouris N., et al (2010), Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies, *Vascular Health and Risk Management*, 6, pp. 883-903.
109. Zinman B., Inzucchi S.E., Lachin J.M., et al (2014), Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME), *Cardiovascular Diabetology*, 13, pp. 102-120.

# PHỤ LỤC

## Phụ lục 1

STT:.....

# PHIẾU NGHIÊN CỨU

Số nhập viện: .....

Số lưu trữ: .....

## A. HÀNH CHÁNH

- Họ tên BN: ..... Năm sinh: ..... Nam/Nữ
- Địa chỉ liên hệ: .....
- Số điện thoại liên lạc: .....
- Họ tên người thân liên lạc: .....
- Số điện thoại người thân: .....
- Ngày khám lần 1: ...../...../20....
- Ngày hẹn khám lần 2: ...../...../20....

## B. CÁC THÔNG SỐ ĐIỀU TRA

- 1/ Hút thuốc lá: Có: ....., Không: ..... Số lượng: ..... gói/năm
- 2/ Thời gian vận động thể lực: ..... ngày/tuần.
- 3/ Thời gian mắc bệnh ĐTĐ vào năm: .....
- 4/ Thuốc đang sử dụng:
  - Sulfonylurea: ..... -Ức chế men  $\alpha$  – glucosidase: .....
  - Metformin: ..... - Benfluorex: .....
  - TZD: ..... - Insulin: .....
- 5/ Thời gian phát hiện THA: ..... năm. HA max (mmHg) .....
- 6/ Thời điểm phát hiện THA: ..... HA vào viện (mmHg) .....
- (Trước ĐTĐ ..... Cùng lúc ĐTĐ ..... Sau ĐTĐ ..... )
- 7/ Thuốc hạ áp đang sử dụng:
  - UCMC: ..... - UCTT AII: .....
  - UC beta: ..... - Lợi tiểu: .....
  - UC canxi: ..... - Khác: .....

**8/ Chỉ số BMI:**

Lần đầu khám	Lần khám sau >12 tháng
CN (Kg):	
CC (m):	

**9/ Vòng bụng:**

Lần đầu khám (cm)	Lần khám sau >12 tháng (cm)

**10/ Các chỉ số sinh hóa máu:**

Chỉ số	Lần đầu khám	Lần khám sau >12 tháng
Glucose máu lúc đói (mmol/l)		
Glucose máu 2 giờ sau ăn (mg/dl)		
HbA1C (%)		
Ure (mmol/l)		
Creatinine ( $\mu$ mol/l)		
Cholesterol (mmol/l)		
Triglycerid(mmol/l)		
HDL-C(mmol/l)		
LDL-C(mmol/l)		
CRPhs (mg/dl)		
NT-proBNP (pg/ml)		

**11/ Microalbumin niệu (Albumin/Creatinin niệu)**

Lần khám đầu (mg/dl)/( $\mu$ mol/l)	Lần khám sau >12 tháng(mg/dl)/( $\mu$ mol/l)

**12/ Siêu âm tim và động mạch cảnh**

Chỉ số	Lần đầu khám	Lần khám sau >12 tháng
AO (mm)		
LA(mm)		
IVSd(mm)		

LVDd(mm)		
PWd(mm)		
IVSs(mm)		
LVDs(mm)		
PWs(mm)		
EF (%)		
FS (%)		
LVMI (g/m <sup>2</sup> )		
Vận động vùng		
DT (ms); DE (ms)		
VE, VA (m/s); E/A		
Tei (ICT, IVRT, ET) ms		
IMT (Trái, Phải) mm		
Màng xơ vữa ĐM cảnh		

*Ngày.....tháng.....năm...*

**Bác sĩ điều tra**



**Phụ lục 2****DANH SÁCH ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU**

<b>STT</b>	<b>Họ và tên</b>	<b>Giới</b>	<b>Năm sinh</b>	<b>Địa chỉ</b>	<b>Ngày khám lần 1</b>	<b>Lưu trữ 1</b>	<b>Ngày khám lần 2</b>	<b>ID lần 2</b>
1	Bùi Thị Ch.	Nữ	1949	Cần Thơ	12/10/2011	11038340		
2	Cao Thị K.	Nữ	1953	Hậu Giang	22/09/2011	11035108		
3	Châu Thị Ph.	Nữ	1946	An Giang	17/10/2011	11040368		
4	Dương Thị T.	Nữ	1954	Hậu Giang	20/07/2011	11027687		
5	Đào Thị Kim D.	Nữ	1942	Cần Thơ	21/07/2011	11026673		
6	Đặng Thị Q.	Nữ	1948	Sóc Trăng	02/10/2011	11036012		
7	Đỗ Thị B.	Nữ	1943	Đồng Tháp	28/12/2011	12001310		
8	Đỗ Thị B.	Nữ	1947	Vĩnh Long	18/10/2011	11038859		
9	Đinh Thị T.	Nữ	1956	Hậu Giang	23/10/2011	11039046		
10	Huỳnh Thị Đ.	Nữ	1935	Cần Thơ	18/07/2011	11026515		
11	Lý Mỹ Gh.	Nữ	1947	Cần Thơ	21/09/2011	11034764		
12	Mai Thị Ph.	Nữ	1940	Vĩnh Long	14/09/2011	11034675		
13	Nguyễn Văn T.	Nam	1964	Cần Thơ	21/07/2011	11029139		
14	Nguyễn Thị D.	Nữ	1930	Hậu Giang	5/10/2011	11037604		

15	Nguyễn Thị	Th.	Nữ	1950	An Giang	26/09/2011	11035723		
16	Nguyễn Thị	É.	Nữ	1933	Cần Thơ	06/10/2011	11036767		
17	Nguyễn Thị	Ch.	Nữ	1942	Vĩnh Long	18/10/2011	11039145		
18	Nguyễn Thị	T.	Nữ	1943	Cần Thơ	21/07/2011	11027253	23/03/2013	13077005
19	Nguyễn Thị	M.	Nữ	1927	Vĩnh Long	17/12/2011	12000933		
20	Nguyễn Minh	Đ.	Nam	1940	Hậu Giang	27/10/2011	11040097		
21	Nguyễn Thị	L.	Nữ	1953	Cần Thơ	26/10/2011	11039592	16/04/2013	13097976
22	Nguyễn Thị	T.	Nữ	1955	An Giang	09/10/2011	11037712		
23	Nguyễn Thị	L.	Nữ	1941	Cần Thơ	03/10/2011	11036411		
24	Nguyễn Thị	B.	Nữ	1956	Vĩnh Long	05/10/2011	11037788		
25	Nguyễn Văn	S.	Nam	1931	Kiên Giang	10/08/2011	11029392		
26	Nguyễn Thị	H.	Nữ	1940	Vĩnh Long	18/09/2011	11034745		
27	Nguyễn Thị	H.	Nữ	1937	Hậu Giang	26/08/2011	11032078		
28	Nguyễn Thị	N.	Nữ	1943	Cần Thơ	02/09/2011	11033120		
29	Nguyễn Thị	H.	Nữ	1943	Cần Thơ	18/07/2011	11026365		
30	Ngô Hữu	Ph.	Nam	1962	Cần Thơ	10/08/2011	11029286		
31	Ngô Thị	B.	Nam	1940	Sóc Trăng	28/10/2011	11040070		
32	Phan Văn	H.	Nam	1947	Cần Thơ	21/09/2011	11036556	13/04/2013	13097968
33	Phan Thị	L.	Nữ	1931	Cần Thơ	25/07/2011	11027339		

34	Phan Thị Đ.	Nữ	1940	Cần Thơ	16/10/2011	11039030		
35	Phan Thị B.	Nữ	1944	Hậu Giang	19/10/2011	11038477	16/03/2013	13069101
36	Phạm Thị T.	Nữ	1949	Cần Thơ	03/10/2011	11036005		
37	Phạm Thị Ph.	Nữ	1952	Cà Mau	05/09/2011	11034130	16/03/2013	13069104
38	Phạm Thị Th.	Nữ	1933	Cần Thơ	31/12/2011	12001158		
39	Thái Nhị Ph.	Nữ	1960	Cần Thơ	18/10/2011	11038721		
40	Thạch Thị Nh.	Nữ	1953	Cần Thơ	02/01/2012	12000925	16/03/2013	13069099
41	Trần Thị Ph.	Nữ	1934	Cần Thơ	21/09/2011	11034678		
42	Trần Thị B.	Nữ	1943	Cần Thơ	20/07/2011	11026676	16/03/2013	13055409
43	Trần Thị Ph.	Nữ	1962	Sóc Trăng	12/10/2011	11038860		
44	Trần Thị K Tr.	Nữ	1964	Cần Thơ	23/12/2011	12001484	16/03/2013	13069092
45	Triệu Thị Tú A.	Nữ	1954	Sóc Trăng	21/09/2011	11035367		
46	Trương Thị Nh.	Nữ	1952	Sóc Trăng	29/07/2011	11029150		
47	Trương Thị Ph.	Nữ	1958	Sóc Trăng	22/09/2011	11036717		
48	Triệu Thị Ng Nh.	Nữ	1948	Cần Thơ	30/12/2011	12001303		
49	Trương Bá Kh.	Nam	1951	Cần Thơ	19/09/2011	11035279	15/03/2013	13069089
50	Trịnh Thị N.	Nữ	1931	Cần Thơ	27/10/2011	11039868		
51	Võ Thị Hải L.	Nữ	1943	Cần Thơ	03/10/2011	11036684	13/04/2013	13097982
52	Trần Thị Kim B.	Nữ	1948	Cần Thơ	13/10/2011	11041989		

53	Lê Thị	Ph.	Nữ	1935	Cần Thơ	30/10/2011	11040071	13/04/2013	13069095
54	Võ Thị Ngọc	Ph.	Nữ	1953	Cần Thơ	10/10/2011	11041678		
55	Lê Thị	Ch.	Nữ	1948	Cần Thơ	30/09/2011	11037022		
56	Lê Thị Thanh	X.	Nữ	1959	Cần Thơ	06/10/2011	11037021	26/01/2013	13026206
57	Phạm Văn	L.	Nam	1934	Cần Thơ	01/09/2011	11032586	30/01/2013	13026207
58	Lê Thị	N.	Nữ	1946	Vĩnh Long	01/09/2011	11032586	30/01/2013	13026203
59	Lê Thị	R.	Nữ	1934	Sóc Trăng	26/09/2011	11035731	28/01/2013	13025727
60	Nguyễn Thị	Ú.	Nữ	1948	Kiên Giang	26/09/2011	11035730	30/01/2013	13026210
61	Châu Văn	L.	Nam	1925	Cần Thơ	28/10/2011	11040493	19/01/2013	13019612
62	Nguyễn T B	Ng.	Nữ	1962	Vĩnh Long	29/07/2011	11029884	26/01/2013	13026212
63	Hồ Thị	M.	Nữ	1934	Vĩnh Long	25/10/2011	11039578	19/01/2013	13019627
64	Cao Thị	L.	Nữ	1948	Sóc Trăng	19/07/2011	11026069	18/01/2013	13019619
65	Dương Thị	Gi.	Nữ	1953	Cần Thơ	02/10/2011	11036730	19/01/2013	13019614
66	Nguyễn Văn	M.	Nam	1949	Cần Thơ	22/07/2011	11030098	18/01/2013	13019624
67	Dương Thị	T.	Nữ	1932	Cần Thơ	22/09/2011	11034904	19/01/2013	13019610
68	Đào Thị	Kh.	Nữ	1938	Cần Thơ	29/09/2011	11037705	18/01/2013	13019622
69	Nguyễn Hùng	S.	Nam	1950	Cần Thơ	29/08/2011	11032076	26/01/2013	13026209
70	Lâm Thị	N.	Nữ	1940	Vĩnh Long	10/08/2011	11029686	26/01/2013	13026202
71	Nguyễn Thị	Ng.	Nữ	1933	Cần Thơ	01/11/2012	12001529	26/01/2013	13026214

72	Đỗ Thị	M.	Nữ	1953	Cà Mau	06/09/2011	11034591	02/03/2013	13055405
73	Nguyễn Thị	T.	Nữ	1966	Trà Vinh	26/09/2011	11035727	23/02/2013	13048234
74	Nguyễn Thị	H.	Nữ	1956	Cần Thơ	31/12/2011	12001147	23/02/2013	13048228
75	Nguyễn Thị	L.	Nữ	1955	Cần Thơ	28/10/2011	11040069	23/02/2013	13048233
76	Nguyễn Thị	R.	Nữ	1936	Hậu Giang	03/08/2011	11030299	23/02/2013	13048238
77	Nguyễn Ninh	B.	Nam	1935	Cần Thơ	03/09/2011	11032319	26/01/2013	13026201
78	Huỳnh Thoại	A.	Nữ	1953	Cần Thơ	20/10/2011	11038480	23/03/2013	13077009
79	Nguyễn Thị	Kh.	Nữ	1959	Cần Thơ	19/10/2011	11038476	23/02/2013	13048225
80	Nguyen Thi	Ng.	Nữ	1953	An Giang	22/07/2011	11026982	18/04/2013	13055401
81	Nguyễn Văn	Ph.	Nam	1931	Cần Thơ	04/11/2011	11041765	18/04/2013	13026214
82	Phan Thị	G.	Nữ	1951	Vĩnh Long	23/10/2011	11039590	13/04/2013	13097978
83	Nguyễn Văn	S.	Nam	1954	Cần Thơ	02/11/2011	11040984	13/04/2013	13097966
84	Lâm Thị	T.	Nữ	1935	Cần Thơ	22/10/2011	11039581	13/04/2013	13097980
85	Nguyễn Ph	H.	Nam	1948	Vĩnh Long	04/08/2011	11029394	16/03/2013	13055406
86	Trương Thị	Gi.	Nữ	1930	Cần Thơ	01/11/2011	11040999	13/04/2013	13097973
87	Nguyễn Thị	B.	Nữ	1934	Cần Thơ	31/08/2011	11032075	13/04/2013	13097956
88	Đình Thị	H.	Nữ	1951	Hậu Giang	31/10/2011	11041890	13/04/2013	13097961
89	Lê Thị	C.	Nữ	1937	Cần Thơ	23/09/2011	11035092	28/01/2013	13026205
90	Nguyễn Thị	Ph.	Nữ	1949	Vĩnh Long	04/01/2012	12001539	02/03/2013	13055402

91	Nguyễn Thị	B.	Nữ	1940	Cần Thơ	05/09/2011	11032079	02/03/2013	13055404
92	Lâm Thị	Đ.	Nữ	1932	Cần Thơ	05/11/2011	11041323		
93	Phạm Thị	H.	Nữ	1945	Cần Thơ	26/10/2011	11040098		
94	Nguyễn Thị	L.	Nữ	1954	Vĩnh Long	04/11/2011	11040995		
95	Nguyễn Thị	H.	Nữ	1960	Cần Thơ	07/11/2011	11043576		
96	Nguyễn Văn	Đ.	Nam	1957	Hậu Giang	24/10/2011	11041763		
97	Lưu Thị	Đ.	Nữ	1940	Hậu Giang	05/01/2012	12001165		
98	Nguyễn Thị	H.	Nữ	1956	Cần Thơ	03/11/2011	11044166		
99	Nguyễn Th	L.	Nữ	1961	Cần Thơ	15/11/2011	11043421		
100	Nguyễn Văn	Đ.	Nam	1954	Cần Thơ	07/11/2011	11040994		
101	Phạm Thị Ng	A.	Nữ	1955	Hậu Giang	05/09/2011	11037136		
102	Nguyễn Kim	H.	Nữ	1947	Cần Thơ	19/11/2011	11043254		
103	Đương Thiện	T.	Nam	1951	Cần Thơ	19/11/2011	11043242		
104	Nguyễn Thị	O.	Nữ	1942	Vĩnh Long	13/09/2011	11034587		
105	Nhâm Thị	T.	Nữ	1951	Cần Thơ	31/10/2011	11041003		
106	Trương Thị	Nh.	Nữ	1927	Hậu Giang	14/11/2011	11042665		
107	Cao Thị	A.	Nữ	1934	Hậu Giang	29/08/2011	11039588		
108	Quách	Ch.	Nữ	1942	Cần Thơ	25/10/2011	11031764		
109	Nguyễn Thị	É.	Nữ	1942	Vĩnh Long	20/10/2011	11039037		

110	Ngô Thị	T.	Nữ	1930	Cần Thơ	03/01/2012	12001207		
111	Nguyễn Tị	Đ.	Nữ	1931	Sóc Trăng	09/10/2011	11037948		
112	Châu Thị	M.	Nữ	1929	Vĩnh Long	19/11/2011	11042811		
113	Nguyễn Thị	Nh.	Nữ	1952	Cần Thơ	19/11/2011	11043318		
114	Trần Kim	H.	Nữ	1946	Sóc Trăng	26/10/2011	11041372		
115	Trương Thị	B.	Nữ	1944	Cần Thơ	01/11/2011	11039589		
116	Trần Thị	L.	Nữ	1962	Cần Thơ	07/10/2011	11037031		

Danh sách 116 bệnh nhân được điều trị tại khoa Tim mạch-Nội tiết Bệnh viện Đa Khoa Trung Ương Cần Thơ được Bệnh viện cho phép nghiên cứu sinh sử dụng dữ liệu này làm cơ sở của luận án nghiên cứu sinh.

**Xác nhận của Bệnh viện Đa Khoa Trung Ương Cần Thơ**

**Phụ lục 3**

**HỆ THỐNG MÁY XÉT NGHIỆM TRONG NGHIÊN CỨU**



**Hình: Hệ thống máy Cobas 6000 xét nghiệm NT-proBNP của Medic Hòa Hảo**

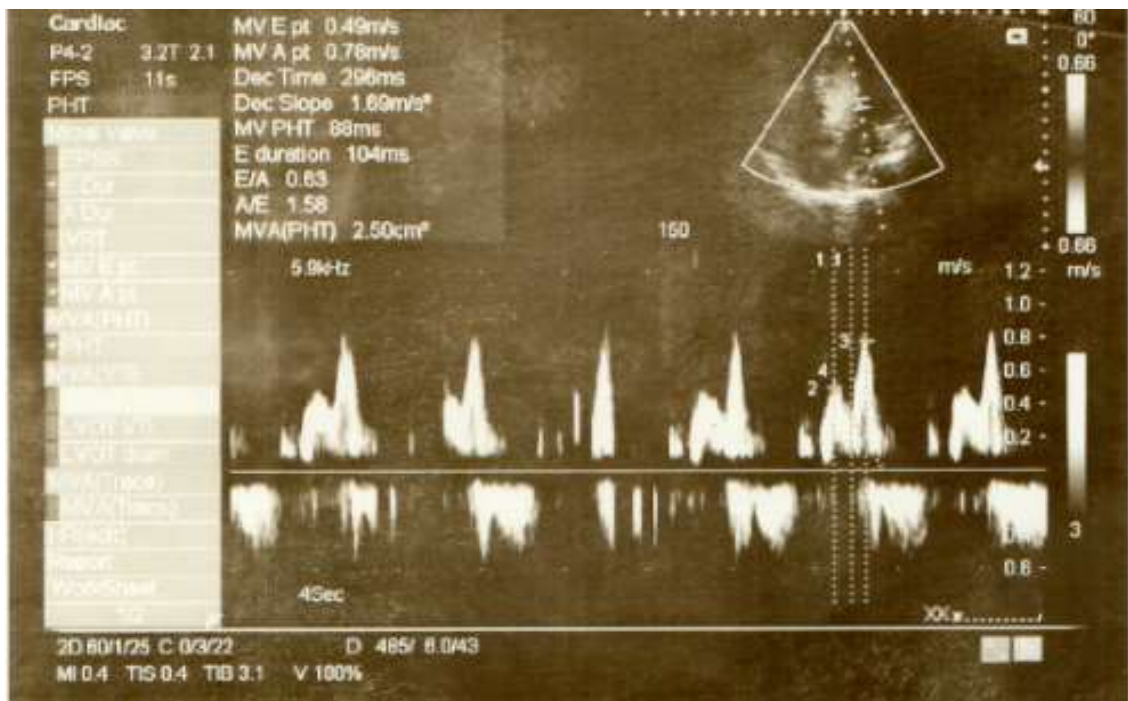
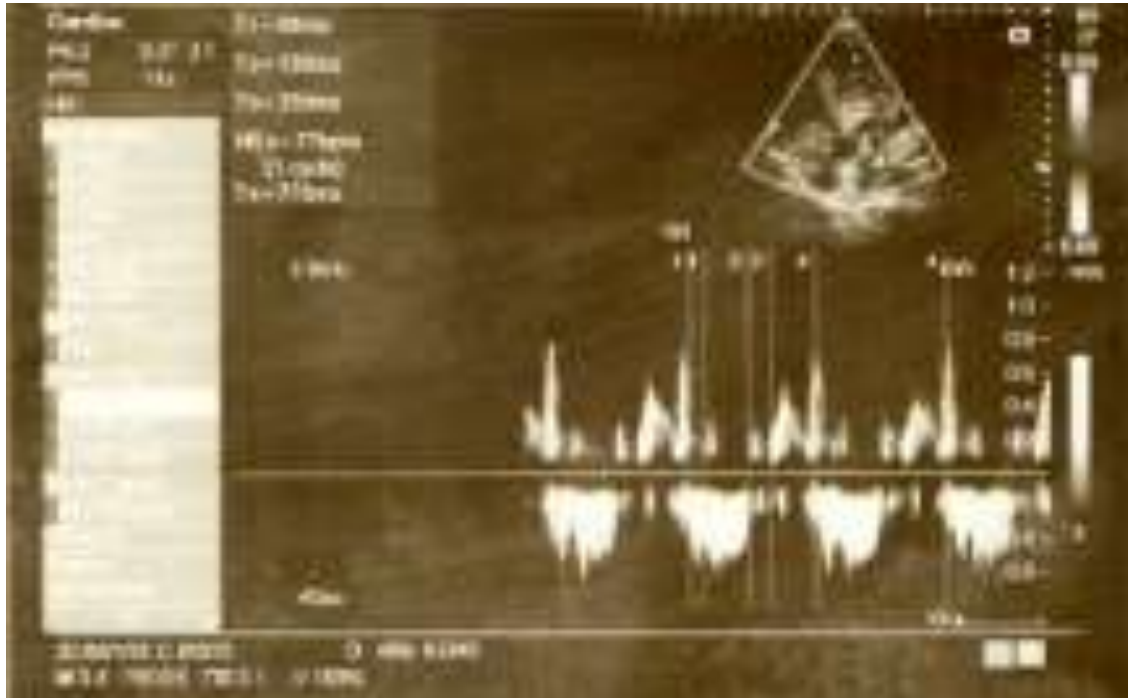


**Hình: Hệ thống máy siêu âm tim Siemens Acuson X300**



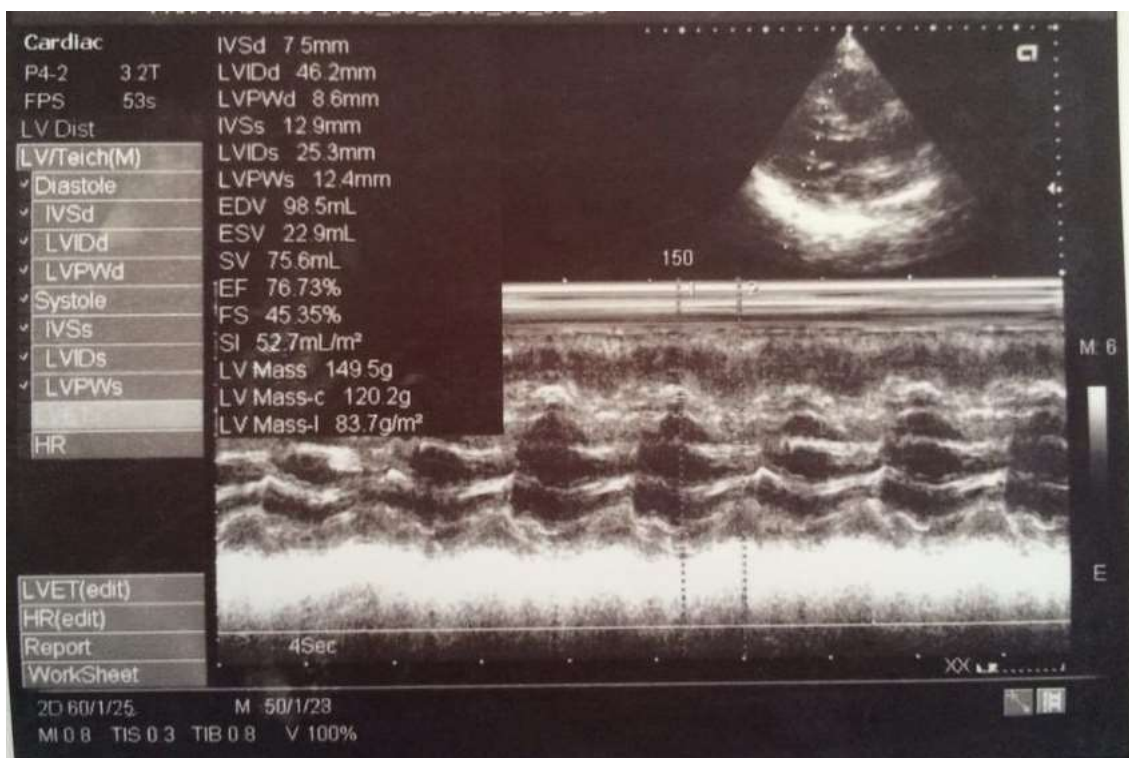
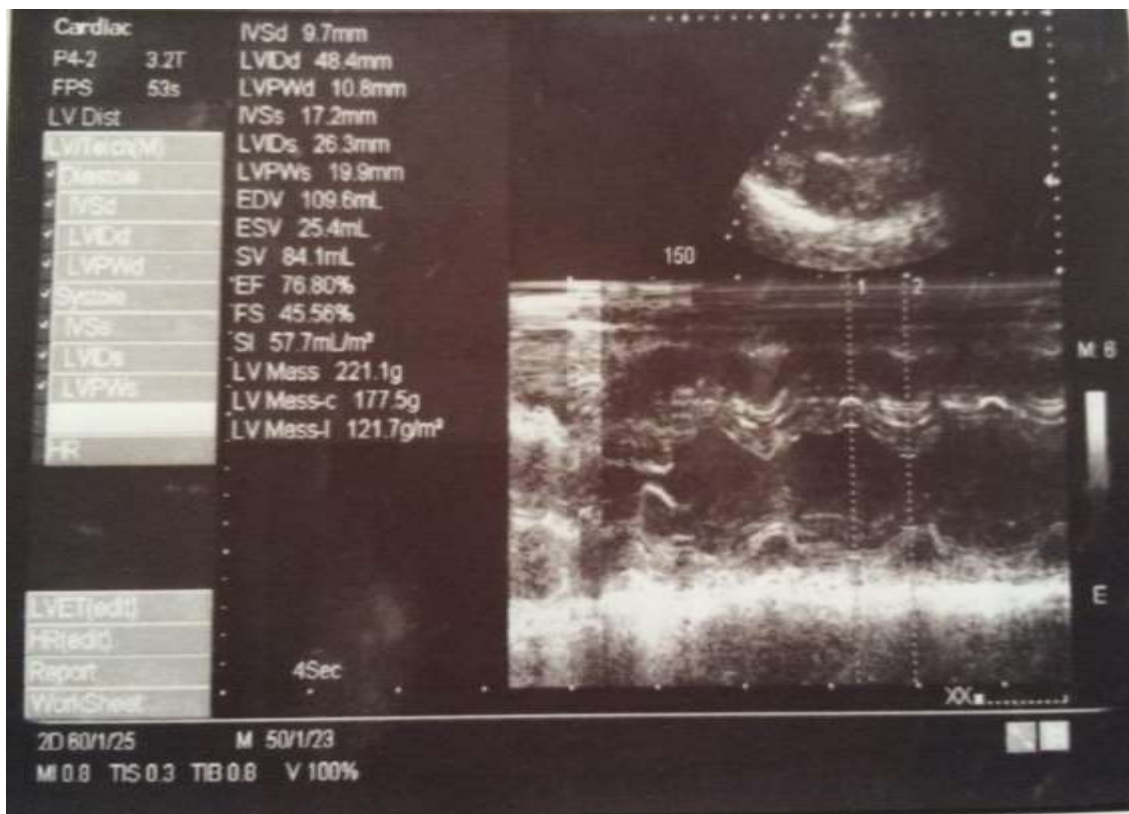
#### Phụ lục 4

### MỘT SỐ HÌNH ẢNH THỰC TẾ TRÊN ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU



Hình minh họa: Chỉ số Tei thất trái

Bệnh nhân Nguyễn Thị L, nữ 58 tuổi lần đầu tiên vào ngày 28/10/2011.



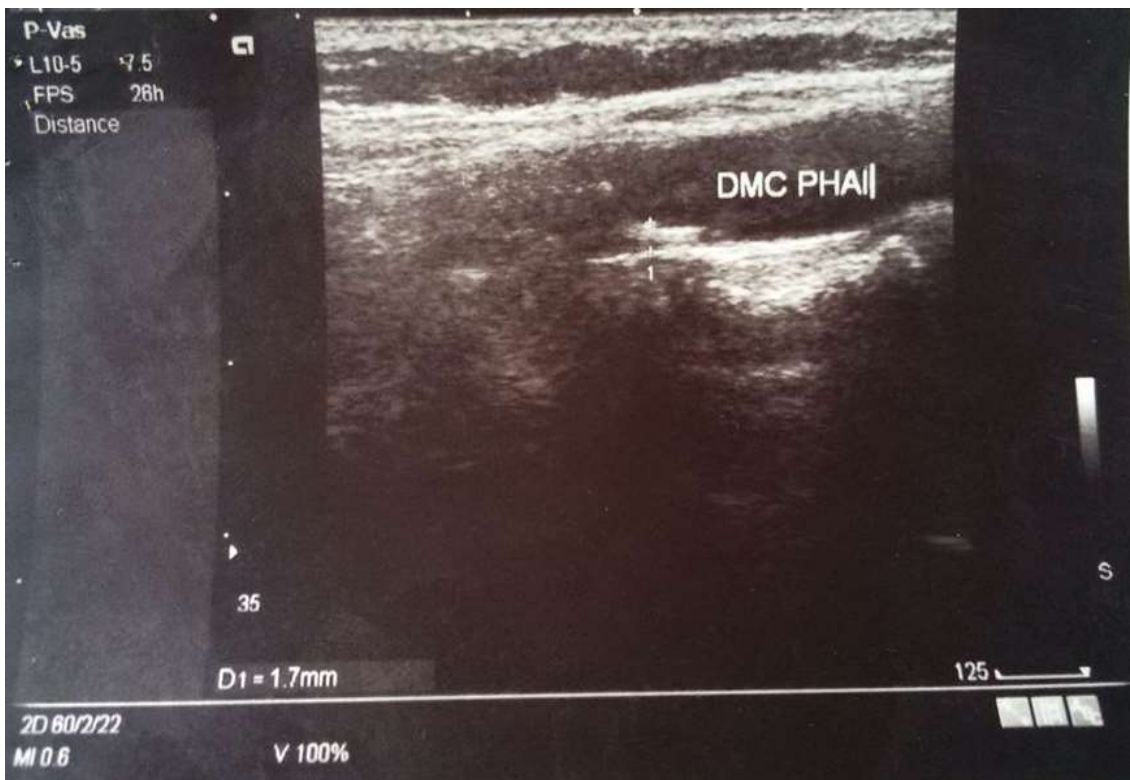
Hình minh họa: Chỉ số LVMI bệnh nhân

Phan Thị B., nữ 67 tuổi, lần 1 ngày 19/10/2011 và lần 2 ngày 16/03/2013



**Hình minh họa: IMT động mạch cảnh Trái bệnh nhân**

**Thạch Thị Nh., Nữ 59 tuổi, lần 1 vào ngày 02/01/2012 và lần 2 ngày 16/03/2013.**



**Hình minh họa: IMT động mạch cảnh Phải bệnh nhân  
Thạch Thị Nh., Nữ 59 tuổi, lần 1 vào ngày 02/01/2012 và lần 2 ngày 16/03/2013.**