

LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ ENZYME MYELOPEROXIDASE (MPO) HUYẾT TƯƠNG VỚI BỀ DÀY LỚP NỘI TRUNG MẠCH ĐỘNG MẠCH CẢNH VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ TIM MẠCH Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2

Châu Mỹ Chi¹, Nguyễn Hải Thủy², Đào Thị Dừa³

(1) Nghiên cứu sinh, Trường Đại học Y Dược Huế

(2) Bộ môn nội, Trường Đại học Y Dược Huế

(3) Bệnh viện Trung ương Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Stress oxy hóa và viêm liên quan đến xơ vữa động mạch. MPO (Myeloperoxidase) một dấu chỉ điểm sinh hóa liên quan đến viêm và stress oxy hóa, đóng vai trò trong bệnh học của xơ vữa động mạch. Các nghiên cứu cắt ngang, nghiên cứu bệnh chứng cũng như các nghiên cứu tiền cứu đã đánh giá mối liên quan giữa nồng độ MPO huyết tương và bệnh lý tim mạch. Tổn thương xơ vữa động mạch ở bệnh nhân đái tháo đường xảy ra sớm, diễn tiến trên lâm sàng nặng và cho kết cục xấu. **Mục tiêu:** Đánh giá mối liên quan giữa MPO với bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh và một vài yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang 65 bệnh nhân đái tháo đường typ 2 và 62 người khỏe mạnh. Các đối tượng tham gia sẽ được đo nồng độ MPO trong mẫu huyết tương có EDTA. Siêu âm động mạch ở bệnh nhân đái tháo đường. **Kết quả:** Nồng độ MPO huyết tương trung bình ở nhóm đái tháo đường typ 2 là $564,32 \pm 394,22$ pmol/l. Nồng độ MPO của nhóm chứng là $59,85 \pm 21,16$ pmol/l. Mức MPO ở nhóm đái tháo đường cao hơn nhóm chứng ($p < 0,031$). MPO liên quan với IMT ($r = 0,308$; $p = 0,012$ and $y = 112,47 \pm 357,43$ x). **Kết luận:** Bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có tăng mức myeloperoxidase huyết tương cũng như liên quan với sự thay đổi cấu trúc và chức năng của thành động mạch.

Từ khóa: Enzyme myeloperoxidase, đái tháo đường, typ 2.

Abstract

ASSOCIATION BETWEEN PLASMA MYELOPEROXIDASE (MPO) LEVEL WITH CAROTID ARTERY INTIMA MEDIA THICKNESS AND SOME CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS

Chau My Chi¹, Nguyen Hai Thuy², Dao Thi Dura³

(1) PhD student of Hue University of Medicine and Pharmacy

(2) Hue University of Medicine and Pharmacy

(3) Hue Central Hospital

Background: Inflammation and oxidative stress are associated with atherosclerosis in type 2 diabetic patients. Myeloperoxidase (MPO), is a biomarker related to inflammation and oxidative stress. MPO has a role in pathogenesis of atherosclerosis. Cross-sectional studies, case-control studies, and prospective-cohort studies investigating the relationship between MPO and cardiovascular risk factors

- Địa chỉ liên hệ: Châu Mỹ Chi, email: nghthuy52@gmail.com

- Ngày nhận bài: 15/5/2014 * Ngày đồng ý đăng: 7/5/2013 * Ngày xuất bản: 17/5/2013.

have been carried out. Atherosclerotic lesions occur in diabetic patients at an earlier age with severe clinical manifestations and poor outcome. **Objective:** To investigate the correlation between MPO with carotid intima media thickness and some cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. **Material and Methods:** We studied 65 patients with type 2 diabetes and 62 healthy subjects. MPO concentrations were measured in EDTA plasma samples from participants of a cross-sectional study. Ultrasonography was used to measure the carotid artery intima-media thickness (IMT) in type 2 diabetic patients. **Results:** Mean plasma MPO level in type 2 diabetic patients was higher than that in the control group (564.32 ± 394.22 pmol/l vs 59.85 ± 21.16 pmol/l, $p < 0.031$). The MPO concentration was correlated positively with carotid artery IMT ($r = 0.308$; $p = 0.012$). **Conclusions:** Type 2 diabetic patients have substantially elevated plasma level of myeloperoxidase as well as atherosclerosis-related structural changes of the arterial wall.

Key words: *Enzyme myeloperoxidase, type 2, diabetic.*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường (ĐTĐ) là một bệnh lý nội tiết phổ biến và ngày càng có khuynh hướng gia tăng trên khắp thế giới cũng như ở nước ta và đang trở thành một thách thức chính trong thế kỷ XXI. Đây là một nhóm bệnh chuyển hóa với đặc trưng là tăng đường huyết do thiếu hụt tương đối hay tuyệt đối về nội tiết và hay là tác dụng của insulin trên tế bào đích.

Khi nói đến bệnh đái tháo đường nhất là đái tháo đường type 2 người ta thường liên tưởng đến biến chứng tim mạch trong đó là tổn thương mạch máu lớn thường gặp như bệnh lý mạch máu não, động mạch vành và động mạch hai chi dưới. Biến chứng mạch máu lớn trong đái tháo đường thực chất là một thể xơ vữa động mạch vì đái tháo đường có liên quan tới rối loạn chuyển hóa bao gồm tăng đường máu, tăng huyết áp, rối loạn lipid và đề kháng insulin.

Xơ vữa động mạch ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 xảy ra sớm hơn, nặng hơn, lan rộng hơn và ảnh hưởng không những đến các động mạch gần mà còn ở vị trí xa gốc. Các biến chứng mạch máu lớn làm tăng nguy cơ tai biến mạch máu não cao gấp 2 – 4 lần ở người đái tháo đường so với người không bị đái tháo đường. Biến cố mạch vành là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong trên bệnh nhân đái tháo đường (hơn 65%) và tổn thương động mạch hai chi dưới đã và đang trở thành nguyên nhân chính gây cắt cụt chi ở bệnh nhân đái tháo đường.

Bên cạnh các yếu tố nguy cơ truyền thống gây xơ vữa động mạch như béo phì, tăng huyết

áp, tăng đường máu mạn tính, rối loạn lipid... đã gây những bất thường ở thành mạch, rối loạn chức năng nội mạc mạch máu, tăng ngưng tập tiểu cầu cũng như các thành phần khác của hệ thống đông máu, dẫn đến nguy cơ tổn thương mạch máu lớn. Gần đây vai trò của các yếu tố nguy cơ không truyền thống như gia tăng nồng độ PAI-1, CRPs, Microalbumin niệu... và nhất là myeloperoxidase (MPO) một enzyme huyết tương từ các bạch cầu phóng thích được nghiên cứu ghi nhận có liên quan đến xơ vữa động mạch ở những đối tượng có nguy cơ cao trong đó có bệnh đái tháo đường [4].

Biến chứng tim mạch là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở người bị đái tháo đường. Vì vậy việc nghiên cứu các yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường luôn thu hút được sự quan tâm của các nhà chuyên môn. Vì vậy làm thế nào để phát hiện sớm và điều chỉnh kịp thời các yếu tố nguy cơ tim mạch là điều rất quan trọng vì nó giúp người bệnh nâng cao chất lượng cuộc sống và kéo dài tuổi thọ. Song song với việc phát hiện yếu tố nguy cơ, nhiều phương pháp để đánh giá xơ vữa động mạch giai đoạn sớm như đo độ dày lớp trung nội mạc (IMT) ở động mạch cảnh qua siêu âm cũng được ứng dụng trên lâm sàng [3]. Liên quan giữa nồng độ enzyme myeloperoxidase huyết tương và bất thường cấu trúc nội mạc mạch máu ngoại biên ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 tại Việt Nam chưa thấy đề cập.

Mục tiêu nghiên cứu: *Khảo sát sự liên quan giữa nồng độ enzyme MPO huyết tương với bề dày lớp nội mạc động mạch cảnh và một số yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống và không truyền thống*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

65 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 và 62 người làm nhóm chứng.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn nhóm bệnh

Bệnh nhân đã được chẩn đoán đái tháo đường típ 2 điều trị tại Khoa Nội Bệnh viện Đa khoa trung tâm Tiền Giang.

2.1.1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán Đái tháo đường Tiêu chuẩn ADA năm 2010

2.1.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán Đái tháo đường típ 2

ĐTĐ típ 2 theo tiêu chuẩn của nhóm dữ kiện ĐTĐ quốc gia Hoa Kỳ (NDDG), và của V. Fattorusso và O. Ritter

2.1.2. Tiêu chuẩn chọn nhóm chứng

Gồm 62 người không bị đái tháo đường tuổi từ 40 trở lên, được chọn từ những người khám sức khỏe định kỳ tại Bệnh viện đa khoa Trung tâm Tiền Giang và Bệnh viện Trường đại học Y Dược Huế .

2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Không đưa vào nghiên cứu những bệnh nhân nhóm chứng nghi ngờ không phải ĐTĐ típ 2.
- Bệnh nhân đang điều trị các bệnh nội khoa nặng (suy gan, suy thận, bệnh phổi mạn tính nặng...)

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Phương pháp lâm sàng, mô tả, cắt ngang.
- Thời gian nghiên cứu từ tháng 1/2011 đến tháng 12/2012
- Đối tượng nghiên cứu được khảo sát được hỏi tiền sử, bệnh sử, khám lâm sàng. Các xét nghiệm và thủ thuật thăm dò được tiến hành đầy đủ theo các tham số nghiên cứu, được ghi chép vào phiếu nghiên cứu.

2.3. Các tham số nghiên cứu

Tất cả đối tượng nghiên cứu được nghiên cứu các tham số bao gồm:

2.3.1. Tuổi

Tính theo năm sinh dương lịch của bệnh nhân.

2.3.2. Giới

Nam hoặc Nữ.

2.3.3. Thời gian phát hiện bệnh ĐTĐ

Tính từ khi bệnh nhân phát hiện đến khi đưa vào nghiên cứu. Đơn vị thời gian được tính là năm.

2.3.4. Vòng bụng (VB)

- Đánh giá kết quả: Chỉ số VB được đánh giá

theo tiêu chuẩn của WHO dành cho người Châu Á, VB được xem là có nguy cơ khi nam $\geq 90\text{cm}$ và nữ $\geq 80\text{cm}$.

2.3.5. Chỉ số khối cơ thể (BMI)

Đánh giá kết quả: Chúng tôi dùng tiêu chuẩn phân độ béo phì của IOTF (International Obesity Task Force) áp dụng cho người Châu Á.

2.3.6. Huyết áp động mạch

Theo ADA 2010, bệnh nhân ĐTĐ được xem là THA khi HATT $\geq 130\text{mmHg}$ và HATTr $\geq 80\text{mmHg}$ hoặc/ và những bệnh nhân có tiền sử THA.

2.3.7. Glucose máu tĩnh mạch lúc đói

Đánh giá: Theo ADA, đường máu tĩnh mạch lúc đói $< 130\text{mg/dl}$ gọi là được kiểm soát tốt .

2.3.8. HbA1C

Đánh giá HbA1c: Theo ADA, HbA1c $< 7\%$ gọi là kiểm soát tốt

2.3.9. CRP

Đánh giá nguy cơ tim mạch qua nồng độ CRP huyết thanh theo AHA/CDC 2003

2.3.10. Fibrinogen huyết tương

2.3.11. Bạch cầu trung tính

2.3.12. Bilan lipid

Cholesterol toàn phần, Triglyceride, HDL-cholesterol và LDL- Cholesterol.

Chẩn đoán có rối loạn lipid máu dựa theo khuyến cáo của ADA 2010

2.3.13. Định lượng nồng độ enzyme Myeloperoxidase

ARCHITECT MPO là một xét nghiệm theo kỹ thuật hóa phát quang vi hạt, định lượng nồng độ MPO trong huyết tương người với chất chống đông EDTA trên hệ thống máy xét nghiệm miễn dịch tự động ARCHITECT, có chế độ chạy cấp cứu, được thực hiện tại khoa sinh hóa BV TW Huế.

Đơn vị biểu thị: pmol/l

Phương pháp: CMIA, Sandwich.

2.3.14. Đo độ dày lớp trung nội mạc động mạch cảnh (IMT)

Đo IMT theo hướng dẫn của Hội Siêu âm tim Hoa Kỳ 2008.

Đánh giá IMT theo hướng dẫn của hội tăng huyết áp Châu Âu / Hội Tim mạch Châu Âu năm 2003 trong đó nếu $< 0,9\text{ mm}$: IMT bình thường, $0,9\text{-}1,5\text{ mm}$: dày IMT và $> 1,5\text{ mm}$ mảng xơ vữa động mạch.

2.4. Phương pháp thu thập số liệu

Các số liệu lâm sàng, cận lâm sàng và những thông tin khác được ghi nhận vào phiếu nghiên cứu chung cho nhóm bệnh (phụ lục kèm theo) và nhóm chứng.

2.5. Phương pháp xử lý số liệu

Xử lý số liệu trên máy vi tính bằng phần mềm SPSS 15.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Phân bố theo giới của nhóm chứng

Giới	Tần suất	Tỉ lệ (%)
Nam	24	38,71
Nữ	38	61,29
Tổng số	62	100

Tỉ lệ nữ giới (61,29%) chiếm cao hơn so với nam giới (38,71%)

Tuổi trung bình $57,11 \pm 10,63$ năm

Bảng 3.2. Đặc điểm MPO của nhóm chứng

Giới	MPO pmol/l ($\bar{X} \pm SD$)	p
Nam (n = 24)	$55,65 \pm 20,29$	0,21
Nữ (n = 38)	$62,5 \pm 21,53$	
Chung (n=62)	$59,85 \pm 21,16$	

Nồng độ MPO của nhóm chứng là $59,85 \pm 21,16$ pmol/l, không có sự khác biệt về nồng độ giữa nam và nữ với $p > 0,05$.

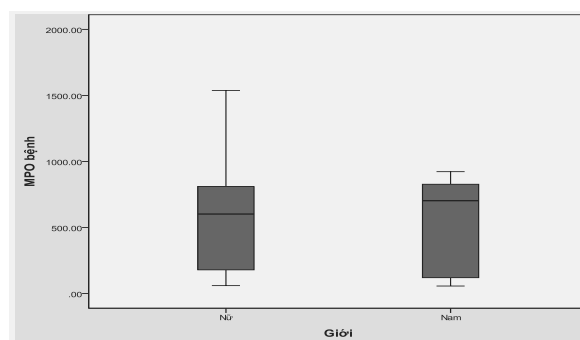
Bảng 3.3. Một số đặc điểm lâm sàng nhóm ĐTĐ

Thông số	Trung bình
Tuổi (năm)	$64,6 \pm 10,27$
Vòng bụng (cm)	$86,94 \pm 9,34$
BMI (kg/m ²)	$24,08 \pm 4,70$
HA tt (mmHg)	$135,38 \pm 13,81$
HA ttr (mmHg)	$82,15 \pm 8,00$
Thời gian mắc bệnh (năm)	$5,56 \pm 3,78$

Nhóm đái tháo đường típ 2: có 46 nữ chiếm 70,77%; có 19 nam chiếm 29,23%.

Bảng 3.4. Một số đặc điểm cận lâm sàng nhóm ĐTĐ

Thông số	Trung bình
Glucose máu (mmol/l)	$9,70 \pm 3,99$
HbA1C (%)	$8,81 \pm 2,52$
CRP (mg/l)	$5,00 \pm 5,75$
Fibrinogen (mg/dl)	$308,23 \pm 117,57$
BC trung tính ($1 \times 10^6/\text{mm}^3$)	$7,56 \pm 1,85$
Cholesterol (mmol/l)	$5,99 \pm 2,10$
Triglycerid (mmol/l)	$4,03 \pm 3,64$
HDL.C (mmol/l)	$1,25 \pm 0,45$
LDL.C (mmol/l)	$3,12 \pm 1,13$
IMT (mm)	$1,26 \pm 0,34$



Biểu đồ 3.1. Đặc điểm nồng độ MPO theo giới ở nhóm bệnh đái tháo đường và không có sự khác biệt về nồng độ giữa nam và nữ ($p = 0,659$).

Bảng 3.5. Nồng độ MPO huyết tương của bệnh nhân ĐTĐ

Đối tượng	Bệnh (n=65) $\bar{X} \pm SD$ pmol/l	Chứng (n=62) $\bar{X} \pm SD$ pmol/l	p
Nam	$530,21 \pm 343,41$	$55,65 \pm 20,29$	$<0,001$
Nữ	$578,27 \pm 416,68$	$62,5 \pm 21,53$	$<0,01$
Chung	$564,32 \pm 394,22$	$59,85 \pm 21,16$	$<0,031$

Nồng độ MPO huyết tương của nhóm đái tháo đường ($564,32 \pm 394,22$ pmol/l) cao hơn so với nhóm chứng ($59,85 \pm 21,16$ pmol/l) với $p < 0,031$. Trong đó khác biệt có ý nghĩa ở nam, $p < 0,001$ hơn so với nữ, với $p < 0,01$.

Bảng 3.6. Liên quan các yếu tố cận lâm sàng với IMT

Thông số	Giá trị	IMT	p
Chol (mmo/l)	≥ 5,2	1,33 ± 0,36	0,06
	< 5,2	1,17 ± 0,29	
Trig (mmol/l)	≥ 1,7	1,26 ± 0,34	0,896
	< 1,7	1,27 ± 0,36	
LDL.C (mmol/l)	≥ 3,4	1,20 ± 0,25	0,234
	< 3,4	1,30 ± 0,38	
HDL.C (mmol/l)	≤ 1	1,28 ± 0,34	0,771
	> 1	1,25 ± 0,34	
CRP (mg/l)	> 3	1,28 ± 0,38	0,820
	≤ 3	1,26 ± 0,32	
Fibrinogen (mg/dl)	> 400	1,33±0,44	0,476
	≤ 400	1,25±0,32	
BC (1x 10 ⁶ /mm ³)	≥ 9,0	1,40±0,40	0,086
	<9,0	1,23±0,34	

Ghi nhận có sự khác biệt về IMT ở nhóm có tăng và giảm Cholesterol cũng như ở nhóm có bạch cầu tăng và bạch cầu bình thường. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.7. Liên quan các yếu tố lâm sàng với MPO

Thông số	Giá trị	MPO	p
VB (cm)	Nguy cơ	577,20 ± 403,70	0,672
	Bình thường	530,34 ± 378,95	
BMI (kg/m ²)	≥ 23	710,20 ± 348,96	0,001
	< 23	383,01 ± 377,26	
Tăng huyết áp	Có	508,24 ± 439,26	0,293
	Không	612,21 ± 350,99	

Có sự khác biệt có ý nghĩa về nồng độ MPO giữa 2 nhóm có BMI bình thường và thừa cân, với p < 0,05.

Bảng 3.8. So sánh nồng độ MPO với bilan Lipid

Thông số	Giá trị	MPO	p
Chol (mmo/l)	≥ 5,2	592,53 ± 418,81	0,483
	< 5,2	521,76 ± 359,07	
Trig (mmol/l)	≥ 1,7	610,96± 392,64	0,016
	< 1,7	273,39 ± 274,79	
LDL.C (mmol/l)	≥ 3,4	542,85 ± 400,68	0,733
	< 3,4	577,58 ± 395,33	
HDL.C (mmol/l)	≤ 1	505,24 ± 381,39	0,426
	> 1	590,43 ± 401,77	

Nồng độ MPO gia tăng ở nhóm có TG ≥ 1,7 mmol/l hơn so với nhóm có TG < 1,7 mmol/l, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p=0,016.

Bảng 3.9. Liên quan giữa MPO với các yếu tố viêm

Thông số	Giá trị	MPO	p
CRP (mg/l)	> 3	583,82 ± 394,72	0,721
	≤ 3	549,39 ± 399,34	
Fibrinogen (mg/dl)	> 400	715,70±315,71	0,189
	≤ 400	536,68±403,65	
BC (1x 10 ⁶ /mm ³)	≥ 9,0	639,19±330,99	0,427
	<9,0	534,90±410,90	

MPO tăng ở nhóm có các yếu tố viêm tăng (CRP, Fibrinogen, Bạch cầu), tuy nhiên chưa ghi nhận sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

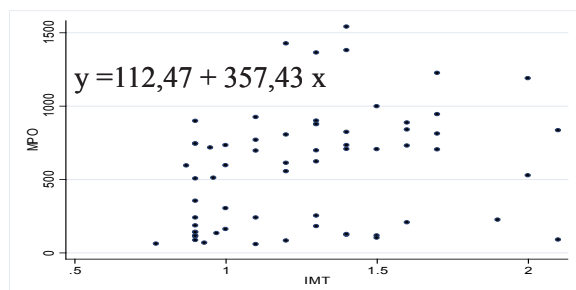
Bảng 3.10. Liên quan giữa MPO

với thiếu máu cơ tim

Thông số	Không TMCT (n=46)	TMCT (n=19)	p
MPO (pmol/l)	552,86±405,49	591,74±376,19	0,721
MPO nam (pmol/l)	511,50±362,83	600,35±291,45	0,659
MPO nữ (pmol/l)	572,87±362,82	600,35±291,45	0,901

Ghi nhận không có sự khác biệt nồng độ MPO giữa các nhóm có thiếu máu cơ tim và không có thiếu máu cơ tim.

Liên quan giữa MPO với IMT và các yếu tố khác



Biểu đồ 3.3. Biểu đồ phân tán MPO theo IMT

Có sự tương quan thuận giữa MPO và IMT với đám mây đi lên về bên phải. Hệ số tương quan $r = 0,308$; $p = 0,012$. Phương trình hồi quy tuyến tính: $y = 112,47 + 357,43 x$

Bảng 3.11. Bảng liên quan giữa MPO với IMT (IMT<0,9mm và IMT≥0,9 mm)

Thông số	IMT<0,9mm (n=2)	IMT≥0,9mm (n=63)	p
MPO ($\bar{X} \pm SD$)	326,50±376,89	571,76±395,70	0,391
MPO nam ($\bar{X} \pm SD$)	0	530,21±343,41	//
MPO nữ ($\bar{X} \pm SD$)	326,50±376,89	589,72±418,70	0,388

Bảng 3.12. Mối liên quan giữa nhóm IMT<1 và IMT ≥ 1mm với MPO

Thông số	IMT<1 (n=19)	IMT≥1 (n=46)	p
MPO pmol/l	339,06±281,28	657±399,48	0,002
MPO nam	219,46±277,83	641,19±298,55	0,014
MPO nữ	381,77±279,88	664,24±440,58	0,033

Có sự khác biệt đáng kể về nồng độ MPO huyết tương giữa 2 nhóm IMT < 1,0 mm và IMT ≥ 1,0 mm ($p = 0,002$). Sự khác biệt có ý nghĩa cả hai giới, trong đó sự khác biệt rõ ở nam nhiều hơn nữ ($p=0,014$ ở nam và $p=0,033$ ở nữ).

Bảng 3.13. So sánh các YTNC không truyền thống với IMT ≥ 1,0 mm

Thông số	IMT <1 mm	IMT ≥ 1 mm	p
MPO (pmol/l)	339,05 ± 281,28	657,22 ± 399,48	0,002
CRP (mg/l)	9,55±25,91	5,34±6,51	0,305
BC ($1 \times 10^6/\text{mm}^3$)	7,66±1,54	7,51±1,98	0,776
Fibrinogen (mg/dl)	322,37±138,31	302,39±109,03	0,537

Có sự khác biệt đáng kể về nồng độ MPO huyết tương giữa 2 nhóm IMT < 1,0 mm và IMT ≥ 1,0 mm ($657,22 \pm 399,48$ pmol/l so với $339,05 \pm 281,28$ pmol/l, $p = 0,002$). Các yếu tố nguy cơ không truyền thống còn lại như fibrinogen, CRP, bạch cầu không thấy sự khác biệt đáng kể.

Bảng 3.14. So sánh các YTNC không truyền thống với mảng xơ vữa (IMT ≥ 1,5 mm)

Thông số	IMT <1,5 mm	IMT ≥ 1,5 mm	p
MPO (pmol/l)	532,52 ± 399,54	653,71 ± 377,45	0,280
CRP (mg/l)	6,86 ± 16,79	5,76 ± 7,82	0,796
BC ($1 \times 10^6/\text{mm}^3$)	7,58 ± 1,77	7,51 ± 2,14	0,902
Fibrinogen (mg/dl)	293,54 ± 116,20	349,71 ± 114,69	0,091

Không thấy có sự khác biệt đáng kể về nồng độ MPO huyết tương giữa 2 nhóm IMT < 1,5 mm và IMT ≥ 1,5 mm ($653,71 \pm 377,45$ pmol/l so với $532,52 \pm 399,54$ pmol/l, $p = 0,280$). Các yếu tố nguy cơ không truyền thống còn lại như fibrinogen, CRP, bạch cầu cũng không thấy có sự khác biệt đáng kể.

4. BÀN LUẬN

4.1. Nồng độ MPO huyết tương nhóm bệnh nhân đái tháo đường

Nghiên cứu ghi nhận nồng độ MPO huyết tương ở nhóm chứng trung bình là $59,85 \pm 21,16$ pmol/l, ở nam là $55,65 \pm 20,9$ pmol/l, ở nữ là $62,5 \pm 21,53$ pmol/l. Không có sự khác biệt ở 2 giới. Nghiên cứu này có nồng độ MPO trung bình của nhóm chứng cũng tương đương với các nghiên cứu của các tác giả trong nước như của tác giả Phan Thị Phương và Nguyễn Thanh Định [2].

Bảng 4.1. So sánh MPO nhóm chứng

Tác giả	Nhóm chứng	Nồng độ MPO (pmol/l)
Phan Thị Phương	30	46,33 ± 12,31
Nguyễn Thanh Định	30	59,9 ± 53,3
Chúng tôi	62	59,85 ± 21,16

Ở 65 bệnh nhân đái tháo đường type 2 nồng độ MPO huyết tương là $564,32 \pm 394,22$ pmol/l, ở nam là $530,21 \pm 343,41$ pmol/l và ở nữ là $578,27 \pm 416,68$ pmol/l, không có sự khác biệt về nồng độ MPO giữa nam và nữ ở bệnh nhân ĐTĐ type 2.

So sánh về nồng độ giữa hai nhóm có bệnh đái tháo đường và không đái tháo đường đã cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm. Nồng độ MPO của nhóm ĐTĐ là $564,32 \pm 394,22$ pmol/l, trong khi nồng độ MPO của nhóm chứng là $59,85 \pm 21,16$ pmol/l. Nồng độ MPO huyết tương của nhóm bệnh nhân ĐTĐ tít 2 cao hơn so với nhóm chứng với $p < 0,031$.

Trong đó khác biệt có ý nghĩa về nồng độ ở nam giữa bệnh và chứng ($p < 0,001$) hơn so với nữ bệnh và chứng ($p < 0,01$).

Nồng độ MPO ở bệnh nhân đái tháo đường cao so với nhóm không đái tháo đường cũng phù hợp với kết quả của một số tác giả ở nước ngoài.

Trong nghiên cứu MPO trong bệnh nhân đái tháo đường tít 2 Wiersma JJ nhận thấy trong 440 bệnh nhân đã được tuyển chọn từ các phòng khám ngoại trú của tim mạch, với 268 bệnh nhân đái tháo đường tít 2 và 172 bệnh nhân không có đái tháo đường tít 2 thì mức MPO ở bệnh nhân đái tháo đường cao hơn không đái tháo đường ($P = 0,01$) [12]. Elena và cs nghiên cứu mối liên quan giữa lipoprotein-phospholipase2 (PLA2-LDL), myeloperoxidase (MPO) và paraxonase (PON) những enzyme này liên quan tới tiến triển rối loạn chức năng nội mạc bệnh nhân đái tháo đường tít 2 từ 100 bệnh nhân đái tháo đường gồm 50 không có bệnh mạch vành (nhóm 1), và 50 có bệnh mạch vành (nhóm 2) và 46 người chứng khỏe mạnh. Kết quả cho thấy PLA2-LDL cao ở nhóm 2 hơn nhóm 1 và nhóm chứng. PON nhóm 1 thấp hơn nhóm chứng và thấp nhất ở nhóm 2 [6]. MPO cao ở bệnh nhân đái tháo đường hơn nhóm chứng.

Nghiên cứu Paramesh S và cộng sự (2011) nghiên cứu 100 bệnh nhân đái tháo đường tít 2 ghi nhận nồng độ MPO ở nam đái tháo đường cao hơn nữ đái tháo đường có ý nghĩa [10].

4.2 . Dày lớp nội trung mạc ở bệnh nhân đái tháo đường

Kết quả đo bề dày động mạch cảnh trung bình là $1,26 \pm 0,33$ mm; nam $1,27 \pm 0,32$ mm; nữ $1,26 \pm 0,35$ mm. Bề dày của nhóm có $IMT < 1$ mm là $0,90 \pm 0,04$ mm chiếm 29,23%, ở nhóm có $IMT \geq 1$ mm là $1,41 \text{ mm} \pm 0,04$ mm chiếm 70,77%.

Bảng 4.2. So sánh IMT động mạch cảnh ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2

Tác giả	Số bệnh nhân	IMT (mm)
Võ Bảo Dũng	102	$0,79 \pm 0,19$
Lê Nguyễn Thanh Hằng	100	$1,35 \pm 0,50$
Chúng tôi	65	$1,26 \pm 0,33$

Kết quả IMT trong nghiên cứu của chúng tôi có khác với các tác giả trên có lẽ do cách chọn bệnh khác nhau. Ở nghiên cứu tác giả Võ Bảo Dũng trên đối tượng ĐTĐ tít 2 mới mắc, còn của tác giả Lê Nguyễn Thanh Hằng chọn đối tượng là bệnh nhân ĐTĐ tít 2 có bệnh mạch vành. Do đó IMT trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn của tác giả Võ Bảo Dũng và thấp hơn của tác giả Lê Nguyễn Thanh Hằng là hợp lý [1].

4.3. Mối liên quan giữa nồng độ MPO và IMT động mạch cảnh

Nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ MPO với bề dày lớp nội trung mạc trên bệnh nhân đái tháo đường chúng tôi ghi nhận:

Có sự khác biệt đáng kể về nồng độ MPO huyết tương giữa 2 nhóm $IMT < 1,0$ mm và $IMT \geq 1,0$ mm ($657,22 \pm 399,48$ pmol/l so với $339,05 \pm 281,28$ pmol/l, $p = 0,002$). Các yếu tố nguy cơ không truyền thống còn lại như fibrinogen, CRPhs, bạch cầu không thấy sự khác biệt đáng kể.

Có sự tương quan thuận về nồng độ MPO huyết tương với IMT động mạch cảnh, hệ số tương quan $r = 0,038$, $p = 0,012$. Phương trình hồi qui $MPO = 112,47 \pm 357,43$ IMT.

Đối với IMT là 1,5 mm (mảng vữa xơ) qua nghiên cứu chúng tôi ghi nhận không thấy có sự khác biệt đáng kể về nồng độ MPO huyết tương giữa 2 nhóm $IMT < 1,5$ mm và $IMT \geq 1,5$ mm ($653,71 \pm 377,45$ pmol/l so với $532,52 \pm 399,54$ pmol/l, $p = 0,280$). Các yếu tố nguy cơ không truyền thống còn lại như fibrinogen, CRPhs, bạch cầu cũng không thấy có sự khác biệt đáng kể. Điều này cho thấy MPO gia tăng khi đang hình thành mảng xơ vữa là chủ yếu.

Heilman K và cộng sự nghiên cứu 30 bệnh nhân đái tháo đường, thời gian mắc bệnh $5,4 \pm 3,4$ năm, so sánh với 30 người khỏe mạnh xem những thay đổi chức năng, cấu trúc của động mạch với một dấu chỉ điểm sinh hóa mới của xơ vữa động mạch là MPO. Mẫu xét nghiệm MPO và đo IMT động

mạch cảnh. Kết quả bệnh nhân đái tháo đường có mức MPO tăng ($p=0,006$), IMT tăng ($p=0,005$) so với nhóm chứng [7].

4.4. Mối liên quan giữa nồng độ MPO với một số các yếu tố nguy cơ tim mạch

4.4.1. MPO và béo phì

Qua nghiên cứu này ghi nhận có sự khác biệt đáng kể nồng độ MPO huyết tương với chỉ số khối cơ thể. Ở BMI < 23 kg/m² và BMI ≥ 23 kg/m² thì mức MPO lần lượt là 383,01 ± 377,26 pmol/l so với 710,20 ± 348,96 pmol/l với $p < 0,001$.

Trong nghiên cứu của tác giả Nathan D Wong và cộng sự cũng ghi nhận điều này khi nghiên cứu 1302 bệnh nhân đánh giá MPO tiên đoán bệnh mạch vành tương lai sau 3,8 năm theo dõi nghiên cứu thấy có sự khác biệt có ý nghĩa nồng độ MPO so với chỉ số khối cơ thể ở 2 nhóm MPO < 257 pmol/l ($n=649$) và MPO ≥ 257 pmol/l ($n=653$), BMI lần lượt là 26,6 ± 4,7 và 28,6 ± 5,7 với $p < 0,0001$ [7]. Rensen và cộng sự nghiên cứu 40 bệnh nhân béo phì sinh thiết gan và đo nồng độ MPO bằng ELISA ghi nhận những bệnh nhân bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu ở người béo phì có MPO hiện diện trong tế bào Kupffer và nồng độ MPO tăng ở những đối tượng này [9]. Béo phì là yếu tố nguy cơ chính cho đái tháo đường type 2 cơ chế bởi dư thừa lượng mỡ gây đái tháo đường. Stress oxy hóa cũng là một trong những con đường qua đó gia tăng BMI đưa đến ĐTĐ.

4.4.2. MPO và QTc

QTc là thông số của điện tim phản ánh tình trạng bất thường của cơ tim liên quan phì đại và tổn thương cơ tim liên quan mạch máu lớn và vi mạch. Gần đây mối liên quan giữa ĐTĐ và QTc ngày càng được quan tâm. Tỷ lệ khoảng QT kéo dài ở bệnh nhân ĐTĐ type 1 và ĐTĐ type 2 hơn so với các đối tượng không đái tháo đường, đặc biệt là khi có sự hiện diện của bệnh thần kinh tự chủ. Tỷ lệ QTc kéo dài đã được ghi nhận chiếm 16% ở bệnh nhân đái tháo đường type 1 và 26% ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. QTc kéo dài là yếu tố nguy cơ độc lập cho bệnh mạch vành trong ĐTĐ type 1 và ĐTĐ type 2 và đã được chứng minh là yếu tố dự báo rất quan trọng của tử vong do tim mạch.

Danzer Ziegler và cộng sự trong nghiên cứu tiền cứu MONICA/KORA tiên đoán tử vong của rối loạn thần kinh tự chủ ở 160 bệnh nhân đái tháo

đường và 1560 không đái tháo đường tuổi từ 55-74 trong 9 năm theo dõi cho thấy QTc kéo dài là yếu tố nguy cơ độc lập tăng tử vong gấp 3 lần ở bệnh nhân ĐTĐ và gấp 2 lần ở người không ĐTĐ [5].

Nghiên cứu của chúng tôi thu được có sự liên quan giữa nồng độ MPO với QTc. Với QTc < 440ms thì MPO là 208,31 ± 45,91; với QTc ≥ 440ms thì MPO tương ứng là 722,40 ± 52,73, $p < 0,0001$. Có mối tương quan thuận giữa MPO và QTc, hệ số tương quan $r = 0,32$, với $p = 0,009$. Phương trình hồi qui $y = -68,42 + 1,26 x$.

Kết quả này cũng là cảnh báo cho các thầy thuốc lâm sàng về biến chứng liên quan đến sự gia tăng nồng độ MPO trên bệnh nhân ĐTĐ.

4.4.3. MPO và Triglycerides

Rối loạn lipid máu trong đái tháo đường type 2 chủ yếu là tăng nồng độ TG và giảm HDL.C. Sự gia tăng TG gây gia tăng LDLsd và đây cũng chính là LDL có nguy cơ cao xơ vữa động mạch và làm cho mảng xơ vữa không ổn định.

Qua nghiên cứu chúng tôi cũng ghi nhận với Triglycerid ≥ 1,7 mmol/l và Triglycerid < 1,7 mmol/l thì có sự khác biệt nồng độ MPO lần lượt là 610,96 ± 392,64 so với 273,39 ± 274,79 với $p = 0,016$.

Nghiên cứu Paramesh S và cộng sự (2011) nghiên cứu mức MPO và thành phần lipid ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 với tuổi và giới từ 100 bệnh nhân ghi nhận nồng độ MPO ở nam đái tháo đường cao hơn nữ đái tháo đường có ý nghĩa và MPO liên quan với cholesterol và triglycerid [10]. Nghiên cứu này cũng phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi.

Điều này cho thấy trên những bệnh nhân ĐTĐ type 2 này có nguy cơ cao gây xơ vữa động mạch.

4.4.4. MPO với các yếu tố nguy cơ khác: CRP, Bạch cầu, Fibrinogen, THA

Một nghiên cứu bệnh chứng trong nghiên cứu tiền cứu EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) dân số Norfolk. Gồm 1,138 khỏe mạnh theo dõi bệnh mạch vành trong 8 năm. Nhóm chứng 2,237 người của Marijn C. Meuwese cho thấy mức MPO liên quan tới CRP, BC với $p < 0,05$ [8].

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận không có sự khác biệt này. Có lẽ khác nhau do thiết kế nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu cắt ngang và hơn nửa số lượng

còn rất ít so với nghiên cứu trên. Về vấn đề này cần có thêm các nghiên cứu trong nước hơn nữa để đánh giá. Ngoài ra chúng tôi cũng ghi nhận không có sự liên quan giữa nồng độ MPO với THA và bạch cầu. Có lẽ đó là giới hạn của nghiên cứu của chúng tôi.

5. KẾT LUẬN

Có một sự gia tăng nồng độ MPO huyết tương ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2 so với nhóm chứng không đái tháo đường ($564,32 \pm 394,22$ pmol/l so với $59,85 \pm 21,16$ pmol/l) với $p < 0,031$. Trong đó khác biệt có ý nghĩa ở nam ($530,21 \pm 343,41$ pmol/l so với $55,65 \pm 20,9$ pmol/l) hơn so với nữ ($578,27 \pm 416,68$ pmol/l so với $62,5 \pm 21,53$ pmol/l) với

$p < 0,001$ so với $p < 0,01$). Bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh có sự khác biệt đáng kể về nồng độ MPO huyết tương giữa 2 nhóm $IMT < 1,0$ mm và $IMT \geq 1,0$ mm ($p = 0,002$). Tuy nhiên các yếu tố nguy cơ không truyền thống còn lại như fibrinogen, CRP, bạch cầu không thấy sự khác biệt đáng kể. Có sự tương quan về nồng độ MPO huyết tương với IMT động mạch cảnh ($r = 0,308$, với $p = 0,012$). Có sự khác biệt không đáng kể về nồng độ MPO huyết tương giữa 2 nhóm $IMT < 1,5$ mm và $IMT \geq 1,5$ mm ($p = 0,280$). Các yếu tố nguy cơ không truyền thống còn lại như fibrinogen, CRP, bạch cầu cũng không thấy có sự khác biệt đáng kể. Có mối liên quan giữa MPO với BMI ($p = 0,001$) và Triglycerid ($p = 0,016$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Võ Bảo Dũng, Nguyễn Hải Thủy, Hoàng Minh Lợi (2012), Liên quan giữa đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy và độ dày nội trung mạc động mạch cảnh ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 mới phát hiện, *Tạp chí Nội tiết- Đái tháo đường*, số 7, tr. 453-457.
2. Nguyễn Thanh Định (2011), Nghiên cứu nồng độ myeloperoxidase huyết tương và mối liên quan với mức độ nặng ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp, *Luận văn thạc sĩ y học*, Đại học Huế.
3. Allen Adolphe, Linda S.Cook, Xun Huang (2009), A Cross-sectional Study of Intima-Media Thickness, Ethnicity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk in 2268 study Participants, *Mayo Clin Proc*, 84, pp. 221-228.
4. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F (2003), Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain, *N Engl J Med*, 349, pp.1595-1604.
5. Danzer Z, Christian P (2008), Prediction of Mortality Using Measures of Cardiac Autonomic Dysfunction in the Diabetic and Nondiabetic Population, *Diabetes Care*, 31, pp.556-561.
6. Elena Moldoveanu, Cristina Tanaseanub, Stefanita Tanaseanuc, et al (2006), Plasma markers of endothelial dysfunction in type 2 diabetics, *Internal medicine January*, Volume 17, issue 1, pp. 38-42.
7. Heilman K, Zilmer M, Zilmer K, Lintrop M, Kampus P, Kals J, Tillmann V (2009), Arterial stiffness, carotid artery intima-media thickness and plasma myeloperoxidase level in children with type 1 diabetes, *Diabetes Res Clin Pract*, 84, pp. 168-173.
8. Marijn C. Meuwese, Erik S. G. Strees (2007), Serum Myeloperoxidase Levels Are Associated With the Future Risk of Coronary Artery Disease in Apparently Healthy Individuals, *J Am Coll Cardiol*, 50, pp.159-165
9. Nathan D. W, Heidi G, Jagat N, Leslee S, Johanna H. M (2009), Myeloperoxidase, Subclinical Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease Events, *J. Am. Coll. Cardiol. Img*, 2, pp.1093-1099.
10. Paramesh S, Mahesh B, Suchetha K, Vijay Rd, Pushpalathad KC (2011), A study on lipid profile and myeloperoxidase level in Type II diabetes mellitus with respect to age and gender, *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, Volume 2 Issue 1, pp.335.
11. Rensen SS, Slaats Y, Nijhuis J, Jans A, Bieghs V, Driessen A, Malle E, Greve JW, Buurman WA (2009), Increased hepatic myeloperoxidase activity in obese subjects with nonalcoholic steatohepatitis, *Am J Pathol.*, 175, pp.1473-1482.
12. Wiersma JJ, Meuwese MC, van Miert JN, Kastelein A, Tijssen JG, Piek JJ, Trip MD (2008), Diabetes mellitus type 2 is associated with higher levels of Myeloperoxidase, *Med Sci Monit*, 14(8) pp.406-410.