

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

HỌC VIỆN QUÂN Y

-----*-----

PHAN VĂN ĐOÀN

**NGHIÊN CỨU MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ,
CHỈ SỐ KHÁNG INSULIN VÀ KẾT QUẢ CAN THIỆP
NGƯỜI TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2017

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

HỌC VIỆN QUÂN Y

-----*-----

PHAN VĂN ĐOÀN

**NGHIÊN CỨU MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ,
CHỈ SỐ KHÁNG INSULIN VÀ KẾT QUẢ CAN THIỆP
NGƯỜI TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG**

Chuyên ngành: Nội tiết

Mã số : 62 72 01 45

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Hướng dẫn khoa học:

- 1. PGS.TS. Hoàng Trung Vinh**
- 2. TS. Nguyễn Văn Tiến**

HÀ NỘI - 2017

LỜI CẢM ƠN

Trong quá trình thực hiện đề tài nghiên cứu này, tôi đã nhận được rất nhiều sự giúp đỡ, tạo điều kiện của các sở, ban, ngành, tập thể và cá nhân.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành đến Ban Giám đốc, Phòng Sau đại học, Bộ môn Tim mạch - Thận - Khớp - Nội tiết, giảng viên, cán bộ, các phòng, khoa Học viện Quân y.

Xin cảm ơn Ban Lãnh đạo Bệnh viện Đa khoa Kiên Giang, Trường Cao đẳng Y tế Kiên Giang, Trung tâm Y tế dự phòng tỉnh Kiên Giang.

Xin cảm ơn sự giúp đỡ của tập thể cán bộ, nhân viên, cộng tác viên tại các Trạm y tế xã Tân Hiệp A, Mỹ Lâm, Bình Trị, khoa Nội B Bệnh viện Đa khoa Kiên Giang cũng như những người đã đồng ý tham gia nghiên cứu này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới PGS.TS.Hoàng Trung Vinh; TS.Nguyễn Văn Tiến - những thầy trực tiếp hướng dẫn và chỉ bảo cho tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin chân thành cảm ơn bạn bè, đồng nghiệp của tôi đang công tác tại Trường Cao đẳng Y Tế Kiên Giang và gia đình đã động viên, tạo điều kiện và giúp đỡ tôi trong suốt quá trình thực hiện và hoàn thành luận án này.

Hà Nội, ngày 20 tháng 11 năm 2017

TÁC GIẢ LUẬN ÁN

Phan Văn Đoàn

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu do tôi trực tiếp thực hiện, các số liệu, kết quả nghiên cứu nêu trong luận án là trung thực và chưa từng được công bố trong bất kỳ một công trình nào khác.

Nghiên cứu sinh

Phan Văn Đoàn

MỤC LỤC

Trang

Trang phụ bìa	
Lời cam đoan	
Mục lục	
Danh mục chữ viết tắt	
Danh mục bảng	
Danh mục biểu đồ	
Danh mục hình	
ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. DỊCH TỄ HỌC, YẾU TỐ NGUY CƠ, CƠ CHẾ BỆNH SINH, CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG.....	3
1.1.1. Dịch tễ học tiền đái tháo đường.....	3
1.1.2. Yếu tố liên quan của tiền đái tháo đường.....	4
1.1.3. Cơ chế bệnh sinh tiền đái tháo đường.....	8
1.1.4. Chẩn đoán và tiến triển của tiền đái tháo đường.....	9
1.1.5. Điều trị tiền đái tháo đường.....	11
1.2. KHÁNG INSULIN Ở NGƯỜI TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG.....	21
1.2.1. Đặc điểm kháng insulin ở người tiền đái tháo đường.....	21
1.2.2. Các phương pháp đánh giá kháng insulin.....	23
1.3. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG.....	28
1.3.1. Nghiên cứu nước ngoài.....	28
1.3.2. Nghiên cứu trong nước.....	32
1.4. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LIÊN QUAN ĐẾN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG CỦA TỈNH KIÊN GIANG.....	33
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	35
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU.....	35

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng cho các nhóm.....	35
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ đối tượng nghiên cứu.....	37
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	38
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	38
2.2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu.....	38
2.2.3. Xác định cỡ mẫu	38
2.2.4. Nội dung nghiên cứu.....	39
2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán, phân loại sử dụng trong nghiên cứu	48
2.3.1. Xử lý số liệu và đạo đức y học trong nghiên cứu.....	52
Sơ đồ 2.1. THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU	55
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	56
3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU.....	56
3.1.1. Đặc điểm tuổi, giới, nghề nghiệp, bệnh kết hợp ở đối tượng nghiên cứu.....	56
3.1.2. Đặc điểm một số chỉ số xét nghiệm ở đối tượng nghiên cứu	58
3.1.3. Đặc điểm một số yếu tố liên quan ở người tiền đái tháo đường...	60
3.2. CHỈ SỐ KHÁNG INSULIN VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ	63
3.2.1. Kháng insulin, chức năng tế bào beta và độ nhạy insulin ở đối tượng nghiên cứu.....	63
3.2.2. Mối liên quan giữa chỉ số kháng insulin với một số yếu tố liên quan ở người tiền đái tháo đường	70
3.3. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ CAN THIỆP TẠI CỘNG ĐỒNG Ở NGƯỜI TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG	76
3.3.1. Đặc điểm chung đối tượng tiền đái tháo đường được can thiệp...	76
3.3.2. Biến đổi một số yếu tố liên quan trước và sau điều trị	81
3.3.3. Biến đổi kháng insulin trước và sau điều trị.....	83
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	86

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU.....	86
4.1.1. Đặc điểm về tuổi, giới, nghề nghiệp, bệnh kết hợp ở đối tượng nghiên cứu	86
4.1.2. Đặc điểm một số chỉ số xét nghiệm ở đối tượng nghiên cứu	87
4.1.3. Đặc điểm một số yếu tố liên quan ở người tiền đái tháo đường..	89
4.2. CHỈ SỐ KHÁNG INSULIN VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ	96
4.2.1. Chỉ số kháng insulin.....	96
4.2.2. Mối liên quan giữa chỉ số kháng insulin với một số yếu tố liên quan ở người tiền đái tháo đường	104
4.3. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ CAN THIỆP TẠI CỘNG ĐỒNG Ở NGƯỜI TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG	110
4.3.1. Kết quả chung sau 12 tháng can thiệp	111
4.3.2. Thay đổi một số yếu tố liên quan ở người tiền đái tháo đường..	114
4.3.3. Đánh giá thay đổi kháng insulin, chức năng tế bào beta và độ nhạy insulin sau điều trị	117
MỘT SỐ HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI.....	119
KẾT LUẬN	120
KIẾN NGHỊ	122
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN.....	123
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

STT	Phần viết tắt	Phần viết đầy đủ
1.	ADA	America Diabetes Association (Hiệp hội đái tháo đường Hoa Kỳ)
2.	AMPK	Adenosine 5' - monophosphate activated
3.	BMI	Chỉ số khối cơ thể (Body mass index)
4.	BN	Bệnh nhân
5.	ĐTĐ	Đái tháo đường
6.	GTTB	Giá trị trung bình
7.	HATT	Huyết áp tâm thu
8.	HATTr	Huyết áp tâm trương
9.	HCCH	Hội chứng chuyển hóa
10.	HDL-C	High - density Lipoprotein Cholesterol
11.	HOMA	Homeostasis Model Assessment
12.	HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance (Kháng insulin)
13.	IFG	Rối loạn glucose máu lúc đói
14.	IGT	Giảm dung nạp Glucose
15.	KI	Kháng insulin
16.	LDL-C	Low - density Lipoprotein Cholesterol
17.	LTTL	Luyện tập thể lực
18.	NC	Nghiên cứu
19.	PN	Phân nhóm
20.	QUICKI	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
21.	RLDNG	Rối loạn dung nạp Glucose
22.	RLLP	Rối loạn lipid máu
23.	TCAU	Tiết chế ăn uống
24.	TĐHVLS	Thay đổi hành vi lối sống
25.	TĐTĐ	Tiền đái tháo đường
26.	THA	Tăng huyết áp
27.	TZD	Thiazolidinedion
28.	VB/VM	Vòng bụng / Vòng mỡ
29.	XVĐM	Xơ vữa động mạch
30.	YTNC	Yếu tố nguy cơ

DANH MỤC BẢNG

Bảng	Tên bảng	Trang
1.1.	Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường và tiền đái tháo đường theo WHO 1999 và ADA 2003.....	9
2.1.	Chẩn đoán đái tháo đường và tiền đái tháo đường theo ADA 2007.....	48
2.2.	Phân loại theo BMI dành cho người châu Á – Thái Bình Dương của IDF	48
2.3.	Phân loại huyết áp dựa theo JNC VII	49
2.4.	Chẩn đoán rối loạn lipid máu theo tiêu chuẩn của Hội Tim mạch Việt Nam	49
2.5.	Chẩn đoán hội chứng chuyển hóa theo IDF - 2010	50
2.6.	Giá trị bình thường của một số chỉ số sinh hóa máu tại Labo xét nghiệm.....	50
2.7.	Giá trị bình thường của một số chỉ số huyết học tại Labo xét nghiệm	51
3.1.	So sánh tuổi, giới, nơi ở, nghề nghiệp của nhóm chứng và nhóm nghiên cứu	56
3.2.	Phân bố đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi	56
3.3.	Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu dựa vào hội chứng hoặc bệnh mạn tính đã xác định	57
3.4.	So sánh tỷ lệ người tiền đái tháo đường giữa các phân nhóm theo tuổi.....	58
3.5.	So sánh giá trị trung bình chỉ số sinh hoá máu ở nhóm nghiên cứu và chứng	58
3.6.	Đặc điểm insulin và C-peptid máu ở người tiền đái tháo đường	59
3.7.	So sánh giá trị trung bình một số chỉ số nhân trắc giữa nhóm nghiên cứu và chứng	60
3.8.	Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu dựa vào chu vi vòng bụng	61
3.9.	Đặc điểm huyết áp ở người tiền đái tháo đường.....	61

Bảng	Tên bảng	Trang
3.10.	Đặc điểm chỉ số lipid máu ở người tiền đái tháo đường	62
3.11.	Tỷ lệ hội chứng chuyển hoá và biến đổi các tiêu chí chẩn đoán hội chứng chuyển hoá.....	63
3.12.	So sánh tỷ lệ kháng insulin theo HOMA2-IR giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng	63
3.13.	So sánh chỉ số HOMA2-IR giữa nhóm nghiên cứu và chứng	64
3.14.	So sánh tỷ lệ đối tượng tiền đái tháo đường dựa vào HOMA2-%B giữa nhóm nghiên cứu và chứng	65
3.15.	So sánh HOMA2-%B giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng	66
3.16.	So sánh tỷ lệ đối tượng tiền đái tháo đường theo các mức dựa vào độ nhạy insulin giữa hai nhóm	66
3.17.	So sánh HOMA-%S giữa nhóm nghiên cứu và chứng	67
3.18.	So sánh tỷ lệ đối tượng dựa vào một số chỉ số giữa 3 trạng thái tiền đái tháo đường.....	68
3.19.	So sánh giá trị trung bình của các chỉ số kháng insulin giữa đối tượng thuộc 3 trạng thái tiền đái tháo đường	69
3.20.	Liên quan giữa HOMA2-IR với nhóm tuổi	70
3.21.	Liên quan giữa HOMA2-%B với nhóm tuổi	70
3.22.	Liên quan giữa HOMA2-%S với nhóm tuổi.....	71
3.23.	Liên quan giữa HOMA2 với tăng huyết áp	71
3.24.	Liên quan giữa HOMA2 với béo phì ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$).....	72
3.25.	Liên quan giữa HOMA2 với béo bụng	73
3.26.	Liên quan giữa HOMA2 với rối loạn lipid máu	74
3.27.	Liên quan giữa HOMA2 với hội chứng chuyển hoá	75
3.28.	Biến đổi số lượng đối tượng điều trị theo thời gian can thiệp	76
3.29.	Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu bị tác dụng phụ của thuốc.....	77
3.30.	Biến đổi tình trạng người tiền đái tháo đường trước và sau điều trị	77

Bảng	Tên bảng	Trang
3.31.	Biến đổi tình trạng người tiền đái tháo đường theo từng phân nhóm trước và sau điều trị	78
3.32.	So sánh giá trị trung bình của một số chỉ số trước và sau điều trị	79
3.33.	So sánh giá trị trung bình của một số chỉ số trước và sau điều trị theo 3 PN.....	80
3.34.	So sánh giá trị trung bình của một số chỉ số trước và sau điều trị	81
3.35.	Biến đổi tỷ lệ đối tượng nghiên cứu dựa vào các chỉ số trước và sau điều trị	82
3.36.	Biến đổi tỷ lệ đối tượng nghiên cứu trước và sau điều trị dựa vào insulin và C-peptid	83
3.37.	So sánh tỷ lệ người tiền đái tháo đường về các chỉ số KI trước và sau điều trị	84
3.38.	So sánh chỉ số kháng insulin trước và sau điều trị	85
4.1.	Nồng độ glucose máu lúc đói, insulin ở người tiền đái tháo đường của một số tác giả.....	89
4.2.	Giá trị trung bình chỉ số kháng insulin, chức năng tế bào beta ở người tiền đái tháo đường của một số tác giả	102

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ	Tên biểu đồ	Trang
3.1.	Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu dựa vào biểu hiện chẩn đoán tiền đái tháo đường.....	57
3.2.	Đặc điểm BMI của nhóm nghiên cứu	60
3.3.	Tỷ lệ các yếu tố nguy cơ liên quan ở người tiền đái tháo đường.....	62
3.4.	Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu theo lý do bỏ trị	76

DANH MỤC HÌNH

Hình	Tên hình	Trang
2.1.	Máy miễn dịch tự động COBASE e 411 analyzer	42
2.2.	Phần mềm xác định các chỉ số HOMA2	43

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tiền đái tháo đường (TĐTD) là biểu hiện tăng glucose máu giới hạn hoặc rối loạn dung nạp glucose (RLDNG) song chưa đạt tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường (ĐTĐ) [1][2]. Tiền đái tháo đường được xem như là rối loạn glucose máu khi đói, hay rối loạn dung nạp glucose. Hầu hết tất cả những người bệnh đái tháo đường týp 2 đều trải qua giai đoạn tiền đái tháo đường.

Tiền đái tháo đường không gây ra bất cứ dấu hiệu hay triệu chứng gì trên lâm sàng, vì vậy cách duy nhất để có thể xác định là xét nghiệm máu, định lượng glucose trong máu lúc đói và làm nghiệm pháp dung nạp Glucose. Tiền đái tháo đường thường phát hiện ở những người có các yếu tố nguy cơ như: Thừa cân béo phì, ít vận động thể lực, tuổi lớn hơn 50 tuổi, tiền căn trong gia đình có người bị đái tháo đường týp 2, phụ nữ đã từng bị đái tháo đường thai kỳ [2],[3],[4].

Nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy: Tỷ lệ người tiền đái tháo đường ngày càng gia tăng. Tại Hoa Kỳ, tỷ lệ tăng glucose giới hạn lúc đói là 26%, tỷ lệ rối loạn dung nạp glucose 15% ở đối tượng trên 50 tuổi, năm 2010 ước tính có khoảng 79 triệu người trên 20 tuổi mắc tiền đái tháo đường [1],[5]. Tại Bangladesh nếu tỷ lệ đái tháo đường týp 2 chiếm 9,7% dân số của cả nước thì tỷ lệ tiền đái tháo đường đạt tới 22,4% [3]. Tại Việt Nam, người mắc tiền đái tháo đường cũng có tỷ lệ khá cao. Một nghiên cứu khảo sát 1748 đối tượng trên 45 tuổi tại tỉnh Quảng Trị nhận thấy tỷ lệ tiền đái tháo đường là 24,48% [6]. Điều tra cắt ngang 2030 người từ 30 - 69 tuổi tại tỉnh Quảng Ngãi năm 2011, Phạm Hồng Phương và cộng sự nhận thấy tỷ lệ tiền đái tháo đường chung là 21,4%, trong đó nam 20,5%, nữ 22,3% [7].

Tiền đái tháo đường thường có một số yếu tố nguy cơ và cơ chế bệnh sinh tương tự như đái tháo đường týp 2, trong đó kháng insulin và/hoặc giảm chức năng tế bào beta là biểu hiện chủ yếu gặp ở đa số các trường hợp

[8][9][10][11]. Tiền đái tháo đường là nguy cơ trực tiếp thường gặp của đái tháo đường tít 2. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh sự tiến triển từ tiền đái tháo đường sang đái tháo đường tít 2 có thể được làm chậm hoặc trở về bình thường nếu phát hiện kịp thời và áp dụng các biện pháp can thiệp thích hợp. Sau 5 năm kể từ khi phát hiện tiền đái tháo đường có khoảng 25% trường hợp tiến triển sang đái tháo đường tít 2, 50% vẫn tồn tại tình trạng như đã có và 25% có thể không còn biểu hiện tiền đái tháo đường nhất là khi được áp dụng các biện pháp dự phòng, điều trị. Trong số các biện pháp dự phòng, điều trị thì tiết chế ăn uống, luyện tập thể lực, điều chỉnh các yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được đóng vai trò rất quan trọng. Bên cạnh đó có thể sử dụng một số loại thuốc chủ yếu tác động lên tình trạng kháng insulin trong đó metformin là nhóm thuốc thường được sử dụng và cho hiệu quả rõ rệt [12],[13],[14].

Phát hiện tiền đái tháo đường trong cộng đồng làm cơ sở cho việc áp dụng các biện pháp dự phòng, điều trị thích hợp, có cơ sở khoa học và ý nghĩa thực tiễn. Kiên Giang là tỉnh nằm phía Tây Nam thuộc Đồng bằng sông Cửu Long, người dân nơi đây có những nét đặc thù về ăn uống, sinh hoạt, luyện tập. Do đó, những biểu hiện rối loạn chuyển hóa gặp với tỷ lệ cao. Khảo sát từ năm 2004, các đối tượng 30 - 64 tuổi đã phát hiện 4,7% đái tháo đường, 14,8% tiền đái tháo đường [15]. Tỷ lệ rối loạn chuyển hóa trong đó có đái tháo đường và tiền đái tháo đường đã gia tăng nhanh chóng trong những năm gần đây. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài "Nghiên cứu một số yếu tố nguy cơ, chỉ số kháng insulin và kết quả can thiệp người tiền đái tháo đường" nhằm hai mục tiêu sau:

1. Khảo sát tình trạng kháng insulin và mối liên quan với một số yếu tố ở người tiền đái tháo đường tại tỉnh Kiên Giang.

2. Đánh giá kết quả can thiệp tại cộng đồng bằng phương pháp thay đổi lối sống phối hợp với metformin ở người tiền đái tháo đường.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. DỊCH TỄ HỌC, YẾU TỐ NGUY CƠ, CƠ CHẾ BỆNH SINH, CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

1.1.1. Dịch tễ học tiền đái tháo đường

Tiền đái tháo đường là tình trạng glucose máu cao hơn mức bình thường nhưng chưa đến mức chẩn đoán bệnh đái tháo đường khi làm xét nghiệm glucose máu lúc đói hoặc nghiệm pháp dung nạp glucose. Tiền đái tháo đường bao gồm rối loạn glucose máu lúc đói và/hoặc suy giảm dung nạp glucose [8],[16].

Tiền đái tháo đường bao gồm rối loạn dung nạp glucose và/hoặc rối loạn glucose đói, những người này có nguy cơ cao bị ĐTD týp 2 trong tương lai. Nhiều nghiên cứu cho thấy sau 10 năm chỉ có khoảng 50% người TĐTD chuyển sang ĐTD týp 2, như vậy thuật ngữ TĐTD chỉ những người có nồng độ glucose máu giới hạn cao và/hoặc rối loạn dung nạp glucose là phù hợp [17].

Tiền đái tháo đường là một tình trạng trung gian của người bình thường và bệnh nhân ĐTD týp 2. Rối loạn glucose máu lúc đói và rối loạn dung nạp glucose có thể xảy ra đơn độc hay chúng có thể kết hợp với nhau. Rối loạn dung nạp glucose được xem là do đề kháng insulin ngoại biên. Rối loạn đường máu đói có thể thứ phát sau sự gia tăng tân sinh đường ở gan và rối loạn chức năng ở tế bào tụy.

Trên thế giới, số lượng người TĐTD ước lượng là 314 triệu và tăng lên đến 418 triệu vào năm 2025 [16],[18]. Tỷ lệ đối tượng TĐTD trong cộng đồng khác nhau tùy thuộc lứa tuổi, giới, quốc gia, chủng tộc [19],[20]. Một nghiên cứu ở vùng San Juan Metropolitan của Puerto Rico, tỷ lệ rối loạn dung nạp glucose là 28% [21]. Ở Ấn Độ tỷ lệ TĐTD ở bốn vùng Tamilnadu (dân số ngang với Pháp), Maharashtra (số dân bằng Anh và Ý cộng lại), Jharkhand và

Chandigarh lần lượt là 8,3%, 12,8%, 8,1% và 14,6% [22]. Tại Bangladesh có tỷ lệ 22,4% bị TĐTĐ và 9,7% ĐTĐ [3].

Đến năm 2010, ước tính 1/3 dân số Hoa Kỳ có 79 triệu người trên 20 tuổi mắc TĐTĐ [5]. Cũng theo dữ liệu Hoa Kỳ cho thấy tỷ lệ mắc rối loạn glucose đói là khoảng 26% và tỷ lệ mắc rối loạn dung nạp glucose là 15% trong cộng đồng. Cả hai loại rối loạn glucose đói và rối loạn dung nạp glucose gia tăng về tỷ lệ mắc bệnh theo tuổi. Tỷ lệ mắc rối loạn glucose đói tương tự ở nam và nữ, nhưng rối loạn dung nạp glucose thường gặp ở nữ hơn [1],[23].

Tại Việt Nam, theo nghiên cứu của Phạm Hồng Phương, Lê Quang Tòa tỉnh Quảng Ngãi năm 2011 có kết quả: Tỷ lệ TĐTĐ chung toàn tỉnh là 21,4%, tỷ lệ TĐTĐ của nam là 20,5%; nữ là 22,3% [7]. Nghiên cứu của Trần Hữu Dàng, Nguyễn Văn Viên, Ngô Minh Đạo tỉnh Quảng Trị năm 2011 có kết quả: Tỷ lệ TĐTĐ chưa được chẩn đoán trên nhóm đối tượng nguy cơ được khám 24,48% [6]. Tỷ lệ TĐTĐ không được phát hiện cũng chiếm tỷ lệ cao như tại Bệnh viện Đa khoa Bông Sơn - Bình Định năm 2011 ghi nhận: Tỷ lệ TĐTĐ không được chẩn đoán chiếm 53,38%; tỷ lệ nữ 63,56% cao hơn nam 36,44% [24]. Đối tượng TĐTĐ cũng có rối loạn lipid máu với tỷ lệ khá cao. Nghiên cứu của các tác giả tại Bệnh viện Nội tiết Trung ương năm 2012 có kết quả: Tỷ lệ rối loạn lipid máu tăng theo tuổi, tỷ lệ rối loạn lipid máu ở nam (86,9%) cao hơn nữ (74,7%) [25]. Như vậy, tại Việt Nam tỷ lệ người TĐTĐ khác nhau theo vùng miền, chủng tộc và giới tính, điều này phản ánh TĐTĐ có nhiều yếu tố nguy cơ gây bệnh khác nhau [26],[27],[28].

1.1.2. Yếu tố liên quan của tiền đái tháo đường

Yếu tố nguy cơ của TĐTĐ cũng tương tự như của ĐTĐ tít 2 trong đó nhấn mạnh là dư cân, béo; rối loạn lipid máu, tiền sử gia đình, chế độ ăn uống, luyện tập [29],[30]. Các yếu tố làm tăng nguy cơ ĐTĐ tít 2 bao gồm: Tuổi, béo (đặc biệt béo bụng), ăn uống thái quá, tiêu thụ nhiều chất béo động vật, lối sống tĩnh tại ít vận động, tiền sử gia đình bị ĐTĐ, tiền sử ĐTĐ thai kỳ, hội chứng buồng trứng đa nang, tăng huyết áp, rối loạn chuyển hóa lipid hoặc các yếu tố nguy cơ tim mạch khác [29],[31],[32].

Theo các chuyên gia của ADA nên sàng lọc tất cả những đối tượng sau:

- Người béo từ 45 tuổi trở lên (với chỉ số khối cơ thể BMI ≥ 25).
- Những người béo dưới 45 tuổi cũng cần được sàng lọc nếu họ có một trong những yếu tố nguy cơ sau: Cao huyết áp, tiền sử gia đình có người bị ĐTĐ, nồng độ cholesterol tốt (HDL-C) thấp và triglycerid cao.
- Tiền sử bị ĐTĐ thai kỳ hoặc đẻ con to trên 4kg.
- Thuộc chủng tộc có nguy cơ bị ĐTĐ tít 2 cao (như người Mỹ gốc Phi, người Mỹ bản xứ, người Mỹ gốc Á/dân thuộc các đảo ở Thái Bình Dương và người Mỹ gốc Tây Ban Nha hoặc Bồ Đào Nha, Latinh).
- Ít hoạt động thể lực và chế độ ăn uống không hợp lý.

* *Dư cân và béo phì*: Đây là yếu tố nguy cơ của nhiều bệnh lý trong đó có TĐTĐ. Ở người lớn, đối tượng có BMI từ 25 - 29,9 kg/m² được coi là quá cân và một đối tượng có BMI ≥ 30 kg/m² được coi là béo phì [4],[5],[33],[34],[35]. Dư cân, béo là một đại dịch trên thế giới và kéo theo sau đại dịch ĐTĐ, là nguy cơ dẫn đến THA, bệnh tim, bệnh túi mật cũng như một số bệnh ung thư [33],[36],[37],[38],[39]. Dư cân, béo thường gặp ở các nước phát triển, bệnh có chiều hướng gia tăng với sự phát triển kinh tế [38],[40]. Béo và những bệnh kết hợp mạn tính thường phổ biến ở những người có lối sống hiện đại. Béo làm tăng quá trình viêm nhiễm có thể đưa đến nhiễm khuẩn nặng [40],[41]. Sự tăng cân nhanh một phần có vai trò của phương tiện nghe nhìn, tivi, video, game [42]. Người ta còn tìm ra các yếu tố về gen, môi trường đều ảnh hưởng tới béo một cách độc lập và tương tác lẫn nhau [34],[35].

Một nghiên cứu kéo dài 15 năm ở Kuwait, một trong những nước có tỷ lệ béo phì cao nhất trên thế giới, cho kết quả tỷ lệ người lớn trên 50 tuổi bị béo phì là 52%, tỷ lệ cho cả nước là từ 24 - 48% [43]. Tương tự nghiên cứu khác ở các nước Mỹ Latinh như Colombia, Braxin và Mêxicô cho kết quả tỷ lệ thanh niên bị quá cân và béo phì lần lượt là 16,7%, 20% và 35% [44]. Các kết quả từ các nghiên cứu dịch tễ học từ năm 2003 đến 2004 là gần 32% người Mỹ trưởng thành bị béo phì và 34% số người khác bị thừa cân [34]. Người ta còn thấy tỷ lệ béo phì của người Mỹ da trắng khác với người Mỹ

gốc Phi lần lượt là 47% và 66% [45],[46]. Một nghiên cứu khác ở 09 quốc gia (Canada, Qatar, Đài Loan, Ai Cập, Cộng hòa Séc, Đức, Hy Lạp, Ý, Úc, Đan Mạch và Hungary) cho kết quả tỷ lệ béo phì ở nam cao hơn nữ 10% [47].

Trong khuôn khổ nghiên cứu Framingham, Kannel Am nghiên cứu 2148 người tăng cân (BMI 25 - 29,9) và 731 béo phì, lúc đầu không có bệnh tim mạch, theo dõi 16 năm, béo phì kết hợp với ít nhất 02 yếu tố nguy cơ ở 56% nam và 62,4% nữ [48]. Theo kết quả nghiên cứu NHANES III (Arch. Inter. Med. 2000; 160:898-904), 67% bệnh nhân ĐTD typ 2 tăng cân (theo BMI) và 505 trong số đó là béo phì [49]. Nghiên cứu Mokdal (JAMA 2003; 289:76-79) thực hiện trên đối tượng người ≥ 18 tuổi, béo phì nặng (BMI ≥ 40) có khả năng ĐTD gấp 7,37 lần so với nhóm có cân nặng bình thường [50]. Nghiên cứu IWH cho thấy phụ nữ có BMI và tỷ số VB/VM thuộc trong số 25% cao nhất có khả năng mắc bệnh ĐTD 29 lần cao hơn nhóm còn lại sau 12 năm [51]. Nghiên cứu của Hu được thực hiện với 84941 điều dưỡng khỏe mạnh, theo dõi 16 năm, tăng cân hoặc béo phì là yếu tố duy nhất và quan trọng tiên lượng sự xuất hiện ĐTD typ 2 [52].

Tại Việt Nam trong những năm gần đây tỷ lệ thừa cân và béo phì đang gia tăng. Bệnh đang đặt ra nhiều vấn đề cần quan tâm do nền kinh tế nước nhà ngày càng phát triển. Béo dạng nam là yếu tố nguy cơ mạch máu không phụ thuộc và thường phối hợp đề kháng insulin và giảm độ nhạy insulin [38].

* *Tuổi*: Các nghiên cứu đều khẳng định tuổi là yếu tố nguy cơ không thay đổi được của người TĐTD. Nguy cơ gia tăng TĐTD khi già đi, đặc biệt là sau tuổi 45 [6]. Đây có thể là vì mọi người có xu hướng tập thể dục ít hơn, mất khối lượng cơ và tăng cân khi có tuổi. Tuy nhiên, người lớn tuổi không phải là những người duy nhất có nguy cơ bị TĐTD và ĐTD typ 2. Tỷ lệ mắc các rối loạn này cũng gia tăng ở các nhóm tuổi trẻ hơn. Nhiều nghiên cứu cho thấy nồng độ glucose máu trung bình hai giờ gia tăng chặt chẽ với tuổi [1],[24]. Nhưng trong những nghiên cứu tương tự thì không thấy đối với glucose máu lúc đói. Sự gia tăng nhiều nồng độ glucose máu hai giờ ở người lớn tuổi dẫn đến tăng tỷ lệ mắc bệnh ĐTD không được chẩn đoán. Trong thực

tế, rối loạn glucose máu đôi thường gặp ở nam hơn nữ trong tất cả nhóm tuổi, đặc biệt là cao hơn 1,5 - 3 lần, nhưng cao hơn 7 - 8 lần ở người Châu Âu tuổi từ 50 - 70. Tỷ lệ mắc rối loạn dung nạp glucose có khuynh hướng gia tăng qua tất cả nhóm tuổi, nhưng tỷ lệ mắc rối loạn glucose máu đôi có khuynh hướng có hình cao nguyên ở tuổi trung niên [1]. Tuy nhiên, trẻ em và thanh niên mới trưởng thành cũng có nguy cơ mắc TĐTĐ. Một nghiên cứu công bố trên tạp chí y học của Anh “The New England Journal of Medicine” vào tháng 3 năm 2002 cho biết 25% trẻ em béo phì và 21% thanh niên mới trưởng thành có mức đường máu nằm trong khoảng TĐTĐ [53]. Hiện nay chỉ có một bộ phận nhỏ các em hiểu biết về cách phòng tránh hoặc ngăn ngừa bệnh tiến triển thành ĐTĐ týp 2. Do đó vào thời điểm hiện tại những tổ chức lớn về y tế chưa kêu gọi chiến dịch sàng lọc đại trà tiền đái tháo đường ở những đối tượng trẻ tuổi. Tuy vậy năm 2000, Học viện Nhi khoa Hoa Kỳ khuyến cáo tầm soát tiền đái tháo đường cho trẻ em béo phì có hai hoặc nhiều hơn các yếu tố nguy cơ được đề cập [29].

* *Yếu tố gia đình*: Yếu tố gia đình đóng vai trò rất quan trọng trong bệnh sinh TĐTĐ cũng như ĐTĐ. Nhiều nghiên cứu nhận thấy tỷ lệ mắc ĐTĐ hoặc TĐTĐ cao hơn khi gia đình có bố hoặc mẹ bị ĐTĐ [9].

* *Chủng tộc*: Những nghiên cứu trên thế giới cho thấy tỷ lệ bệnh nhân ĐTĐ cũng như tiền đái tháo đường rất khác nhau, điều này phản ánh TĐTĐ liên quan đến chủng tộc.

* *Đái tháo đường thai kỳ*: Nếu một sản phụ xuất hiện ĐTĐ khi đang mang thai, nguy cơ mắc ĐTĐ sau khi sinh rất lớn.

* *Thiếu ngủ và stress*: Những người làm việc căng thẳng hoặc thiếu ngủ, tỷ lệ TĐTĐ cao hơn những người không thiếu ngủ và ít có stress.

* *Ít hoạt động thể lực và chế độ ăn uống không hợp lý*: Chuyển hóa glucose liên quan đến thừa cân và béo phì, những yếu tố liên quan trực tiếp đến người ít hoạt động thể lực. Chế độ ăn không hợp lý nhiều đường, uống nhiều rượu bia cũng là những yếu tố gây rối loạn dung nạp glucose, xuất hiện TĐTĐ ở những đối tượng này [54],[55].

1.1.3. Cơ chế bệnh sinh tiền đái tháo đường

Sinh lý bệnh của TĐTĐ cũng tương tự như bệnh ĐTĐ trong đó chủ yếu là kháng insulin, song biểu hiện giảm tiết insulin của tế bào beta có thể chưa rõ. Sự phối hợp của một số yếu tố nguy cơ nhất là dư cân, béo phì sẽ làm gia tăng tình trạng kháng insulin và hậu quả làm giảm nhạy cảm của insulin đối với glucose dẫn đến tăng nồng độ glucose máu. Suy giảm tiết insulin thường rõ ràng trong rối loạn glucose đói, nhưng trái lại rối loạn nhạy cảm insulin lại rõ ràng hơn trong rối loạn dung nạp glucose [20].

Cơ chế chính xác của TĐTĐ là không rõ, mặc dù các nhà nghiên cứu đã phát hiện ra một số gen có liên quan đến kháng insulin. Chất béo dư thừa, đặc biệt là mỡ ở vùng bụng và ít hoạt động thể lực được đề cập như là yếu tố quan trọng trong sự phát triển của TĐTĐ [56].

Điều rõ ràng là những người tiền đái tháo đường có con đường chuyển hoá glucose không bình thường, điều này làm glucose tăng nồng độ trong máu thay vì làm công việc bình thường của nó trong thúc đẩy các tế bào tạo nên cơ bắp và các mô khác. Insulin là hormon từ tuyến tụy, tuyến nằm ngay phía sau dạ dày. Khi ăn, tuyến tụy tiết ra insulin vào máu. Khi insulin lưu thông, nó hoạt động như một chìa khóa mở ra cánh cửa cho phép đường vào các tế bào. Insulin làm giảm lượng đường trong máu. Khi có tiền đái tháo đường, quá trình này thay đổi, thay vì vào các tế bào, đường tích tụ trong máu. Điều này xảy ra khi tuyến tụy không tạo đủ insulin hoặc các tế bào trở nên kháng với insulin hoặc cả hai.

Kháng insulin là một tập hợp nhiều triệu chứng trong đó rối loạn chuyển hoá và tổn thương mạch máu là những biểu hiện thường gặp trên lâm sàng và đã được các nhà khoa học ghi nhận ở bệnh nhân có tăng đường máu, THA, Gout, RLLP máu, bệnh tim thiếu máu cục bộ...

1.1.4. Chẩn đoán và tiến triển của tiền đái tháo đường

1.1.4.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán tiền đái tháo đường

Dựa trên khuyến cáo chẩn đoán ĐTĐ của ADA năm 1997 và những báo cáo của WHO về nguy cơ bệnh lý võng mạc ở nhiều mức đường máu khác nhau; năm 1999, WHO đã công bố tiêu chuẩn chẩn đoán mới ĐTĐ dựa vào glucose máu lúc đói và glucose máu 2 giờ sau làm nghiệm pháp dung nạp glucose (NPDNG) (uống 75g đường).

Bảng 1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường và tiền đái tháo đường theo WHO 1999 và ADA 2003

Chẩn đoán	Nồng độ glucose máu tĩnh mạch
Đái tháo đường	Glucose máu lúc đói > 7,0 mmol/l (125 mg/dl) và/hoặc glucose máu 2 giờ sau nghiệm pháp \geq 11,1 mmol/l (200 mg/l)
Suy giảm dung nạp glucose	Glucose máu 2 giờ sau nghiệm pháp > 7,8 và < 11,1 mmol/l (140 - 200 mg/dl)
Rối loạn glucose máu lúc đói	Glucose máu lúc đói: 5,6 - 6,9 mmol/l (100 - 125 mg/dl)

* Nguồn: theo World Health Organization (2006) [57]

Tiền đái tháo đường (prediabetes): Năm 1980, WHO đã mô tả những trường hợp giảm dung nạp glucose (IGT) với tên gọi là TĐTĐ. Năm 1997, Hiệp hội đái tháo đường Hoa Kỳ bổ sung thêm những trường hợp rối loạn glucose đói (IFG) vào nhóm TĐTĐ. Hiện nay đã thống nhất hai rối loạn glucose máu trên đây và những trường hợp có HbA1c từ 5,7 - 6,4% được gọi là tiền đái tháo đường [13],[19],[58].

1.1.4.2. Tiến triển tiền đái tháo đường

Sự diễn tiến từ TĐTĐ sang ĐTĐ týp 2 đã được khảo sát trong một số người với những kết quả khác nhau. Nói chung, những nghiên cứu dịch tễ học cho thấy rằng khoảng 25% người với rối loạn glucose đói hay rối loạn dung nạp glucose diễn tiến sang ĐTĐ týp 2 trong 5 năm, 50% vẫn duy trì TĐTĐ và 25% trở về bình thường. Nhiều nghiên cứu tiến cứu đã gợi ý rằng tốc độ diễn

tiến sang ĐTĐ týp 2 có thể cao hơn, trung bình khoảng 10 - 12% mỗi năm. Điều này có thể do sự chọn lựa người lớn tuổi hơn, béo phì hơn với nhiều yếu tố nguy cơ bị ĐTĐ týp 2 hơn và phối hợp rối loạn glucose đói và rối loạn dung nạp glucose. Tốc độ diễn tiến thay đổi giữa những cá nhân với nhau do những yếu tố gen và những khác nhau của yếu tố môi trường. Những người với sự kết hợp rối loạn glucose đói và rối loạn dung nạp glucose thì phát triển ĐTĐ týp 2 gấp 2 lần cao hơn những người chỉ biểu hiện một rối loạn [1]. Tiền đái tháo đường quan trọng nhất là chẩn đoán và phòng ngừa. Việc phòng ngừa là thay đổi lối sống chiếm vị trí quan trọng. Thay đổi lối sống có thể làm giảm 58% đối tượng TĐTĐ thành ĐTĐ [59],[60],[61],[62],[63].

Để dự báo nguy cơ ĐTĐ, trên thế giới hiện nay có dùng nhiều thang điểm như FINDRISC, DESIR, JPNDRISC, ARIC, Cambrige, Framinham Offring... Riêng thang điểm FINDRISC đánh giá các nguy cơ tiến triển bệnh ĐTĐ týp 2 dựa vào 8 tiêu chuẩn là tuổi, BMI, vòng bụng, vận động thể lực hàng ngày, chế độ ăn nhiều rau quả, sử dụng thuốc hạ huyết áp, tiền sử có lần phát hiện tăng glucose máu và tiền sử gia đình có người mắc bệnh ĐTĐ. Thang điểm FINDRISC được Hội Đái tháo đường Phần Lan đề xuất năm 2003. Vì vậy có nhiều công trình nghiên cứu trên thế giới về vấn đề này. Thang điểm FINDRISC dùng để dự báo nguy cơ ĐTĐ týp 2 rất tốt. Thang điểm là công cụ đầu tiên dự đoán nguy cơ ĐTĐ trong 10 năm tới. Riêng tại Việt Nam, nghiên cứu tại bệnh viện Trung ương Huế và BVĐH Y Dược Huế năm 2011 có kết quả: VNDRISC 2 có giá trị tầm soát không cao hơn đáng kể so với VNDRISC 1 nên trong thực tế lâm sàng có thể ứng dụng bộ câu hỏi VNDRISC trên cộng đồng [64]. Nghiên cứu ở Trà Vinh năm 2012 có kết quả: Dự báo tỷ lệ ĐTĐ trong 10 năm tới ở người từ 45 tuổi trở lên là 13,6%. Chỉ số khối cơ thể, vòng bụng, tiền sử THA là ba yếu tố liên quan trong thang điểm FINDRISC. Huyết áp tâm trương, tỷ lệ mỡ cơ thể, mức mỡ nội tạng là ba yếu tố ngoài thang điểm FINDRISC liên quan đến sự tiến triển từ TĐTĐ thành ĐTĐ trên lâm sàng [65].

1.1.5. Điều trị tiền đái tháo đường

1.1.5.1. Cơ sở khoa học điều trị tiền đái tháo đường

Tỷ lệ bệnh nhân ĐTD gia tăng cùng với sự xuất hiện ngày càng nhiều đối tượng TĐTD nói chung và các yếu tố nguy cơ nói riêng. Đa số các đối tượng trước khi có biểu hiện ĐTD týp 2 trên lâm sàng đều đã trải qua giai đoạn TĐTD trước đó một số năm. Nếu tính chung trong số đối tượng TĐTD kể từ thời điểm chẩn đoán thì sau 5 năm có khoảng 25% trường hợp tiến triển sang ĐTD týp 2, 50% trường hợp vẫn tồn tại tình trạng TĐTD và 25% trường hợp trở về bình thường [1],[66]. Kết quả quan sát của nhiều tác giả nhận thấy tỷ lệ đối tượng TĐTD chuyển sang ĐTD týp 2 dao động trong khoảng 10 - 12 %/ năm. Tính chung có khoảng 25 - 60% trường hợp BN ĐTD týp 2 xuất hiện từ tình trạng TĐTD có trước [1],[20],[66]. Do chưa phải là một bệnh thực thụ cho nên TĐTD nếu được áp dụng các biện pháp can thiệp, điều trị thích hợp có thể thay đổi được tiến triển tự nhiên. Cơ chế bệnh sinh quan trọng của TĐTD là tình trạng kháng insulin tăng dần theo thời gian cùng với những tác động không có lợi của các YTNC đi kèm là những điều kiện thuận lợi cho sự tiến triển sang ĐTD týp 2. Chính vì vậy nếu tác động có hiệu quả làm giảm mức độ kháng insulin và kiểm soát các yếu tố nguy cơ (YTNC) có thể thay đổi được sẽ có tác dụng dự phòng hoặc làm chậm sự xuất hiện của ĐTD týp 2 [67],[68]. Khi phối hợp các biện pháp bao gồm tiết chế ăn uống (TCAU), luyện tập thể lực (LTTL) và sử dụng thuốc nhóm TZD có thể làm giảm được 60% trường hợp TĐTD chuyển sang bệnh ĐTD týp 2 trên lâm sàng [69]. Vì vậy việc điều trị TĐTD là một biện pháp tích cực, có hiệu quả và là cơ sở khoa học để dự phòng hoặc làm chậm sự xuất hiện của ĐTD týp 2 [11],[60].

1.1.5.2. Các biện pháp chủ yếu điều trị tiền đái tháo đường

Các biện pháp điều trị TĐTD chủ yếu nhằm điều chỉnh các YTNC có thể thay đổi được, gián tiếp hoặc trực tiếp cải thiện với xu hướng giảm mức độ kháng insulin ở những đối tượng này. Các biện pháp điều trị TĐTD cần phải được lựa chọn và áp dụng mang tính cá thể và tùy thuộc vào đặc điểm riêng biệt. Một trong những mục tiêu quan trọng nhất của các biện pháp điều trị

TĐTĐ là điều chỉnh cân nặng, các chỉ số nhân trắc cho phù hợp đặc biệt đối với đối tượng dư cân, béo phì. Các biện pháp chủ yếu áp dụng để điều trị TĐTĐ bao gồm TCAU, LTTL được gọi chung là thay đổi hành vi lối sống (TĐHVLS), sử dụng thuốc và can thiệp ngoại khoa.

** Điều trị bằng tiết chế ăn uống (Diet therapy)*

Mục tiêu cơ bản của biện pháp điều trị TCAU chủ yếu nhằm giảm cân nặng dư thừa bằng hạn chế các thành phần dinh dưỡng có chứa nhiều glucid, lipid, protid, gia tăng các loại thức ăn chứa nhiều chất xơ, vitamin và khoáng chất. Số lượng và thành phần các loại dinh dưỡng phải dựa trên tổng số năng lượng toàn bộ thích hợp với từng đối tượng. Nếu người lớn bình thường với công việc lao động không gắng sức cần thiết 22 - 25 kcal/kg thể trọng trong 01 ngày song đối với người TĐTĐ nhất là khi có dư cân, béo cần giảm 500 đến 1000 kcal/ngày so với nhu cầu sinh lý [70]. Một số đối tượng có tình trạng kháng với chuyển hóa (metabolically resistant) cần phải có chế độ ăn chỉ với khoảng 800 - 1200 kcal/ngày thậm chí có trường hợp chỉ đạt 50% nhu cầu năng lượng cần thiết. Những đối tượng có BMI > 30 kg/m² cần điều chỉnh năng lượng cho phù hợp để có thể giảm được trung bình 0,5 - 1,0 kg/tuần đến khi đạt được cân nặng lí tưởng [71],[72]. Tất cả những đối tượng có BMI > 25 kg/m² đều phải TCAU bằng cách giảm năng lượng đưa vào cơ thể, đặc biệt tránh tình trạng để cân nặng tiếp tục gia tăng. Theo khuyến cáo của Hội ĐTĐ Hoa Kỳ tương tự như Hội ĐTĐ châu Âu thì việc phân bố năng lượng dựa vào các loại thực phẩm đưa vào như sau [71],[73]:

- + Năng lượng tạo ra từ carbohydrat chiếm 60 - 65%.
- + Năng lượng tạo ra từ mỡ động vật, thực vật: 20 - 30% trong đó ưu tiên mỡ có nguồn gốc thực vật. Năng lượng từ mỡ bão hòa chỉ chiếm < 10%.
- + Năng lượng tạo ra từ đạm (protid) chiếm khoảng 10%, tương ứng với khoảng 0,8 g/kg/ngày [74].

Theo đồng thuận của các nhà nội tiết lâm sàng Hoa Kỳ thì có thể lựa chọn chế độ cung cấp năng lượng khác nhau tùy theo đối tượng và mục đích điều chỉnh cân nặng.

Năng lượng thu nhận từ carbohydrat bao gồm tinh bột và đường. Tinh bột thường dùng như gạo, ngũ cốc, bánh mì, khoai tây. Loại đường được sử dụng rộng rãi gồm đường hoa quả fructose hơn là sucrose được sản xuất từ mía, củ cải đường. Có thể sử dụng một số loại chất gây ngọt có năng lượng thấp như saccharin, aspartam, sucrolose [75]. Các thành phần dinh dưỡng chứa acid béo chủ yếu từ mỡ động vật, thực vật. Cần hạn chế đưa vào cơ thể mỡ động vật có chứa acid bão hòa, tăng cường acid béo không no một hoặc nhiều nối đôi có trong dầu oliu, lạc, hạt hướng dương, dầu đậu nành. Cũng cần hạn chế acid béo thể trans có trong thịt, sữa, bơ thực vật hình thành khi chiên, rán thực phẩm [76].

Bên cạnh việc đảm bảo tỷ lệ năng lượng và thành phần các chất dinh dưỡng thích hợp từ 3 loại chủ yếu là carbohydrat, acid béo và protein cần phải quan tâm bổ sung chất xơ, vi chất, vitamin, muối là các thành phần cũng rất quan trọng trong tiết chế ăn uống. Chất xơ và vi chất có trong rau xanh, hoa quả. Số lượng chất xơ đưa vào cần đạt $> 8,0\text{g} / 1000\text{kcal}$ hoặc $> 20,0\text{ g/ngày}$ cho 1 người lớn. Muối ăn nên hạn chế $< 2,0\text{ g/ngày}$. Nên hạn chế đồ uống có cồn, không nên sử dụng quá 30g rượu/ngày, tương ứng 2 - 3 cốc rượu vang. Nếu sử dụng 5 - 15g rượu/ngày sẽ có tác dụng giảm nguy cơ bệnh động mạch vành, tăng nhạy cảm insulin, tăng nồng độ HDL-C [40],[71].

Trong một nghiên cứu đa trung tâm kéo dài 6 năm ở 577 người có RLDNG được áp dụng các biện pháp can thiệp, chia ngẫu nhiên 4 nhóm với: TCAU đơn thuần, LTTL đơn thuần, phối hợp 2 phương pháp trên và nhóm chứng không can thiệp. Chế độ ăn được áp dụng là nhiều carbohydrat và giảm chất béo. Các đối tượng đều có BMI $> 25\text{ kg/m}^2$ trước can thiệp. Đánh giá kết quả dựa vào chỉ số giảm nguy cơ liên quan - RRR (relative risk reduction) và giảm nguy cơ tuyệt đối - ARR (absolute risk reduction). Sau 6 năm theo dõi nhận thấy ở nhóm đối tượng chỉ áp dụng TCAU đơn thuần nguy cơ tiến triển thành ĐTD tít 2 giảm được 36%; tương đương so với nhóm chỉ áp dụng LTTL đơn thuần (39%) song thấp hơn so với nhóm kết hợp TCAU và LTTL (47%) trong khi ở nhóm chứng nguy cơ giảm chỉ đạt được 15,7%. Tần suất xuất hiện ĐTD tít 2 ở 3 nhóm can thiệp dao động trong khoảng 41 - 46% so

với 68% ở nhóm chứng. Qua đó nhận thấy biện pháp TCAU là rất quan trọng, cần thiết, có hiệu quả trong dự phòng hoặc làm chậm xuất hiện ĐTD tít 2 ở những đối tượng TĐTD [60],[77].

** Điều trị bằng luyện tập thể lực (Physical activity)*

Luyện tập thể lực thường xuyên là một biện pháp hữu hiệu được áp dụng cho đối tượng có các YTNC tim mạch, chuyển hóa nói chung và TĐTD nói riêng. Luyện tập thể lực thích hợp thường xuyên giúp giảm cân nặng dư thừa, tăng tiêu thụ năng lượng, hạn chế sự gia tăng glucose máu, tăng nhạy cảm của insulin. Hiệu quả của LTTL sẽ cao hơn khi phối hợp đồng thời với TCAU [14],[78]. Nhờ LTTL mà quá trình sử dụng glucose được gia tăng chủ yếu làm tăng sử dụng glucose ở cơ nhờ vào các cơ chế: Tăng tổng hợp protein vận chuyển glucose, tăng tổng hợp glycogen và hexokinase, tăng lượng glucose đến cơ do tăng mật độ mao mạch tại mô cơ, thay đổi khối lượng mỡ và phân bố tại mô mỡ, giảm giải phóng và tăng thanh thải acid béo tự do. Sự phối hợp của các tác dụng trên dẫn đến giảm nồng độ glucose trong cơ thể [79],[80].

Do gia tăng vận động của cơ khi LTTL có tác dụng tăng nhạy cảm của insulin. Khi LTTL do sự tương tác giữa các yếu tố tuần hoàn và hệ thần kinh tự chủ sẽ có tác dụng thúc đẩy quá trình sử dụng glucose đáp ứng với insulin. Nhờ LTTL và TCAU sẽ có tác dụng giảm cân nặng, giảm khối lượng và sau đó là giảm kháng insulin, tăng nhạy cảm tiếp nhận insulin của các thụ cảm thể tại cơ [80],[81]. Dư cân, béo luôn đi kèm với kháng insulin, giảm nhạy cảm insulin. Vì vậy khi cân nặng giảm nhờ tăng cường vận động, chuyển hóa cơ sẽ có tác dụng tăng nhạy cảm insulin, bằng cách đó sẽ gián tiếp làm giảm kháng insulin và giảm nguy cơ xuất hiện ĐTD tít 2 [2],[68]. Cũng nhờ tập luyện mà giảm cân nặng dư thừa sẽ kéo theo tác dụng điều chỉnh lipid máu, theo đó LTTL có tác dụng giảm triglycerid, đôi khi cả LDL-C, tăng HDL-C. Đặc biệt LTTL làm giảm khối lượng mỡ nội tạng rất có lợi cho giảm nguy cơ vữa xơ động mạch [82]. Luyện tập thể lực còn góp phần điều hòa huyết áp, tăng tác dụng các thuốc chống THA [82].

Luyện tập thể lực để đạt yêu cầu như một biện pháp điều trị dự phòng TĐTĐ cần đáp ứng một số đòi hỏi. Thời gian luyện tập được khuyến cáo ít nhất 30 phút/ngày với mức độ trung bình. Luyện tập một hoặc nhiều lần trong ngày. Nên luyện tập tất cả các ngày hoặc ít nhất 5 ngày/tuần. Nếu lựa chọn các biện pháp luyện tập nhẹ hoặc vừa thì nên thực hiện tất cả các ngày trong tuần, còn nếu biện pháp luyện tập với cường độ cao thì số lần hoặc thời gian luyện tập mỗi lần cần được giảm đi, chỉ nên thực hiện 2 - 3 lần/tuần. Những ngày còn lại thì áp dụng biện pháp luyện tập nhẹ, vừa để đảm bảo tính liên tục [83]. Cường độ và thời gian luyện tập cần được điều chỉnh cho phù hợp có thể dựa vào đáp ứng hoạt động của tim. Cường độ luyện tập thích hợp khi tần số tim đạt trong khoảng 50 - 70% của tần số tim tối đa. Tần số tim tối đa được ước lượng bằng công thức: $220 - \text{tuổi (năm)}$. Ví dụ một người 60 tuổi thì trong luyện tập cần duy trì cường độ và thời gian để tần số tim dao động trong khoảng 80 - 112 chu kỳ/phút là thích hợp [29],[84].

Hình thức được áp dụng trong LTTL chia thành 3 nhóm theo mức độ tiêu hao năng lượng và cường độ. Luyện tập thể lực thường xuyên hoặc mức độ nhẹ bao gồm: Đi bộ, cầu lông, bóng bàn, làm vườn. Nếu thực hiện thời gian luyện tập mức độ nhẹ tương ứng 150 phút/tuần sẽ tiêu thụ 700 - 1000 kcal/tuần. Nếu mỗi ngày luyện tập tối thiểu 30 phút thì trong 1 tuần tối thiểu đã đạt 150 phút. Hình thức luyện tập có cường độ trung bình bao gồm đạp xe, khiêu vũ, thể dục nhịp điệu, bóng chuyền. Các hình thức LTTL mức độ nặng với cường độ cao như chạy, bơi, đạp xe lên dốc, bóng đá. Hình thức rèn luyện thể lực đối kháng như vật, đấm bốc, tập tạ, đạp xe có đồng hồ đo tốc độ, chèo thuyền. Các hoạt động thể lực trong thời gian ngắn cũng có hiệu quả tương ứng như hoạt động thể lực kéo dài nếu tổng lượng calo tiêu tốn của 2 hình thức tương đương nhau. Nếu lựa chọn biện pháp LTTL mức độ nặng, cường độ cao hoặc đối kháng thì chỉ cần thực hiện 2 - 3 lần/tuần [34],[85]. Đối với người cao tuổi, già thì hình thức LTTL phù hợp là hoạt động chân tay tại gia đình hoặc luyện tập mức độ nhẹ, vừa tùy theo khả năng, điều kiện và sức

khỏe. Luyện tập thể lực kết hợp TCAU hợp lý đã cho kết quả giảm đáng kể nguy cơ tiến triển thành ĐTĐ týp 2. Trong nghiên cứu Da quing ở đối tượng RLDNG chia 4 nhóm theo dõi sau 6 năm nhận thấy nếu chỉ áp dụng LTTL đơn thuần giảm được 39% nguy cơ tiến triển thành ĐTĐ týp 2, tương ứng so với chỉ áp dụng TCAU đơn thuần (36%) song thấp hơn khi phối hợp 2 biện pháp trên cùng một đối tượng đạt 47% so với nhóm chứng không áp dụng biện pháp can thiệp nào chỉ đạt 15,7%. Rõ ràng LTTL là một biện pháp hữu hiệu được áp dụng rộng rãi trong điều trị và dự phòng nhiều bệnh tim mạch, chuyển hóa trong đó có TĐTĐ [60],[77].

** Điều trị tiền đái tháo đường bằng sử dụng thuốc (Pharmacotherapy)*

Đối tượng TĐTĐ tiềm ẩn nhiều biểu hiện được xem như là các YTNC và cơ chế bệnh sinh cho sự xuất hiện bệnh ĐTĐ týp 2. Kháng insulin là cơ chế bệnh sinh chủ yếu của TĐTĐ và tiếp tục tiến triển đến khi xuất hiện ĐTĐ týp 2 trên lâm sàng. Kết quả nghiên cứu cho thấy kháng insulin xuất hiện và tiến triển trước khi có biểu hiện ĐTĐ týp 2 trên lâm sàng từ 10 - 12 năm, là biểu hiện chủ yếu trong cơ chế bệnh sinh của TĐTĐ. Không những chỉ có biểu hiện kháng insulin mà còn thấy giảm chức năng tiết insulin của tế bào beta xuất hiện và tiến triển tăng dần trong giai đoạn TĐTĐ. Chức năng tiết insulin của tế bào beta giảm < 50% ở giai đoạn TĐTĐ chưa đủ để kết hợp với kháng insulin gây ra bệnh ĐTĐ týp 2 trên lâm sàng [68]. Bên cạnh các biểu hiện được xem như cơ chế bệnh sinh thì ở người TĐTĐ tiềm ẩn một số YTNC cho sự xuất hiện bệnh ĐTĐ týp 2. Trong số các YTNC đóng vai trò quan trọng gây bệnh phải kể đến là dư cân, béo, RLLP máu, THA. Với những biểu hiện chủ yếu ở đối tượng TĐTĐ đã nêu trên cũng đồng thời là mục tiêu và cơ sở khoa học cho việc sử dụng thuốc điều trị TĐTĐ trong đó quan trọng nhất là kiểm soát dư cân, béo phì [3],[14],[86]. Sử dụng thuốc điều trị TĐTĐ được áp dụng cho những đối tượng có YTNC cao bao gồm: Phối hợp tăng glucose máu lúc đói và RLDNG và/hoặc HCCH, TĐTĐ kèm theo bệnh tim mạch, gan nhiễm mỡ không do rượu, có tiền sử ĐTĐ thai kỳ hoặc hội chứng buồng trứng đa nang [2],[14].

Dư cân, béo phì là một trong các biểu hiện, một YTNC quan trọng nhất của TĐTĐ. Điều chỉnh cân nặng, chu vi vòng bụng thích hợp sẽ giảm đáng kể kháng insulin và những rối loạn chuyển hóa khác trong đó có glucose, lipid. Thông thường biện pháp chủ yếu để áp dụng điều chỉnh cân nặng dư thừa là TCAU kết hợp với LTTL. Tuy vậy nếu hiệu quả của các biện pháp không dùng thuốc chưa đáp ứng được yêu cầu, cân nặng giảm ít hoặc không giảm, những đối tượng có BMI > 30 kg/m² cần thiết phải phối hợp thêm với các biện pháp khác trong đó có sử dụng thuốc [2],[60],[68],[85]. Trong số các thuốc được sử dụng để điều trị dư cân, béo có orlistat và sibutramin. Orlistat có nguồn gốc tổng hợp từ lipstatin. Thuốc có tác dụng ức chế lipase của dạ dày và tụy dẫn đến ức chế quá trình thủy phân chất béo trong thức ăn nhất là triglycerid thành acid béo no tự do hấp thu hoàn toàn tại ruột non. Liều lượng trung bình của thuốc 80 - 120 mg/ngày, chia 2 - 3 lần. Thời gian sử dụng kéo dài 6 - 12 tháng. Tác dụng giảm cân nặng của thuốc sau 6 tháng sử dụng có thể đạt 10% trọng lượng cơ thể. Sử dụng 12 tháng có tác dụng giảm cân nặng trong khoảng 3,2 - 10,6kg so với nhóm chứng chỉ TCAU và LTTL là 1,3 - 6,0kg [10],[69],[85]. Sibutramin có tác dụng ức chế norepinephrin và serotonin ở vùng hypothalamus, hậu quả làm giảm nhu cầu ăn và cân nặng.

Trong số các thuốc được sử dụng điều trị TĐTĐ với mục tiêu làm giảm mức độ kháng insulin, giảm nồng độ glucose bao gồm: Metformin, ức chế enzym α glucosidase, ức chế DPP4, thiazolidinedion (TZD), chủ vận GLP. Các thuốc trên tác dụng với cơ chế khác nhau song đều ảnh hưởng có lợi đối với các cơ chế gây bệnh chủ yếu của TĐTĐ [2],[87].

+ Điều trị tiền đái tháo đường bằng metformin

Trong số các loại thuốc được khuyến cáo cho điều trị TĐTĐ thì metformin được sử dụng rộng rãi hơn cả. Metformin với tên hóa học là 1,1 - dimethylbiguanide hydrochloride thuộc nhóm biguanide. Thuốc có tác dụng cải thiện kháng insulin thông qua con đường truyền tin sau thụ cảm của insulin. Metformin hoạt hóa adenosine 5' - monophosphate activated

proteinkinase (AMPK) làm gia tăng chuyển hóa các chất dinh dưỡng, sản sinh năng lượng. Thuốc có tác dụng tăng hoạt tính của AMPK tại gan dẫn đến giảm sự hình thành glucose và lipid trong gan. Tuy có tác dụng ức chế sản xuất glucose tại gan song không gây hạ đường máu khi sử dụng đơn độc [2],[14],[88]. Do tác dụng giảm tổng hợp glucose tại gan dẫn đến giảm nguyên liệu sản xuất glucose ở gan như lactate. Cũng nhờ tác dụng giảm tổng hợp glucose ở gan nên làm tăng nhạy cảm insulin tại gan. Metformin có tác dụng giảm phân hủy glycogen tại gan, tăng kích thích mô cơ bắt giữ glucose bằng cách tăng vận chuyển GLUT - 4 đi đến màng tế bào mô cơ để vận chuyển glucose, tăng hoạt hóa tổng hợp glycogen. Do có tác dụng hạn chế cung cấp năng lượng cho quá trình tân sinh glucose và tái cân bằng chu trình glucose - acid béo (chu trình Randle) nên metformin làm tăng sử dụng glucose tương xứng với các acid béo như là một nguồn cung cấp năng lượng của tế bào [10][89]. Metformin có tác dụng ức chế quá trình oxy hóa acid béo dẫn đến giảm nồng độ triglycerid, LDL-C, tăng HDL-C. Sử dụng metformin sẽ có tác dụng giảm cân nặng và tái phân bố mỡ trong cơ thể. Tác dụng làm giảm cân của thuốc là do tác động lên GLP - 1 bằng cách tăng tổng hợp, bài tiết, giảm thoái hóa dẫn đến xuất hiện tình trạng dạ dày rỗng kéo dài, giảm hấp thu ở dạ dày và ruột dẫn đến giảm cân nặng. Sự gia tăng khối lượng mỡ nội tạng gây tác dụng không có lợi nhiều hơn so với lớp mỡ dưới da. Sử dụng metformin trong 6 tháng có thể làm giảm 4% cân nặng so với ban đầu, giảm tới 15% lượng mỡ nội tạng so với 7% lượng mỡ dưới da. Kết quả là dẫn đến hiện tượng tái phân bố mỡ trong cơ thể cũng là một tác dụng rất quan trọng, cần thiết [14],[88],[89],[90].

Trong những năm gần đây, một số nghiên cứu dự phòng và làm giảm tiến triển của ĐTĐ týp 2 với metformin như IDPP, CANOE, đặc biệt là nghiên cứu DPPOS, metformin đã được chỉ định cho những người TĐTĐ nhất là những người có dư cân, béo phì mặc dù thuốc vẫn có tác dụng giảm glucose máu ở những người có cân nặng bình thường. Sử dụng metformin trong 3 - 6 tháng có thể làm giảm 2 - 4 mmol/l glucose lúc đói và 1 - 2%

HbA1c [90]. Thuốc có thể gây một số tác dụng không mong muốn nhẹ chủ yếu với hệ tiêu hóa như cảm giác chướng bụng, buồn nôn, rối loạn tiêu hóa. Để hạn chế hoặc tránh tác dụng không mong muốn nên uống thuốc trong hoặc ngay sau khi ăn. Tác dụng gây nhiễm toan acid lactic rất hiếm, chỉ gặp khoảng 0,03 trường hợp/1000 bệnh nhân/năm nhất là khi BN có suy thận. Metformin được sử dụng cho người TĐTĐ với liều trung bình 1000 - 2000 mg/ngày [10]. Hiện nay, metformin là thuốc duy nhất được IDF và ADA khuyến cáo điều trị TĐTĐ ở người thừa cân, béo phì [91],[92].

+ *Điều trị tiền đái tháo đường bằng TZD và acarbose*

Sau metformin thì TZD, acarbose là hai thuốc được khuyên dùng để điều trị TĐTĐ với mục tiêu dự phòng xuất hiện ĐTĐ tít 2. Nhóm TZD trong đó có pioglitazon (actor) và rosiglitazon (avandia) có tác dụng làm tăng nhạy cảm của insulin ở các mô ngoại biên chủ yếu là mô mỡ nhờ sự gắn kết với PPAR - γ : Peroxisome proliferator activated receptor γ . PPAR γ là một yếu tố truyền tin có tác dụng thay đổi sự hiện diện của nhiều gen chịu trách nhiệm mã hóa phân tử protein liên quan đến quá trình chuyển hóa glucose và lipid. Cũng có tác giả khuyến cáo có thể sử dụng kết hợp metformin và TZD trong điều trị tiền đái tháo đường [10],[93],[94].

Nhóm thuốc ức chế enzym alphaglucosidase thường gọi là acarbose có tác dụng ức chế enzym alphaglucosidase ở ruột non. Enzym alphaglucosidase có tác dụng thủy phân polysaccharides và disaccharides (đường đôi) thành glucose trên rìa bàn chải nhung mao ruột non, do vậy làm giảm hoặc chậm khả năng hấp thu glucose chế bệnh từ ruột non vào máu. Bởi vậy tác dụng chủ yếu của acarbose là giảm đường máu sau ăn. Nếu sử dụng thuốc kéo dài sẽ dẫn đến giảm nồng độ glucose máu một cách ổn định, lâu dài [95].

+ *Điều trị tiền đái tháo đường bằng một số thuốc khác*

Một số loại thuốc khác như ức chế DPP4, chủ vận GLP - 1 và cả insulin glargin cũng đã được một số tác giả sử dụng với mục tiêu điều trị TĐTĐ để ngăn chặn hoặc làm chậm sự xuất hiện ĐTĐ tít 2 song chưa thấy nêu trong các khuyến cáo chính thức và chưa được sử dụng rộng rãi.

Hai loại thuốc gồm ức chế DPP4 và chủ vận GLP - 1 qua các thử nghiệm lâm sàng kéo dài đã cho hiệu quả và tính an toàn khi sử dụng để điều trị dự phòng đái tháo đường tít 2 [2].

** Điều trị tiên đái tháo đường thông qua điều chỉnh cân nặng bằng can thiệp ngoại khoa (Bariatric surgery)*

Dư cân, béo phì là YTNC hàng đầu cho những rối loạn chuyển hóa diễn ra ở người TĐTĐ. Ngoài các nguyên nhân liên quan đến ăn uống, luyện tập chưa hợp lý thì còn yếu tố gen có thể dẫn đến dư cân, béo phì mà các biện pháp được áp dụng phổ biến không thể điều chỉnh được. Trong những trường hợp đó có thể phải áp dụng biện pháp can thiệp ngoại khoa. Can thiệp ngoại khoa như là một biện pháp điều trị chỉ áp dụng cho đối tượng béo phì có BMI > 35 kg/m² mà không điều chỉnh được nếu chỉ áp dụng các biện pháp như TCAU, LTTL, sử dụng thuốc. Mục tiêu của điều trị ngoại khoa béo phì là làm giảm khả năng hấp thu các chất ở dạ dày trong đó có glucose, lipid. Biện pháp điều trị ngoại khoa điều chỉnh cân nặng nhằm làm giảm thể tích của dạ dày chứa thức ăn, tuy vẫn có cảm giác no sau ăn nhưng do số lượng thức ăn chứa trong dạ dày hạn chế nên việc chuyển hóa, hấp thu cũng sẽ giảm đáng kể. Bằng cách như vậy sẽ dẫn đến giảm cân nặng dư thừa [29],[69],[96]. Hình thức điều trị ngoại khoa dự phòng TĐTĐ là tạo cầu nối dạ dày với ruột non hoặc tạo vách ngăn dạ dày dẫn đến giảm thể tích khoang chứa thức ăn của dạ dày hoặc giảm khả năng hấp thu một số chất tại dạ dày. Tuy vậy, phương pháp điều trị ngoại khoa để giảm cân còn ít được áp dụng và chỉ thực hiện ở một số nước có đối tượng béo phì với BMI > 40 kg/m². Số lượng không nhiều nhưng hiệu quả điều chỉnh cân nặng dư thừa là rất rõ, giảm đáng kể tỷ lệ ĐTĐ mới xuất hiện ở những đối tượng được áp dụng [10],[69],[85],[96]. Các biện pháp can thiệp dạ dày bao gồm tạo vách đứng, tạo vách đơn giản và phẫu thuật cầu nối dạ dày trong đó phẫu thuật chỉnh hình dạ dày tạo vách đứng được áp dụng rộng rãi và có hiệu quả hơn cả. Tuy vậy dù đối tượng có được áp dụng can thiệp chỉnh hình dạ dày vẫn phải tuân thủ TCAU và LTTL mới đảm bảo duy trì kết quả đạt được [85],[96].

1.2. KHÁNG INSULIN Ở NGƯỜI TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

1.2.1. Đặc điểm kháng insulin ở người tiền đái tháo đường

Kháng insulin (KI) là một tình trạng trong đó insulin tạo ra một đáp ứng sinh học kém hơn bình thường. Một trong những tác dụng chính của insulin là giúp chuyển hóa glucose, vì thế bất thường về tác dụng của insulin sẽ đưa đến một số bệnh lý lâm sàng. Khi insulin từ tế bào beta lưu hành trong máu để tác dụng đến tế bào đích, các biến cố xảy ra ở bất cứ vị trí nào cũng sẽ ảnh hưởng tác dụng của hormon về sau [56],[68]. Một định nghĩa khác: “Kháng insulin là tình trạng suy giảm tác dụng sinh học của insulin biểu hiện bằng sự gia tăng nồng độ insulin trong máu” [10]. Tuy nhiên một số tác giả cũng đưa ra một số minh chứng về KI như: Kháng insulin là điều kiện trong đó tế bào của cơ thể trở nên đề kháng với insulin. Đây cũng là tiền đề của ĐTD týp 2. Kháng insulin thường phối hợp một số bệnh lý như gan nhiễm mỡ, xơ vữa động mạch, chứng gai đen, tổn thương da, hội chứng buồng trứng đa nang. Những người có KI, càng gia tăng KI nếu họ bị béo phì hoặc thuộc chủng tộc Latinh, Mỹ gốc Châu Phi, Mỹ bản xứ và Mỹ gốc Châu Á [97].

Các yếu tố cấu thành của KI bao gồm: Rối loạn đường máu, THA, bất thường về lipid máu, di truyền. KI có thể gây ra bệnh tim mạch như XVĐM và gia tăng nguy cơ rối loạn đông máu, béo phì dạng nam được xem như yếu tố khởi phát KI. Phối hợp trong phát triển KI còn có sự tham gia của các yếu tố: Người trên 40 tuổi, lối sống tĩnh tại, tiền sử gia đình ĐTD týp 2, THA, bệnh tim mạch, tiền sử bị rối loạn dung nạp glucose hoặc ĐTD thai kỳ, BMI > 25, vòng bụng nam > 102cm và nữ > 88cm, tăng TG/giảm HDL-C, chứng gai đen, hội chứng buồng trứng đa nang.

Nguyên nhân kháng insulin đã được biết là: KI thứ phát do béo phì, ĐTD týp 2, không hoạt động, stress, nhiễm khuẩn, thai kỳ, liên quan miễn dịch, các loại khác (nhịn ăn, urê máu cao, xơ gan, nhiễm toan)... Kháng insulin tiên phát như do THA, hội chứng buồng trứng đa nang, hội chứng X. Ở bệnh nhân ĐTD týp 2, insulin không có khả năng thực hiện những tác động

của mình như ở người bình thường. Kháng insulin được biết rõ chủ yếu ở hai cơ quan là cơ và gan [98],[99].

+ Kháng insulin ở cơ: Bình thường glucose máu vào tổ chức cơ thì 35% được tổng hợp thành glycogen, 15% được phân hủy thành lactate và 50% được oxy hóa. Trong ĐTD týp 2 cả hai quá trình tổng hợp glycogen và oxy hoá bị rối loạn chỉ còn quá trình phân hủy glucose để thành lactate. Vai trò của các yếu tố di truyền: Giảm di chuyển GLUT - 4 từ bào tương ra màng tế bào để vận chuyển glucose dưới tác dụng của insulin, giảm hoạt động của enzym chịu trách nhiệm tổng hợp glycogen, giảm khả năng phosphoryl hóa.

+ Kháng insulin tại tế bào gan: Gan có thể thu nhận glucose máu ngoại biên qua đường tĩnh mạch cửa, động mạch gan cũng như phóng thích glucose từ sự sinh đường và thoái biến glycogen sản xuất glucose tại gan. Tốc độ phóng thích glucose tại gan gia tăng ở ĐTD nhưng lại bình thường ở người rối loạn dung nạp glucose, có sự tương quan chặt chẽ giữa glucose phóng thích tại gan và glucose máu lúc đói, hay nói khác đi tốc độ sản xuất glucose tại gan trong trạng thái đói liên quan đến gia tăng nồng độ glucose lúc đói ở bệnh nhân ĐTD týp 2. Kháng insulin tại gan góp phần vào tăng quá mức tốc độ sản xuất glucose ở bệnh nhân ĐTD. Sự khiếm khuyết về ức chế phóng thích glucose tại gan ở bệnh nhân ĐTD týp 2 có thể thứ phát sau rối loạn về ức chế FFA đối với insulin. Tác dụng kháng insulin trực tiếp trên phóng thích glucose tại gan cũng ghi nhận trong ĐTD týp 2. Nồng độ glucose lúc đói phản ánh cân bằng giữa phóng thích glucose tại gan và tiêu thụ glucose, tăng luồng glucose đi vào hệ tuần hoàn là yếu tố quyết định tăng glucose máu lúc đói.

+ Kháng insulin ở tổ chức mỡ: Đặc trưng bởi giảm hoặc mất tác dụng của insulin tại tổ chức mỡ làm giảm quá trình phân giải tổ chức, làm gia tăng acid béo tự do (FFA) trong máu ở người béo có đề kháng insulin và ĐTD týp 2. Hiện tượng ức chế insulin của FFA cũng xảy ra ở bệnh nhân không béo có KI. Yếu tố hoại tử u alpha (TNF- α) là cytokine do tế bào mỡ tiết ra. TNF- α là một yếu tố liên kết béo phì với KI ở bệnh nhân ĐTD týp 2. Leptin là cytokine cũng do mô mỡ tiết ra, làm giảm tác dụng của insulin đối với enzym trong tế

bào gan. Enzym này có tác dụng gia tăng quá trình tân tạo đường trong gan. Cytokine này là cầu nối giữa bệnh béo phì với ĐTĐ týp 2.

Tăng nhạy cảm insulin ở mô ngoại biên đóng vai trò quan trọng trong dự phòng bệnh hay điều trị ĐTĐ týp 2. Các biện pháp như: Chế độ dinh dưỡng giảm năng lượng, chế độ tập luyện và thuốc tăng nhạy cảm insulin như: Metformin, glitazone... Nghiên cứu UKPDS cho thấy, tại thời điểm chẩn đoán ĐTĐ týp 2, chức năng tụy nội tiết đã suy giảm 50% và số tế bào beta còn lại sẽ dần chết theo chương trình trong vòng 10 - 12 năm tiếp theo [100],[101].

1.2.2. Các phương pháp đánh giá kháng insulin

Tình trạng KI có thể gặp ở một số trường hợp như béo phì, thai kỳ, bị bệnh cấp tính, THA, rối loạn lipid máu, ĐTĐ týp 2. Tuy nhiên trên thực tế rất khó đo lường tình trạng KI trên người TĐTĐ mặt khác KI lại không hằng định trên cùng một bệnh nhân. Ngoài ra các rối loạn chuyển hoá ở người TĐTĐ cũng có thể góp phần vào sự KI [68]. Có nhiều phương pháp đánh giá tình trạng KI và chức năng tế bào beta:

* Kỹ thuật kẹp glucose hoặc insulin

Phương pháp “Kẹp” được xem như là “*tiêu chuẩn vàng*” để đánh giá chức năng tế bào beta và KI [10],[11],[102]. Kỹ thuật “*kẹp hay cố định glucose*” nghĩa là nồng độ glucose được cố định hay kẹp chặt ở một mức trong khi đánh giá sự tiết insulin hoặc cố định nồng độ insulin trong khi đo hoạt tính của nó. Kỹ thuật “*kẹp glucose*” được thực hiện như sau: Tiêm tĩnh mạch insulin để nâng cao nồng độ insulin lúc đói và sau đó truyền insulin liên tục với liều 0,06 UI/kg/phút để duy trì nồng độ vào khoảng 100 μ U/ml. Bệnh nhân cũng được truyền tĩnh mạch glucose 20% đồng thời để ngăn không cho glucose máu giảm, cố gắng “*kẹp*” glucose máu ở mức 100 mg/dL. Tốc độ truyền glucose được xác định bởi kiểm tra glucose máu mỗi 5 phút và tốc độ truyền glucose trong 30 phút cuối của thử nghiệm sẽ xác định được tình trạng kháng insulin. Kết quả như sau:

Nếu tốc độ truyền > 7,5mg glucose/phút: Bệnh nhân nhạy cảm insulin.

Nếu tốc độ truyền < 4mg glucose/phút: Bệnh nhân KI.

Tuy nhiên kỹ thuật này rất phức tạp và khó thực hiện trên lâm sàng [10],[56],[102].

* *Nồng độ insulin máu lúc đói*

Ở người khỏe mạnh khi nồng độ insulin máu tăng được xem là có KI; tuy nhiên chỉ số này thay đổi tùy theo chủng tộc. Ở phụ nữ da trắng nếu nồng độ insulin lúc đói trên 20 $\mu\text{U/ml}$ và $> 23 \mu\text{U/ml}$ ở phụ nữ Mỹ gốc Mêxicô là có KI. Còn ở bệnh nhân ĐTĐ nồng độ insulin máu lúc đói $> 30 \mu\text{U/ml}$ mới được xem là có KI. Do đó nếu chỉ dựa vào nồng độ insulin máu lúc đói để đánh giá KI sẽ không được chính xác [10],[102].

* *Chỉ số Glucose/Insulin máu lúc đói (Fasting G/I ratio)*

Chỉ số G/I được mô tả lần đầu tiên vào năm 1998 và được xem là phương pháp đánh giá chính xác tình trạng KI ở phụ nữ có hội chứng buồng trứng đa nang. Chỉ số này rất đơn giản, dễ tính toán, có độ nhạy là 95%, độ chuyên là 84% với giá trị tiên đoán dương tính là 87% và giá trị tiên đoán âm tính là 94%. G/I càng thấp chứng tỏ kháng insulin càng cao, khi $G/I < 4,5$ là có kháng insulin [99].

* *Chỉ số QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index)[102],[103]*

$$QUICKI = 1/[\log(I_0) + \log(G_0)]$$

- I_0 là nồng độ insulin máu lúc đói, đơn vị đo là $\mu\text{U/ml}$.
- G_0 là nồng độ glucose máu lúc đói, đơn vị đo là mg/dL .

Ở người bình thường chỉ số QUICKI có tính chất tham khảo dựa trên một số nghiên cứu như ở Nhật: $0,389 \pm 0,054$; ở Newzeland: $0,42 \pm 0,01$; ở Hoa Kỳ: $0,382 \pm 0,007$ và ở Turkey: $0,339 \pm 0,004$. Theo WHO qui định có KI khi chỉ số QUICKI nhỏ hơn tứ phân vị dưới của nhóm chứng. Trong một số nghiên cứu các tác giả đã lấy *chỉ số QUICKI* $\leq 0,33$ là có KI [103].

* *Mô hình HOMA (Homeostasis Model Assessment)*

Năm 1976, Turner R. và Holman R. đã đưa ra khái niệm về nồng độ insulin và mức glucose máu lúc đói thông qua vòng phản hồi gan - tế bào beta. Các công trình nghiên cứu đã chứng minh chỉ số HOMA-IR và QUICKI có liên hệ chặt chẽ với kỹ thuật “kẹp insulin” và được sử dụng thay thế kỹ

thuật “kẹp insulin” để đánh giá tình trạng KI ở các đối tượng có hội chứng chuyển hoá, rối loạn glucose máu đói và/hoặc rối loạn dung nạp glucose, ĐTĐ mới được chẩn đoán, hoặc ĐTĐ có glucose máu đói tăng cao tương đối [104]. Cách tính chỉ số này đơn giản dễ thực hiện, do đó hầu hết các nhà nghiên cứu đều sử dụng mô hình HOMA để đánh giá tình trạng KI và tình trạng chức năng tế bào beta. Ở người bình thường chỉ số HOMA có tính chất tham khảo dựa trên một số nghiên cứu như ở Newzeland là $1,04 \pm 0,18$ và ở Turkey là $3,42 \pm 3,14$, tuy nhiên ở một số nghiên cứu các tác giả lấy trị số $HOMA-IR > 2,5$ là có KI. Một nghiên cứu khác được thực hiện ở Braxin với cỡ mẫu là 1203 người, tuổi từ 18 - 78 cho giá trị cut - off của HOMA-IR xác định KI ở bách phân độ thứ 90 cho:

Nhóm người khỏe mạnh như sau: $HOMA1-IR > 2,7$ và $HOMA2-IR > 1,8$.

Nhóm người có hội chứng chuyển hóa: $HOMA1-IR > 2,3$ (độ nhạy 76,8%, độ chuyên 66,7%) và $HOMA2-IR > 1,4$ (độ nhạy 79,2%, độ chuyên 61,2%). Năm 1998, Tổ chức y tế thế giới đã đề nghị tiêu chuẩn chẩn đoán KI khi chỉ số HOMA lớn hơn tứ phân vị trên của nhóm chứng [97].

+ *Mô hình HOMA1 (Homeostasis Model Assessment 1)*

Năm 1985, Matthews D. và cộng sự đã đưa ra một mô hình cấu trúc hoàn chỉnh hơn và được mở rộng gọi là HOMA1. $HOMA1-\%B$ là phương pháp đánh giá chức năng tế bào beta và $HOMA1-IR$ được dùng để đánh giá tình trạng KI dựa trên nồng độ insulin máu và mức glucose máu lúc đói có thể thực hiện trên quần thể khỏe mạnh, rối loạn glucose máu đói, rối loạn dung nạp glucose, ĐTĐ và đã có hơn 150 nghiên cứu dịch tễ học đã được công bố [104],[105]. Dựa trên các thực nghiệm đánh giá chính xác tình trạng KI và chức năng tế bào beta, các nhà nghiên cứu đã đưa ra các công thức sau:

Tính chỉ số kháng insulin (*Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance = HOMA-IR*) [104],[105]:

$$HOMA1-IR = [I_0 (\mu U/ml) \times G_0 (mmol/L)] / 22,5$$

- I_0 : Nồng độ insulin máu lúc đói, đơn vị đo là $\mu U/ml$.
- G_0 : Nồng độ glucose máu lúc đói, đơn vị đo là $mmol/L$.

HOMA1-IR bình thường: $0,8 \pm 0,08$ (0,56 - 1,04).

Tính chỉ số chức năng tế bào beta (*Beta cell function Homeostasis Model Assessment*) theo công thức Matthew D [104],[105]:

$$\text{HOMA1-\%B} = [20 \times I_o (\mu\text{U/mL})] / [G_o (\text{mmol/L}) - 3,5]$$

Chỉ số HOMA1-%B bình thường là $257,4 \pm 9,6$.

Để đánh giá giảm chức năng tế bào beta đa số các tác giả chọn điểm cắt giới hạn $< \bar{x} - 1SD$. Tuy nhiên công thức HOMA1 còn tồn tại 2 hạn chế: Đánh giá chức năng tế bào beta và KI sẽ không chính xác ở những đối tượng có glucose máu tăng cao $> 10 \text{ mmol/L}$, mặt khác mô hình HOMA1 chưa loại trừ các yếu tố như sự sử dụng glucose ở não, sự mất glucose qua thận, sự có mặt của proinsulin trong máu tuần hoàn cũng như sự khác biệt về độ nhạy insulin ở mô ngoại vi và ở gan [97].

+ Mô hình HOMA2 (*Homeostasis Model Assessment 2*)

HOMA2 là mô hình xuất phát từ thực nghiệm, được máy tính mô phỏng tính toán dựa trên không gian ba chiều. Mô hình này có tính toán đến tất cả các yếu tố như mất glucose qua thận, sự sử dụng glucose ở não, sự khác biệt về KI ở gan và các mô và giảm kích thích thu nạp glucose ở mô ngoại vi nên có thể áp dụng cho các đối tượng có mức glucose máu cao lên đến 25 mmol/L . Ngoài ra mô hình HOMA2 còn cho phép chúng ta có thể sử dụng nồng độ insulin toàn phần (đo bằng phương pháp miễn dịch phóng xạ) hoặc insulin chuyên biệt hoặc C-peptid để tính toán. Việc đưa vào sử dụng nồng độ “insulin chuyên biệt” hoặc C-peptid ở mô hình HOMA2 sẽ tránh được 3 - 5% sai số do các xét nghiệm định lượng nồng độ insulin thông thường có phản ứng chéo với proinsulin, trong khi C-peptid thì không thể sử dụng để tính toán trong mô hình HOMA1, do đó các nghiên cứu báo cáo trước đây chỉ sử dụng nồng độ insulin máu lúc đói [10].

Mô hình HOMA2 hay phần mềm HOMA2 có sẵn trên trang web của trường Đại học Oxford (<http://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/index.php>) và nhiều trang khác [104]. Mô hình HOMA2 được sử dụng để đánh giá độ nhạy insulin và chức năng tế bào beta từ các cặp glucose - insulin, đo bằng phương pháp miễn dịch phóng xạ, insulin chuyên biệt hoặc cặp glucose - C-peptid trong khoảng $1 - 2,200 \text{ pmol/L}$ và $3 - 25 \text{ mmol/L}$ đối với glucose. Phương

pháp tính độ nhạy insulin theo công thức HOMA2-%S bằng máy tính là phương trình thuận nghịch đơn giản của HOMA2-IR [104]. Tuy nhiên, nếu chỉ sử dụng một mẫu xét nghiệm duy nhất để tính toán có thể cho sai số 10,3% đối với HOMA-%S và 7,7% đối với HOMA-%B so với 5,8% và 4,4%. Do đó để tránh sai số khi tính toán nên sử dụng số trung bình của 3 mẫu lấy cách nhau mỗi 5 phút. Ngoài ra một cách để khắc phục sai số nữa khi tính toán đó là sử dụng cả 2 chỉ số vừa nồng độ insulin lúc đói và C-peptid để đánh giá chức năng tế bào beta và độ nhạy insulin [104]. Nếu đo được C-peptid và insulin, thì nên sử dụng C-peptid để tính chức năng tế bào beta vì C-peptid là dấu chỉ điểm của sự tiết insulin nội sinh và sử dụng insulin để tính độ nhạy insulin vì độ nhạy insulin thu được chính là sự sử dụng glucose thông qua hàm số nồng độ insulin. Tuy nhiên, nếu sử dụng C-peptid thì sẽ làm tăng giá thành nghiên cứu, các mẫu xét nghiệm khó bảo quản, nhiều trung tâm xét nghiệm vẫn chưa định lượng được nồng độ C-peptid [104].

Mô hình HOMA2 có các ưu điểm: Đã được chuẩn hoá theo các kỹ thuật xét nghiệm mới như xét nghiệm định lượng insulin bằng miễn dịch phóng xạ, sử dụng insulin đặc hiệu, proinsulin hoặc C-peptid, mô hình HOMA2 đã tính đến sự sử dụng glucose ở não, sự mất glucose qua thận, sự khác biệt KI ở gan và mô ngoại vi và cho phép áp dụng ở những đối tượng có nồng độ glucose máu tăng cao ở mức > 10 mmol/L [104].

Ngoài ra mô hình HOMA2 giúp các nhà nghiên cứu truy cập dễ dàng, đánh giá chính xác nhanh chóng chức năng tế bào beta (%B), độ nhạy insulin (%S) và KI. Mô hình HOMA2 có thể sử dụng trên các nghiên cứu với số lượng rất lớn, thực tế mô hình đã được sử dụng và kiểm chứng ở hơn 500 nghiên cứu khác nhau, phần mềm dễ cài đặt, dễ sử dụng có thể chạy trên rất nhiều cấu hình máy tính và được áp dụng rộng rãi.

Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng mô hình HOMA2 vì tính dễ tính toán chức năng tế bào beta, độ nhạy insulin và KI vì cách tính toán này đơn giản dễ thực hiện và được xem là tương đương với tiêu chuẩn vàng “kỹ thuật kẹp glucose hay cố định glucose”.

1.3. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

1.3.1. Nghiên cứu nước ngoài

** Nghiên cứu về kháng insulin ở người TĐTĐ*

Nhiều nghiên cứu về tỷ lệ KI ở người TĐTĐ đã được công bố. Năm 2015, Van der Aa MP và cộng sự đã nghiên cứu và công bố tỷ lệ trẻ em không mắc ĐTĐ có KI từ 3,1 đến 44% trong 18 nghiên cứu đa quốc gia. Trẻ em béo phì, thừa cân có tỷ lệ KI cao hơn nhóm trẻ em có cân nặng bình thường. Trẻ em gái có tỷ lệ KI cao hơn nhóm trẻ em nam [106].

Ariel D và Reaven G (2014) đã nghiên cứu tỷ lệ KI ở 127 người TĐTĐ so sánh với 315 người có glucose máu bình thường. Nhóm nghiên cứu có tuổi trung bình là 54 tuổi, 55% là nam, BMI trung bình là 28,6. Kết quả cho thấy nồng độ glucose máu tại giờ thứ 2 nhóm TĐTĐ là $7,6 \pm 1,7$ mmol/l cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng là $5,3 \pm 1,2$ mmol/l, $p < 0,001$. Nồng độ insulin sau 2 giờ nhóm TĐTĐ là $704,8 \pm 552,7$ pmol/l cao hơn nhóm chứng là $363,1 \pm 308,6$ pmol/l, $p < 0,001$. Đặc biệt HOMA-IR nhóm TĐTĐ là $4,1 \pm 2,5$ cao hơn so nhóm chứng là $2,2 \pm 1,2$, $p < 0,001$. Tỷ lệ đối tượng có KI là 72% [107].

Liu J và cộng sự (2014), nghiên cứu vai trò của KI và chức năng tế bào beta ở 517 người TĐTĐ so sánh với 1143 BN ĐTĐ tít 2 và 2906 người bình thường. Nhóm người TĐTĐ có tuổi trung bình là 70,7 tuổi, nam chiếm 51,6%, BMI trung bình là 23,5. Kết quả cho thấy: Nồng độ glucose sau 2 giờ là $9,0 \pm 1,1$ mmol/l, HOMA-IR trung bình là 1,3 [108].

** Nghiên cứu về điều trị người tiền đái tháo đường*

Sử dụng các biện pháp can thiệp lối sống và kiểm soát các yếu tố nguy cơ ở người TĐTĐ đã có nhiều công trình nghiên cứu công bố:

Một nghiên cứu của Mỹ công bố năm 2002 thực hiện ở 2161 đối tượng có RLDNG và glucose máu lúc đói đều $> 5,5$ mmol/l, được chia thành 2 nhóm trong đó nhóm can thiệp bằng thay đổi lối sống và nhóm chứng. Kết quả nhận thấy có 74% trường hợp thuộc nhóm can thiệp thực hiện LTTL đạt ≥ 150 phút/tuần trong 24 tuần đầu và đánh giá sau 5 năm giảm 7kg - tương đương 7% trọng lượng cơ thể lúc ban đầu, giảm 58% nguy cơ tương đối xuất

hiện ĐTĐ tít 2 so với nhóm chứng. Các tác giả kết luận: TCAU và LTTL là biện pháp rất quan trọng, hiệu quả để giảm cân nặng. Nếu cân nặng không giảm được thì nguy cơ xuất hiện ĐTĐ tít 2 cũng sẽ không thay đổi [109].

Kết quả của chương trình phòng chống bệnh ĐTĐ tít 2 của các tác giả Ấn Độ công bố năm 2006 thực hiện ở 531 đối tượng RLDNG chia ngẫu nhiên thành 4 nhóm: Nhóm thay đổi hành vi lối sống (TĐHVLS), nhóm sử dụng metformin, nhóm kết hợp TĐHVLS với sử dụng metformin 850mg x 2viên/ngày và nhóm chứng. Sau 3 năm theo dõi cho thấy tần suất gộp gây bệnh ĐTĐ tít 2 của nhóm TĐHVLS là 39,3% thấp hơn so với nhóm chứng (55%). Nhóm can thiệp TĐHVLS thì giảm nguy cơ tương đối là 28,5%, giảm nguy cơ tuyệt đối 15,7%. Một đặc điểm là tần suất gộp gây bệnh ĐTĐ tít 2 ở nhóm phối hợp biện pháp đạt 39,5% - tương đương so với kết quả ở nhóm chỉ áp dụng TĐHVLS đơn thuần, tuy vậy giảm nguy cơ tuyệt đối ở nhóm TĐHVLS chỉ đạt 6,4% đối với từng đối tượng được can thiệp [110].

Kết quả thử nghiệm dự phòng ĐTĐ tít 2 của các tác giả Nhật Bản công bố năm 2005 thực hiện ở 458 nam giới với RLDNG trong đó 80% trường hợp là quan chức chính phủ được áp dụng can thiệp lối sống tích cực và nhóm chứng với tỷ lệ 4/1. Các biện pháp can thiệp nhằm mục tiêu giảm BMI xuống < 22 kg/m². Sau 4 năm đánh giá nhận thấy tần suất gộp gây bệnh ĐTĐ tít 2 của nhóm can thiệp là 3% so với 9,3% của nhóm chứng [111].

Bên cạnh các biện pháp điều chỉnh hành vi lối sống thì sử dụng thuốc cũng đã được nêu ra và áp dụng có hiệu quả để điều trị người tiền đái tháo đường như là một hướng tiếp cận tích cực dự phòng hoặc làm chậm sự xuất hiện của đái tháo đường tít 2.

Thử nghiệm DREAM (diabetes reduction assessment with ramipril and rosiglitazon medication trial), thực hiện ở 5269 đối tượng người lớn tăng đường máu lúc đói (IFG) và rối loạn dung nạp tiến hành ở 21 quốc gia. Đối tượng được sử dụng ramipril hoặc rosiglitazone. Sau 3 năm theo dõi nhóm sử dụng ramipril giảm tần suất xuất hiện đái tháo đường tít 2 đạt 9% nhưng

không có ý nghĩa còn nhóm sử dụng rosiglitazone thì tỷ lệ đó là 60% có ý nghĩa thống kê [1],[112],[113].

Thử nghiệm Xendos - xenical (orlistat) in the prevention of diabetes in obese subjects ở 3305 đối tượng tuổi 30 - 60 trong số này có 21% trường hợp biểu hiện RLDNG được sử dụng orlistat. Sau 4 năm đánh giá trong số đối tượng RLDNG, orlistat làm giảm tần suất xuất hiện ĐTĐ ở 45% (giảm nguy cơ tương đối - 45%; giảm nguy cơ tuyệt đối 10%). Giảm cân nặng trung bình ở nhóm can thiệp là 6,9kg so với nhóm chứng 4,1kg. Sau 4 năm số người bỏ nghiên cứu ở nhóm can thiệp là 52% và ở nhóm chứng là 34% [114].

Hiệu quả dự phòng ĐTĐ tít 2 của pioglitazone cũng được thể hiện rõ trong kết quả nghiên cứu ACT NOW khi De Fronzo RA và cs năm 2011 nhận thấy sử dụng pioglitazone cho 602 người RLDNG liều 45 mg/ngày có so sánh với nhóm chứng. Sau 2,4 năm có 15 trường hợp (5%) trong số 303 được theo dõi sử dụng pioglitazone xuất hiện đái tháo đường tít 2 so với 50 trong 299 đối tượng thuộc nhóm chứng (16,7%). Tần suất xuất hiện đái tháo đường tít 2 thuộc nhóm can thiệp là 2,1 %/năm so với 7,6 %/năm của nhóm chứng. Trong thời gian nghiên cứu số trường hợp tuân thủ là 80% chung cho cả hai nhóm trong đó 81% ở nhóm can thiệp. Đặc biệt dựa vào chỉ số đánh giá Matsuda nhận thấy độ nhạy insulin ở đối tượng dùng pioglitazone tăng lên có ý nghĩa so với nhóm chứng (từ $4,31 \pm 0,24$ tăng lên $7,65 \pm 0,34$ so với $4,31 \pm 0,30$ và $5,23 \pm 0,31$ của nhóm chứng $p < 0,001$), chỉ số Matsuda phản ánh chức năng tiết insulin cũng được cải thiện (từ $3,43 \pm 0,12$ lên $5,44 \pm 0,31$ thuộc nhóm can thiệp và $3,81 \pm 0,30$ lên $4,20 \pm 0,20$ thuộc nhóm chứng, có ý nghĩa thống kê, ($p < 0,005$) [115].

Nghiên cứu TRIPOD (troglitazone in the prevention of diabestes) sử dụng troglitazone liều 200 - 400 mg/ngày ở 42 phụ nữ tiền sử ĐTĐ thai kỳ có nguy cơ cao ĐTĐ tít 2. Sau 3 tháng nhận thấy thuốc có tác dụng tăng độ nhạy insulin trung bình $88 \pm 22\%$; giảm nồng độ insulin nội sinh trung bình $18 \pm 12\%$. Tác giả kết luận: Troglitazone có tác dụng cải thiện độ nhạy cảm insulin ở phụ nữ ĐTĐ thai kỳ.

Nghiên cứu STOP - NIDDM - (The study to prevent noninsulin dependent diabetes), tiến hành ở 1429 đối tượng RLDNG được dùng acarbose 100 mg/ngày so với nhóm chứng. Sau 3,3 năm theo dõi nhận thấy giảm nguy cơ tương đối xuất hiện ĐTĐ tít 2 ở nhóm nghiên cứu là 25% so với nhóm chứng, đặc biệt giảm nguy cơ tương đối gây nhồi máu cơ tim cấp tính đạt đến 91%, THA mới 34% [1],[116].

Rosenstock J và cs đã sử dụng glargin insulin trong thử nghiệm ORIGIN (Outcome reduction with initial glargin intervention), sau 5 năm đạt được giảm tần suất xuất hiện ĐTĐ tít 2 ở 56% trường hợp có nguy cơ cao, điều chỉnh được quá trình chuyển hóa glucose [117].

*** Nghiên cứu về điều trị người tiền đái tháo đường bằng metformin**

Trong nghiên cứu DPP thực hiện bởi các tác giả Hoa Kỳ trong 4 năm, được chia ngẫu nhiên có 2 nhóm sử dụng metformin 850mg x 2viên/ ngày và troglitazone. Kết quả cho thấy sau 6 tháng sử dụng metformin giảm nguy cơ tiến triển từ RLDNG sang ĐTĐ tít 2 là 31% khi đang dùng thuốc và tại thời điểm ngừng sử dụng thuốc là 24,9%. Ở nhóm sử dụng troglitazone trung bình 0,9 năm giảm 75% tần suất xuất hiện ĐTĐ tít 2 và cải thiện đáng kể độ nhạy cảm insulin. Tần suất trung bình xuất hiện đái tháo đường tít 2 hàng năm ở phụ nữ có tiền sử ĐTĐ thai kỳ là 5,4% khi sử dụng troglitazone so với 12,1% ở nhóm chứng [88].

Nghiên cứu can thiệp cho đối tượng RLDNG của các tác giả Trung Quốc thực hiện ở 321 đối tượng chia ngẫu nhiên thành 4 nhóm: Nhóm chứng chỉ có hướng dẫn và giáo dục để đối tượng tự TĐHVLS, 3 nhóm can thiệp gồm TCAU, LTTL có kiểm soát và 2 nhóm sử dụng metformin 500 mg x 2v/ngày, acarbose. Sau 3 năm đánh giá tỷ lệ xuất hiện bệnh ĐTĐ tít 2 lần lượt là 34,9%; 24,6%; 12,4% và 6,0%. Giảm nguy cơ tương đối ở nhóm sử dụng metformin là 76,8% và 87,8% ở nhóm acarbose so với nhóm chứng [109].

Zang C và cộng sự 2015 đã nghiên cứu ảnh hưởng của metformin trong kiểm soát glucose máu, lipid máu ở 985 người tiền đái tháo đường. Nhóm nghiên cứu bao gồm 602 người da trắng, 221 người Mỹ gốc Phi và 162 người

gốc Tây Ban Nha. Đối tượng nghiên cứu được uống metformin 850mg x 2 viên/ngày trong 1 năm. Kết quả cho thấy metformin kiểm soát tốt glucose máu và hạn chế chuyển TĐTĐ thành bệnh nhân ĐTĐ. Metformin cũng có vai trò trong kiểm soát HDL-C ở người da trắng, người Mỹ gốc Phi, tuy nhiên không kiểm soát HDL-C ở người gốc Tây Ban Nha [118].

Moin T và cộng sự năm 2015 đã nghiên cứu tác dụng của metformin trong ngăn cản tiến triển TĐTĐ thành ĐTĐ. Nghiên cứu thực hiện trong 3 năm liên tiếp từ 2010 - 2012 trên 17352 người đang lao động được chẩn đoán TĐTĐ. Chỉ có 3,7% số đối tượng được uống metformin liên tục trong 3 năm liên tiếp. Kết quả cho thấy metformin làm giảm tỷ lệ người TĐTĐ thành ĐTĐ thực thụ, tuy nhiên chưa thấy rõ ràng về kết quả này [119].

Năm 2016 Konopka AR và cộng sự đã khẳng định vai trò của metformin trong kiểm soát glucose máu ở người TĐTĐ. Một số yếu tố làm tăng glucose máu ở người tiền đái tháo đường được metformin kiểm soát như: Giảm tương tác của glucagon với glucose, giảm tăng glucose máu thông qua thụ cảm thể nhận biết của glucagon với glucose. Bên cạnh đó, metformin còn ngăn cản tác dụng của glucagon, làm giảm glucose máu không quá mức do vậy có vai trò trong việc ổn định glucose máu ở người TĐTĐ [120].

1.3.2. Nghiên cứu trong nước

Tiền đái tháo đường đã được một số tác giả trong nước quan tâm trong những năm gần đây, tuy vậy chủ yếu các đề tài khảo sát tần suất và một số YTNC liên quan đến tiền đái tháo đường, còn các nghiên cứu về vấn đề can thiệp, điều trị thì chưa nhiều.

Trần Ngọc Thanh năm 2011 nhận thấy trong số học viên đến thực tập tại Bộ môn Sinh lý học Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh thì tỷ lệ TĐTĐ dựa vào glucose máu lúc đói là 16,1% nếu dựa vào RLDNG thì tỷ lệ đó là 23,4% [9]. Nguyễn Văn Vy Hậu nhận thấy tỷ lệ TĐTĐ dựa vào TGMLĐ, RLDNG và HbA1c theo tiêu chuẩn ADA 2010 lần lượt là 77,1%; 71,8% và 80,9% [121]. Trần Hữu Dàng khảo sát TĐTĐ chưa được chẩn đoán lứa tuổi 30 - 69 tại tỉnh Quảng Trị nhận thấy tỷ lệ rất cao (24,48%)

[6].Đỗ Văn Dũng nghiên cứu những người TĐTĐ tại Khoa Khám bệnh bệnh viện Bạch Mai nhận thấy tỷ lệ kháng insulin ở người TĐTĐ theo HOMA-IR chiếm tỷ lệ 61,4%, nhóm chứng là 24,7% [122]. Nguyễn Thị Thanh Hải và cs nghiên cứu 400 cán bộ tại phòng bảo vệ sức khỏe cán bộ tỉnh Thừa Thiên Huế năm 2013 nhận thấy tỷ lệ mắc bệnh ĐTĐ ở các đối tượng này là 9,5% và tỷ lệ TĐTĐ là 28% [123]. Nguyễn Thị Thắm và cộng sự nghiên cứu 817 đối tượng từ 30 - 69 tuổi tại một phường thuộc Thành phố Hải Phòng nhận thấy tỷ lệ ĐTĐ là 2,51%, tỷ lệ TĐTĐ là 29,53% [124]. Trần Hữu Dàng nghiên cứu đối tượng tuổi ≥ 45 đến khám tại bệnh viện Hương Trà tỉnh Thừa Thiên Huế, nhận thấy tỉ lệ TĐTĐ là 15% [125]. Cao Mỹ Phượng nghiên cứu 2350 đối tượng tại huyện Cầu Ngang ở độ tuổi ≥ 45 tỷ lệ hiện mắc ĐTĐ là 9,5% và tỷ lệ TĐTĐ là 19,3% [126].

Nguyễn Văn Lành năm 2014 nhận thấy tỷ lệ TĐTĐ ở người Khmer tuổi > 45 thuộc tỉnh Hậu Giang là 17,91%. Sau 2 năm chỉ áp dụng các biện pháp truyền thông, tuyên truyền và luyện tập thể lực thì tỷ lệ TĐTĐ giảm từ 22,3% xuống 12,5%, hiệu quả can thiệp đạt 38,4% [26].

Phan Hương Dương năm 2016 nghiên cứu ở những người tuổi từ 30 – 59, BMI ≥ 23 kg/m² mắc TĐTĐ tại thành phố Hải Phòng. Sau 6 tháng can thiệp có bổ sung metformin vào chế độ dinh dưỡng luyện tập thể lực giảm tỷ lệ TĐTĐ tiến triển thành ĐTĐ 4,9% so với 13%. Tăng tỷ lệ glucose máu trở về bình thường 59,8% so với 45% nhóm chứng [127].

1.4. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LIÊN QUAN ĐẾN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG CỦA TỈNH KIÊN GIANG

Kiên Giang là một tỉnh lớn của khu vực đồng bằng sông Cửu Long có đặc điểm địa lý rất phong phú: Đồng bằng, rừng núi và hải đảo cùng tốc độ đô thị hóa ngày càng cao. Kiên Giang được chia thành 1 thành phố, 1 thị xã và 13 huyện. Theo kết quả điều tra ngày 01/04/2009, dân số tỉnh Kiên Giang là 1.683.149 người. Gồm 14 huyện, thị xã và 01 thành phố (thành phố Rạch Giá). Tỉnh có nhiều huyện thuộc vùng sâu vùng xa, biên giới, hải đảo có hơn

15 dân tộc khác nhau, trong đó người Kinh chiếm đa số khoảng 85,5%; Khmer 12,2%; Hoa 2,2% và các dân tộc khác.

Do vị trí địa lý rất đặc biệt nên có nhiều địa bàn vùng sâu, vùng xa, biên giới, hải đảo. Trình độ dân trí ở các vùng này còn thấp nên nhận thức của người dân về các vấn đề sức khỏe chưa toàn diện và sâu sắc. Bên cạnh đó, thói quen ăn uống vùng miền với chế độ ăn thường nhiều muối (cá biển, các loại mắm...), đường, mỡ động vật, nhiều tinh bột (cơm), ít ăn rau, uống rượu bia nhiều... làm cho các yếu tố nguy cơ liên quan đến bệnh tim mạch, đái tháo đường gia tăng cao ở tỉnh. Khảo sát của Phan Hướng Dương và cs năm 2004 trên 2700 người tuổi từ 30 – 64 tại Kiên Giang cho thấy: Tỷ lệ mắc ĐTĐ là 4,7%, rối loạn glucose lúc đói là 4,1% và RLDNG máu là 10,7%. Các yếu tố nguy cơ của bệnh là tuổi, thừa cân và béo phì, tăng huyết áp, tiền sử gia đình bị ĐTĐ và ít hoạt động thể lực cũng gặp với tỷ lệ cao ở tỉnh Kiên Giang [15].

Đái tháo đường và TĐTĐ có xu hướng phát triển nhanh do tuổi thọ trung bình tăng, đặc biệt là tốc độ đô thị hóa, sự thay đổi lối sống theo chiều hướng không có lợi cho sức khỏe. Những người TĐTĐ và ĐTĐ cũng đang trở thành một vấn đề sức khỏe cộng đồng lớn của tỉnh Kiên Giang.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Tổng số đối tượng phục vụ cho đề tài nghiên cứu là 292 bao gồm 2 nhóm:

- Nhóm đối tượng nghiên cứu: 202 đối tượng chẩn đoán TĐTĐ được sàng lọc từ 2574 trường hợp thuộc các địa phương đã lựa chọn. Chẩn đoán TĐTĐ dựa vào tiêu chuẩn của ADA năm 2007 khi có một trong 3 biểu hiện sau [32]:

+ Glucose máu lúc đói 5,6 – 6,9 mmol/l kết hợp với tăng glucose máu giờ thứ 2 của nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống (7,8 – 11,0 mmol/l). Ký hiệu phân nhóm 1 (PN1).

+ Tăng glucose máu lúc đói đơn thuần (5,6 – 6,9 mmol/l) và glucose máu giờ thứ 2 của nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống ở mức bình thường (< 7,8 mmol/l). Ký hiệu phân nhóm 2 (PN2).

+ Tăng glucose máu giờ thứ 2 của nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống (7,8 – 11,0 mmol/l) và glucose máu lúc đói ở mức bình thường (< 5,6 mmol/l). Ký hiệu phân nhóm 3 (PN3).

- Nhóm chứng khỏe mạnh: 90 khỏe mạnh có tuổi, giới tương đồng với nhóm nghiên cứu để xác định các chỉ số kháng insulin so sánh với nhóm nghiên cứu.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng cho các nhóm

Tương ứng với 2 mục tiêu nghiên cứu của đề tài, do vậy các tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng cho mỗi mục tiêu khác nhau.

2.1.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng phục vụ cho mục tiêu 1 là khảo sát và so sánh

- Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng thuộc nhóm nghiên cứu.

+ Chẩn đoán tiền đái tháo đường.

+ Bao gồm cả 2 giới, thuộc các lứa tuổi.

+ Là các trường hợp được sàng lọc trong cộng đồng tại các địa phương đã được lựa chọn.

+ Có thể có hay không có một số bệnh hoặc hội chứng phối hợp tại thời điểm nghiên cứu.

+ Được làm đầy đủ các xét nghiệm phục vụ cho mục tiêu nghiên cứu.

+ Đồng ý tham gia nghiên cứu.

- *Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng thuộc nhóm chứng khỏe mạnh.*

+ Tiền sử khỏe mạnh.

+ Tại thời điểm nghiên cứu không xác định có bệnh cấp và mạn tính.

+ Luôn có glucose máu lúc đói < 5,6 mmol/l và glucose máu giờ thứ 2 của nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống < 7,8 mmol/l.

+ Bao gồm cả 2 giới, thuộc các lứa tuổi.

+ Được làm đầy đủ các xét nghiệm để đánh giá tình trạng kháng insulin.

+ Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Đây là những đối tượng được lựa chọn trong cộng đồng trong quá trình sàng lọc TĐTĐ nhưng có glucose máu lúc đói và giờ thứ 2 của nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống đều ở mức bình thường đồng thời không mắc các bệnh cấp và mạn tính.

2.1.1.2. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu phục vụ cho mục tiêu 2 và đánh giá kết quả can thiệp, điều trị

- Đối tượng được chẩn đoán TĐTĐ đã sử dụng để phân tích số liệu phục vụ cho mục tiêu 1.

- Đối tượng dư cân hoặc béo phì ($BMI \geq 23$) và có ít nhất một trong các yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được tại thời điểm lựa chọn ban đầu trước khi điều trị, bao gồm: Tăng huyết áp, rối loạn lipid máu.

- Các đối tượng đồng ý tham gia nghiên cứu can thiệp sau khi đã lựa chọn và được tư vấn.

- Tất cả đều có đầy đủ thông tin, xét nghiệm phục vụ cho mục tiêu nghiên cứu, phân tích kết quả.

- Tất cả phải có đủ thời gian can thiệp, đánh giá là 12 tháng.

- Chấp hành đầy đủ các yêu cầu của điều trị, can thiệp bao gồm tiết chế ăn uống, luyện tập thể lực, dùng thuốc, theo dõi, báo cáo các thông tin liên quan và tái khám theo quy định.

- Những đối tượng trong quá trình can thiệp khi tái khám có glucose máu lúc đói trở về bình thường hoặc chuyển sang đái tháo đường vẫn được tiếp tục áp dụng các biện pháp can thiệp và dùng thuốc nếu không có các tác dụng phụ xuất hiện.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ đối tượng nghiên cứu

2.1.2.1. Tiêu chuẩn loại trừ đối tượng nghiên cứu phục vụ cho mục tiêu 1

- Đã được chẩn đoán đái tháo đường các tít có hay chưa có điều trị.

- Đang dùng các thuốc có ảnh hưởng đến glucose máu như corticoid, thuốc tránh thai,...

- Đã mắc các bệnh tuyến tụy cũ được xác định như viêm tụy cấp, mạn, nang tụy, sỏi tụy.

- Mắc một số bệnh nội khoa nặng mạn tính đã được xác định như suy thận, xơ gan, suy tim, bệnh tuyến thượng thận.

- Tại thời điểm nghiên cứu đang mắc các bệnh cấp tính như nhiễm trùng, chấn thương, phẫu thuật.

2.1.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ đối tượng nghiên cứu phục vụ cho mục tiêu 2

- Không tuân thủ các yêu cầu đối với can thiệp, điều trị bao gồm thời gian biện pháp.

- Mắc các bệnh cấp tính nặng hoặc mạn tính ảnh hưởng đến tiến triển và chấp hành điều trị.

- Tự ngừng thuốc hoặc ngừng thuốc theo chỉ định do tác dụng không mong muốn của thuốc dùng.

- Những trường hợp chuyển sang ĐTĐ trong quá trình điều trị cần phải bổ sung thêm các thuốc khác.

- Có cơn hạ đường máu do các biện pháp can thiệp.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Sử dụng phương pháp quan sát, mô tả, so sánh nhóm nghiên cứu - chứng cho mục tiêu 1.

- Sử dụng phương pháp can thiệp, theo dõi dọc, so sánh trước và sau điều trị cho mục tiêu 2.

2.2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm: Nghiên cứu sàng lọc lựa chọn đối tượng cho cả 2 mục tiêu thực hiện tại 3 huyện, 1 thành phố gồm huyện Tân Hiệp, Hòn Đất, Kiên Lương và thành phố Rạch Giá thuộc tỉnh Kiên Giang.

- Thời gian: Từ tháng 9/2012 đến 10/2015.

2.2.3. Xác định cỡ mẫu

2.2.3.1. Xác định cỡ mẫu phục vụ cho mục tiêu 1

Trong các nội dung nghiên cứu phục vụ cho mục tiêu 1 có đánh giá kháng insulin. Đây cũng là cơ chế bệnh sinh chủ yếu của ĐTĐ. Chính vì vậy số lượng đối tượng phục vụ cho mục tiêu 1 được xác định theo công thức dựa vào tỷ lệ ĐTĐ có kháng insulin theo Ariel D và Reaven G là 72% [107].

$$n = \frac{Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 \times (1-p)}{p\epsilon^2}$$

Trong đó:

- n là cỡ mẫu cần thiết cho điều tra cắt ngang.

- p là tỷ lệ kháng insulin ở đối tượng ĐTĐ.

- ϵ là sai số ước lượng tương đối, chọn $\epsilon = 9\%$.

- $Z_{(1-\alpha/2)}^2$ là hệ số tin cậy với mức $\alpha = 0,05$ thì $Z_{(1-\alpha/2)}^2 = (1,96)^2$.

Dựa vào các biến số đã lựa chọn sẽ có $n = 185$. Đây là số lượng đối tượng TĐTĐ cần phải đạt. Thực tế số lượng đã thu thập được phục vụ cho mục tiêu 1 là 202 trường hợp.

2.2.3.2. Lựa chọn số lượng đối tượng phục vụ mục tiêu 2

Đối tượng nghiên cứu phục vụ cho mục tiêu 2 là những trường hợp TĐTĐ được lựa chọn theo các tiêu chuẩn đã nêu trên. Do vậy tại thời điểm bắt đầu can thiệp số lượng là 112 trường hợp đủ tiêu chuẩn và đồng ý tham gia nghiên cứu, sau 6 tháng còn 100 và sau 12 tháng còn 55. Tuy vậy nghiên cứu can thiệp thì đối tượng phải đáp ứng đủ các tiêu chuẩn lựa chọn và để xử lý số liệu trước-sau điều trị sử dụng phương pháp so sánh ghép cặp. Chính vì lẽ đó số lượng đối tượng đáp ứng để phân tích số liệu phục vụ cho mục tiêu 2 chỉ còn 55 trường hợp lựa chọn theo mẫu thuận tiện.

2.2.4. Nội dung nghiên cứu

2.2.4.1. Phương pháp sàng lọc lựa chọn đối tượng nghiên cứu phục vụ cho mục tiêu 1

Kiên Giang là tỉnh bao gồm 14 huyện, 1 thị xã và 1 thành phố. Điều tra các đối tượng có nguy cơ cao mắc TĐTĐ thuộc lứa tuổi 35 – 75.

- Lựa chọn địa điểm sàng lọc đối tượng:

+ Chọn ngẫu nhiên bằng cách bốc thăm 3 huyện gồm Tân Hiệp, Hòn Đất, Kiên Lương và thành phố Rạch Giá.

+ Mỗi huyện bốc thăm 1 xã, thành phố Rạch Giá bốc thăm 1 phường, cụ thể được 4 địa điểm như sau:

- | | |
|--------------------------|---------------------|
| 1. Xã Tân Hiệp A | Huyện Tân Hiệp; |
| 2. Xã Mỹ Lâm | Huyện Hòn Đất; |
| 3. Xã Bình Trị | Huyện Kiên Lương; |
| 4. Phường Vĩnh Thanh Vân | Thành phố Rạch Giá. |

- Phương pháp sàng lọc:

+ Các xã, phường đã được lựa chọn, dựa vào danh sách dân số với lứa tuổi đã nêu do y tế cơ sở cung cấp. Trong số các đối tượng được sàng lọc tại thời điểm nghiên cứu phải có mặt ở nơi cư trú và đến cơ sở y tế tất cả là 2574 trường hợp.

- Nhân lực tham gia sàng lọc, lựa chọn đối tượng:

+ Nhóm thực hiện nghiên cứu bao gồm 2 bác sĩ thuộc Bệnh viện Đa khoa tỉnh và 1 bác sĩ được gọi là nghiên cứu viên cùng với 3 - 4 nhân viên y tế (điều dưỡng, nhân viên phục vụ) thuộc trường Cao đẳng Y tế Kiên Giang.

+ 1 bác sĩ và 2 nhân viên xét nghiệm thuộc chương trình Phòng, chống đái tháo đường Quốc gia thuộc Trung tâm Y tế dự phòng tỉnh Kiên Giang.

+ Nhóm nhân viên y tế xã, phường phối hợp và 3 nhân viên phục vụ làm công tác tổ chức, ổn định trật tự.

- Biện pháp tổ chức thực hiện sàng lọc:

+ Theo danh sách của Trạm y tế cơ sở đã cung cấp, các đối tượng sàng lọc đã được gửi giấy mời thông báo từ hôm trước của ngày khám. Sáng hôm sau nhịn ăn sáng đến cơ sở y tế. Mỗi buổi trung bình 120 – 150 đối tượng.

+ Sau khi được thu thập những thông tin cá nhân, sức khỏe nếu đủ tiêu chuẩn sẽ được khám lâm sàng, xét nghiệm sinh hóa máu lúc đói sau đó tất cả các đối tượng đều được thực hiện nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống và lấy máu lại sau giờ thứ 2 của nghiệm pháp.

+ Nhân viên xét nghiệm lấy máu, bảo quản đúng theo quy định và chuyển về khoa xét nghiệm của Bệnh viện Đa khoa Kiên Giang thực hiện. Trả kết quả vào buổi chiều cùng ngày. Đối tượng thuộc thành phố Rạch Giá được xét nghiệm trực tiếp tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh.

+ Các đối tượng nghiên cứu có hồ sơ riêng với các thông tin cần thiết.

+ Sau khi bổ sung kết quả xét nghiệm sẽ lựa chọn được đối tượng TĐTĐ để đưa vào nghiên cứu.

2.2.4.2 Nội dung nghiên cứu phục vụ cho mục tiêu 1

- Khai thác tiền sử sức khỏe bản thân và gia đình, các bệnh đã được chẩn đoán xác định.

- Điều tra một số thói quen ăn uống, sinh hoạt, lao động, luyện tập thể lực như sử dụng rượu, bia, hút thuốc lá, hình thức luyện tập thể lực.

- Khám lâm sàng xác định một số YTNC.

- Đo chiều cao, cân nặng, chu vi vòng bụng:

+ Đo chiều cao: Người được đo bỏ giày, dép, đứng chụm chân, quay lưng vào thước đo theo 1 đường thẳng. Mắt nhìn thẳng ra trước theo phương nằm ngang, 2 tay bỏ xuôi dọc theo thân mình. Kéo thước đo và đọc kết quả. Đơn vị tính: mét (m).

+ Xác định cân nặng: Cân được đặt ở vị trí ổn định và bằng phẳng, chỉnh cân về vị trí chuẩn (số 0) trước khi tiến hành cân. Cân nặng vào buổi sáng khi đối tượng chưa ăn uống (sau khi lấy máu xét nghiệm sinh hóa).

+ Tính chỉ số khối cơ thể (BMI):

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

+ Đo chu vi vòng bụng: Đo bằng thước dây không co giãn, có độ chia tới 1cm. Người được đo đứng thẳng, cân đối, 2 bàn chân song song, cách nhau 8 - 10cm, thở đều, đo vào lúc thở ra nhẹ tránh co cơ, đo vào buổi sáng, lúc đói. Thước đo ngang qua rốn, theo mặt phẳng nằm ngang.

- Đo huyết áp, tần số tim.

- Xét nghiệm máu tĩnh mạch lúc đói, xác định các chỉ số: Ure, creatinin, acid uric, glucose, HbA1C, cholesterol, triglycerid, LDL-C, HDL-C, SGOT, SGPT, GGT, insulin, C-peptid.

- Xét nghiệm nồng độ insulin máu:

+ Lấy máu tĩnh mạch xét nghiệm insulin: Thắt garo không quá 1 phút, lượng máu lấy khoảng 2ml.

+ Phương pháp xét nghiệm theo nguyên lý điện hóa phát quang dùng máy miễn dịch tự động COBAS E411 analyzer của hãng Hitachi sản xuất năm 2009.



Hình 2.1. Máy miễn dịch tự động COBASE e 411 analyzer

Kỹ thuật điện hóa phát quang (ECL: Electrode Chemi Luminescence) sử dụng chất đánh dấu Ruthenium khởi phát từ có khả năng phát hiện chất có nồng độ thấp và cho trong vòng 18 - 20 phút. Các kháng thể (hoặc kháng nguyên) gắn biotin và chất đánh dấu Ruthenium cùng vi hạt phủ streptavidin được ủ trong hỗn hợp phản ứng. Khi đặt 1 điện thế lên điện cực buồng đo, phức hợp ruthenium được kích hoạt và tín hiệu phát quang được hình thành. Tín hiệu được đo và kết quả được xác định qua đường chuẩn xét nghiệm đã được thiết lập.

- Xét nghiệm C-peptid:

+ Lấy máu tĩnh mạch xét nghiệm C-peptid: Thời gian không quá 1 phút, lượng máu lấy khoảng 2ml.

+ Phương pháp xét nghiệm theo nguyên lý điện hóa phát quang dùng máy miễn dịch tự động COBAS E411 analyzer của hãng Hitachi sản xuất năm 2009.

- Xét nghiệm HbA1c:

+ Lấy máu tĩnh mạch xét nghiệm HbA1c: Thời gian không quá 1 phút, lượng máu lấy khoảng 2ml.

+ Phương pháp xét nghiệm theo nguyên lý sắc ký hóa lỏng tại khoa xét nghiệm Bệnh viện Đa khoa tỉnh Kiên Giang. Máu tĩnh mạch khi rút vào ống nghiệm được bảo quản ở nhiệt độ 0 - 4⁰C, xét nghiệm bằng máy DKSH HLC-723 G8 của Nhật năm 2009.

- Thực hiện nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống: Sau khi lấy máu tĩnh mạch lúc đói để xét nghiệm các chỉ số sinh hóa, đối tượng được thực hiện nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống bằng cách uống 75g đường ahydrit pha với 250ml nước sôi để nguội, uống từ từ trong 5 phút. Đối tượng được nghỉ ngơi tại chỗ, không ăn uống và hút thuốc. Xét nghiệm lại glucose máu tĩnh mạch giờ thứ 2.

- Xác định các chỉ số kháng insulin.

Các chỉ số kháng insulin, độ nhạy insulin và chức năng tế bào beta xác định theo mô hình HOMA2 phiên bản 2.2.2 năm 2007 chạy trên nền giao diện excel. Phần mềm HOMA2 được cung cấp qua trang web <http://www.dtu.ox.ac.uk/homa> của Đại học Oxford Vương quốc Anh.

Fasting Values		
Plasma glucose :	5.6	<input checked="" type="radio"/> mmol/l <input type="radio"/> mg/dl
Insulin	11	<input type="radio"/> pmol/l <input checked="" type="radio"/> µU/ml
%B :	96.9	%S : 68.4 = IR : 1.5
<input type="button" value="Calculate"/> <input type="button" value="Copy"/> <input type="button" value="Print"/>		
<input type="button" value="About"/> <input type="button" value="Preferences"/> <input type="button" value="Exit"/>		

Hình 2.2. Phần mềm xác định các chỉ số HOMA2

* Nguồn: theo *The Oxford Center for Diabetes (2016)[104]*

Các chỉ số kháng insulin và chức năng tế bào beta xác định bằng phần mềm HOMA2 dựa vào cặp glucose - insulin và glucose - C-peptid bao gồm các chỉ số:

- HOMA2-IR: Chỉ số kháng insulin.
- HOMA2-%S: Độ nhạy insulin.
- HOMA2-%B: Chức năng tế bào beta.

Chỉ lấy các giá trị glucose, insulin, C-peptid máu theo khuyến cáo khi sử dụng phần mềm HOMA2 để xác định các chỉ số kháng insulin [104]:

- Glucose trong khoảng $3 \text{ mmol/l} \leq \div \leq 25 \text{ mmol/l}$.
- Insulin trong khoảng $20 \text{ pmol/l} \leq \div \leq 400 \text{ pmol/l}$.
- C-peptid trong khoảng $0,2 \text{ nmol/l} \leq \div \leq 3,5 \text{ nmol/l}$.

Giá trị chuyển đổi insulin: $1 \mu\text{l/ml} = 1 \text{ mU/l}$, $1 \text{ pmol/l} = 6,945 \text{ mU/l}$.

Giá trị chuyển đổi C-peptid: $1 \text{ ng/ml} = 3,003 \text{ nmol/l}$. Các kết quả xét nghiệm được chuyển đổi đơn vị trước khi đưa số lượng vào chương trình HOMA2 để tính toán. Glucose được chuyển sang đơn vị là mmol/l, insulin được chuyển sang đơn vị là pmol/l, C-peptid chuyển sang nmol/l.

2.2.4.3. Nội dung nghiên cứu phục vụ mục tiêu 2

Nội dung nghiên cứu phục vụ mục tiêu 2 bao gồm các bước sau.

- Tư vấn chung về điều trị, can thiệp.
- + Tư vấn về sự cần thiết và các biện pháp can thiệp, điều trị cho đối tượng.
- + Nêu các yêu cầu mà đối tượng can thiệp phải thực hiện, tuân thủ.
- + Nêu một số tác dụng không mong muốn của điều trị có thể gặp và cách giải quyết cụ thể.
- + Phổ biến thời gian điều trị, lịch trình tái khám, cách theo dõi, liên lạc với nghiên cứu viên.

Các nội dung tư vấn được nghiên cứu sinh trực tiếp thực hiện. Sau khi đối tượng hiểu và chấp nhận tham gia điều trị can thiệp sẽ được lựa chọn vào nhóm can thiệp.

- Biện pháp can thiệp [13]: Can thiệp tiền đái tháo đường bao gồm tiết chế ăn uống, luyện tập thể lực và sử dụng thuốc.

- *Nội dung tiết chế ăn uống:*

+ Mức năng lượng của đối tượng được đánh giá bằng cách sử dụng phiếu điều tra chế độ ăn quen thuộc trong ngày (phụ lục 1).

+ Tùy thuộc vào tuổi, giới, tính chất công việc, hoạt động thể lực, chỉ số nhân trắc của từng đối tượng mà lựa chọn biện pháp tiết chế ăn uống phù hợp. Mức năng lượng sẽ được điều chỉnh mỗi 2 tháng một lần và giảm từ từ mỗi lần giảm 200 – 250 kcal. Mục tiêu giảm 7 – 15% cân nặng cơ thể trong 1 năm để trở về chỉ số BMI lý tưởng.

+ Để đối tượng nghiên cứu hiểu được cụ thể mức giảm năng lượng chúng tôi sử dụng các hình ảnh minh họa một số loại thực phẩm mà người dân tại các nơi nghiên cứu hay sử dụng tương ứng với các mức năng lượng tính theo đơn vị khối lượng do chúng tôi tự thiết kế (phụ lục 4).

+ Đối với đối tượng có BMI tương ứng khác nhau. Chúng tôi xây dựng bảng quy định về tiết chế ăn uống trong thời gian nghiên cứu có hình ảnh minh họa dễ hiểu, dễ thực hiện (phụ lục 6, 7 và 8).

+ Chủ yếu thực hiện chế độ ăn giảm chất béo, carbohydrat với tỷ lệ năng lượng tương ứng trong khẩu phần ăn: Chất béo chiếm 20 – 30%, carbohydrat chiếm 30 – 40%, đạm chiếm 25 - 30%. Tăng cường sử dụng chất xơ (có nhiều trong rau xanh và hoa quả tươi). Nhất là các đối tượng có chỉ số BMI cao.

+ Giảm tinh bột, đường, hạn chế các chất béo bão hòa (mỡ động vật) và cholesterol (nội tạng động vật và lòng đỏ trứng). Chủ yếu sử dụng các loại mỡ không no có nhiều trong dầu thực vật, mỡ cá...

+ Lượng đạm tương ứng 0,8 - 1,0 g/kg/ngày. Giảm đạm động vật, tăng đạm nguồn gốc thực vật. Tránh hoặc hạn chế sử dụng các loại thực phẩm dầu đậm như phủ tạng động vật.

+ Hạn chế nước uống có cồn. Nếu sử dụng thì chỉ lựa chọn một trong các loại đồ uống với số lượng như sau:

- Bia < 300ml/ ngày.
- Rượu vang < 100ml/ ngày.
- Rượu mạnh < 30ml/ ngày.

+ Lượng muối sử dụng < 2g/ ngày.

- *Nội dung chủ yếu của luyện tập thể lực:*

+ Điều tra bằng phiếu điều tra kết hợp với bảng chi tiết về mức hoạt động theo phân loại nhẹ, bình thường và nặng trong các hoạt động hằng ngày (phụ lục 5).

+ Tất cả các đối tượng đều thực hiện và lựa chọn hình thức luyện tập thể lực thích hợp tùy thuộc vào tuổi, giới, đặc thù công việc, khả năng thích nghi, thể trạng, thói quen và sở thích.

+ Tránh lối sống tĩnh tại, tăng cường vận động trong công việc hàng ngày, luyện tập thể dục thể thao. Các hình thức luyện tập thể lực thường được lựa chọn với cường độ nhẹ hoặc trung bình bao gồm: Đi bộ, cầu lông, đạp xe, làm vườn, cọ rửa sàn nhà, phơi quần áo, chuyển đồ, xách nước. Hình thức luyện tập thể lực với cường độ nặng như: Đào đất, mang vác nặng, đốn cây, đá bóng, tennis, chạy, bơi lội, tập tạ...

+ Thời gian luyện tập > 30 phút/ ngày với ít nhất 5 ngày/ 1 tuần hoặc tất cả các ngày trong tuần.

- *Sử dụng merformin:*

+ Do đối tượng nghiên cứu can thiệp đều là TĐTĐ kèm theo ít nhất một trong các YTNC có thể thay đổi được như dư cân, béo, tăng chu vi vòng bụng, THA, RLLP máu. Do đó đều được lựa chọn một loại thuốc với một liều lượng giống nhau.

+ Thuốc sử dụng là Glucophage 850mg của Công ty dược phẩm Merk. Liều lượng 1700 mg/ ngày [110],[118], chia 2 lần sáng - chiều sau ăn.

+ Thuốc được phát miễn phí, mỗi lần phát đủ số lượng sử dụng trong 2 tháng. Khi đối tượng đến để kiểm tra sơ bộ, nhận thuốc cho đợt tiếp theo phải nộp vỏ thuốc đã uống cho nghiên cứu viên.

- *Các thuốc điều trị bệnh, hội chứng kết hợp:*

+ Bệnh hoặc hội chứng chủ yếu được sử dụng thuốc thường xuyên gồm THA, RLLP máu, tăng acid uric máu có hay không kèm bệnh Gout mạn tính.

+ Một số bệnh cấp tính điều trị đợt ngắn như viêm họng, viêm phế quản cấp, nhiễm virút cấp.

+ Các thuốc điều trị THA được sử dụng chủ yếu do Bảo hiểm y tế cấp hoặc đối tượng tự mua bao gồm chẹn kênh canxi, ức chế men chuyển, ức chế thụ thể AT1, lợi tiểu.

+ Thuốc hạ lipid máu do các bác sĩ theo tuyến hướng dẫn và cấp thuốc hoặc tự túc gồm nhóm statin, fenofibrat.

+ Điều trị tăng acid uric máu tiên phát kèm hay không kèm bệnh Gout bao gồm các thuốc như allopurinol, colchicine, thuốc chống viêm, giảm đau..do bác sĩ theo tuyến chỉ định và cấp thuốc.

- *Theo dõi, đánh giá các đối tượng can thiệp:*

+ Các đối tượng can thiệp được theo dõi bởi cá nhân tự theo dõi theo hướng dẫn, cơ sở và nhân viên y tế xã, phường, nghiên cứu viên.

+ Trong mọi lúc, đối tượng có thể trực tiếp đến gặp nhân viên y tế cơ sở hoặc liên lạc qua điện thoại với nghiên cứu viên.

+ Các nội dung chủ yếu cần thông báo hoặc đến y tế cơ sở bao gồm những biểu hiện bất thường, mới xuất hiện về sức khỏe, các tác dụng không mong muốn có thể gặp do điều trị hoặc nguyện vọng của bản thân.

+ Mỗi 2 tháng 1 lần nhóm thực hiện nghiên cứu sẽ cùng với nhân viên y tế cơ sở gặp trực tiếp đối tượng để đánh giá theo dõi sơ bộ, tư vấn và phát thuốc, thu vỏ thuốc cũ.

+ Sau 6 tháng được khám và xét nghiệm sinh hóa máu để đánh giá sơ bộ, sau 12 tháng được khám toàn diện, xét nghiệm máu và thực hiện nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống giống như lần đầu (T₀).

2.2.4.4. Nội dung nghiên cứu đối với nhóm chứng

Các đối tượng thuộc nhóm chứng khỏe mạnh được làm xét nghiệm các chỉ số như glucose, insulin, C-peptid máu lúc đói để xác định kháng insulin theo mô hình HOMA2 tương tự như ở nhóm nghiên cứu dựa vào cặp glucose - insulin và glucose - C-peptid bao gồm:

- HOMA2-IR: Chỉ số kháng insulin.
- HOMA2-%S: Độ nhạy insulin.
- HOMA2-%B: Chức năng tế bào beta.

2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán, phân loại sử dụng trong nghiên cứu

Bảng 2.1. Chẩn đoán đái tháo đường và tiền đái tháo đường theo ADA 2007

Chẩn đoán		Thời điểm	Glucose (mmol/l)
Đái tháo đường		Lúc đói	≥ 7
		Glucose bất kỳ hoặc giờ thứ 2 của NPDNG	$\geq 11,1$
		HbA1c	$\geq 6,5\%$
Tiền đái tháo đường	RLDNG (IGT)	- Lúc đói	$< 5,6$
		- Giờ thứ 2 của NPDNG	7,8 - 11,0
	TGMLĐ (IFG)	- Lúc đói	5,6 - 6,9
		- Giờ thứ 2 của NPDNG	$< 7,8$
	Phối hợp RLDNG và TGMLĐ	- Lúc đói	5,6 - 6,9
		- Giờ thứ 2 của NPDNG	7,8 - 11,0

* Nguồn: theo American Diabetes Association (2007) [32]

Bảng 2.2. Phân loại theo BMI dành cho người châu Á – Thái Bình Dương của IDF

Phân loại	BMI (kg/m²)
Thiếu cân	$< 18,5$
Bình thường	18,5 - 22,9
Dư cân	23 - 24,9
Béo phì	≥ 25

* Tăng chu vi vòng bụng: Nam $> 90\text{cm}$; nữ $> 80\text{cm}$.

* Nguồn: theo Inoue S. (2002)[128], Chan J. (2006)[129]

Bảng 2.3. Phân loại huyết áp dựa theo JNC VII

Phân loại	HATT (mmHg)		HATTr (mmHg)
Bình thường	< 120	và	< 80
Tiền tăng huyết áp	120 - 139	hoặc	80 - 89
Tăng huyết áp độ 1	140 - 159	hoặc	90 - 99
Tăng huyết áp độ 2	≥ 160	hoặc	≥ 100

* Nguồn: theo Chobanian A.V. (2003)[130]

Bảng 2.4. Chẩn đoán rối loạn lipid máu theo tiêu chuẩn của Hội Tim mạch Việt Nam

Chỉ số	Đơn vị	Biểu hiện
Tăng cholesterol	mmo1/l	$\geq 5,2$
Tăng triglycerid	mmo1/l	$\geq 2,3$
Tăng LDL-C	mmo1/l	$\geq 3,9$
Giảm HDL-C	mmo1/l	$\leq 0,9$

* Xác định có RLLP máu khi có ít nhất một trong các biểu hiện biến đổi chỉ số.

* Nguồn: theo Phạm Mạnh Hùng (2010)[131]

Bảng 2.5. Chẩn đoán hội chứng chuyển hóa theo IDF - 2010

Tiêu chí	Đơn vị	Chỉ số
Vòng bụng	cm	> 90 ở nam; > 80 ở nữ
Glucose máu lúc đói	mmo1/l	> 5,6 hoặc đã được chẩn đoán ĐTĐ
HATT HATTr	mmHg	> 130 > 85 hoặc đã được chẩn đoán, điều trị THA
Triglycerid	mmo1/l	> 1,7 hoặc đã được điều trị
HDL-C	mmo1/l	< 1,03 ở nam < 1,29 ở nữ hoặc đã được điều trị

* Chẩn đoán xác định có HCCH khi bắt buộc có tăng chu vi vòng bụng kèm theo ≥ 2 tiêu chuẩn khác.

* Nguồn: theo International Diabetes Federation (2006)[132]

Bảng 2.6. Giá trị bình thường của một số chỉ số sinh hóa máu tại Labo xét nghiệm

STT	Chỉ số	Đơn vị tính	Giá trị bình thường
1	HbA1c	%	4 – 6
2	Urê	mmo1/l	3,6 – 6,6
3	Creatinin	μ mo1/l	55 – 110
4	Cholesterol	mmol/l	3,1 – 5,2
5	Triglycerid	mmol/l	< 1,7
6	LDL-C	mmol/l	2,1 – 3,9
7	HDL-C	mmol/l	Nam: 0,9 – 1,4 Nữ: 1,1 – 1,7
8	SGOT	U/L	< 40
9	SGPT	U/L	< 40
10	GGT	U/L	< 40
11	Acid uric	μ mo1/l	Nam < 420 Nữ < 380

Bảng 2.7. Giá trị bình thường của một số chỉ số huyết học tại Labo xét nghiệm

STT	Chỉ số	Đơn vị tính	Giá trị bình thường
1	RBC	M/uL	(4.2 - 5.4)
2	HGB	g/dL	(12 - 16)
3	HCT	%	(36 - 47)
4	MCV	fL	(80 - 99)
5	MCH	pg	(27 - 31)
6	MCHC	g/dL	(33 - 37)
7	RDW	%	(11.5 - 14.5)
8	PLT	K/uL	(150 - 400)
9	MPV	fL	(7.2 - 11.1)
10	WBC	K/uL	(5 - 10)
11	NEU	%	(40 - 74)
12	LYM	%	(19 - 48)
13	MONO	%	(3.4 - 9.0)
14	EOS	%	(0 - 7)
15	BASO	%	(0 - 1.5)
16	NEU#	K/uL	(1.9 - 8.0)
17	LYM#	K/uL	(0.9 - 5.2)
18	MONO#	K/uL	(0.2 - 1.0)
19	EOS#	K/uL	(0.0 - 0.8)
20	BASO#	K/uL	(0 - 0.2)

- *Một số quy ước về thói quen ăn uống, luyện tập thể lực theo tiêu chuẩn của IDF – 2008 [18]:*

+ Thói quen ăn rau được đánh giá theo 2 mức: Không ăn hoặc ăn rau ít và ăn rau thường xuyên. Đối tượng ăn rau ít khi chỉ ăn < 2 bữa/ tuần.

+ Uống bia, rượu được đánh giá theo 2 mức có hoặc không uống bia, rượu. Đối tượng được coi là uống bia khi uống > 300ml/ ngày, uống rượu > 50ml/ ngày trong ≥ 5 ngày/ tuần, thường xuyên > 2 năm.

+ Hút thuốc lá được đánh giá theo 2 mức độ có hoặc không hút thuốc lá. Đối tượng hút thuốc lá khi sử dụng >10 điếu/ ngày, ít nhất trong 2 năm liên tục.

+ Luyện tập thể lực được đánh giá theo 2 mức không hoặc ít LTTL và LTTL thường xuyên. Đối tượng không hoặc ít LTTL là những trường hợp không trực tiếp lao động chân tay, nặng nhọc và cũng không LTTL hoặc LTTL ít < 10 phút/ ngày và < 5 ngày/ tuần với các hình thức luyện tập nhẹ như đi bộ, thể dục buổi sáng.

- *Một số tác dụng không mong muốn khi sử dụng metformin.*

+ Rất thường gặp (>10%): Rối loạn dạ dày ruột như buồn nôn, nôn ói, tiêu chảy, đau bụng và ăn mất ngon có thể xảy ra trong lúc điều trị ban đầu.

+ Thường gặp (<10%): Rối loạn vị giác.

+ Rất hiếm gặp (<0,01%): Nhiễm toan axit lactic; các phản ứng trên da như ban đỏ, ngứa, mề đay; giảm nồng độ vitamin B₁₂.

2.3.1. Xử lý số liệu và đạo đức y học trong nghiên cứu

2.3.1.1. Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS18.0 và Microsoft Excel 2010 trong xác định:

- Giá trị trung bình (hoặc trung vị nếu các chỉ số phân bố không tuân theo luật chuẩn) và tỷ lệ %.

- Số liệu phân bố chuẩn: So sánh 2 giá trị trung bình bằng quan sát test ‘t- student’:

+ $p > 0,05$: độ tin cậy < 95%

+ $p < 0,05$: độ tin cậy > 95%

+ $p < 0,01$: độ tin cậy > 99%

+ $p > 0,005$: độ tin cậy > 99,5%

+ $p > 0,001$: độ tin cậy > 99,9%

- Số liệu không phân bố chuẩn: Sử dụng các test phi tham số test Wilcoxon, Mann-Whitney, Kruskal Wallis... Test χ^2 để so sánh sự khác biệt nhau về tỷ lệ phần trăm.

- Xác định mức độ biến đổi các chỉ số kháng insulin, độ nhạy insulin, chức năng tế bào beta dựa vào cách đánh giá sau:

+ Giá trị chỉ số của đối tượng nghiên cứu được coi là giảm khi $< X - 2SD$ của nhóm chứng khỏe mạnh.

+ Giá trị chỉ số của đối tượng nghiên cứu được coi là tăng khi $> X + 2SD$ của nhóm chứng khỏe mạnh.

- Biện pháp không chế sai số:

+ Những người tham gia lấy số liệu bao gồm nghiên cứu viên, nhân viên y tế cơ sở và nhân viên xét nghiệm được tư vấn, thống nhất các biện pháp, nội dung quá trình thu thập số liệu, theo dõi đối tượng can thiệp.

+ Đối tượng nghiên cứu được lựa chọn đúng theo tiêu chuẩn, tình nguyện tham gia và tuân thủ các quy định đã nêu nhất là đối tượng được can thiệp.

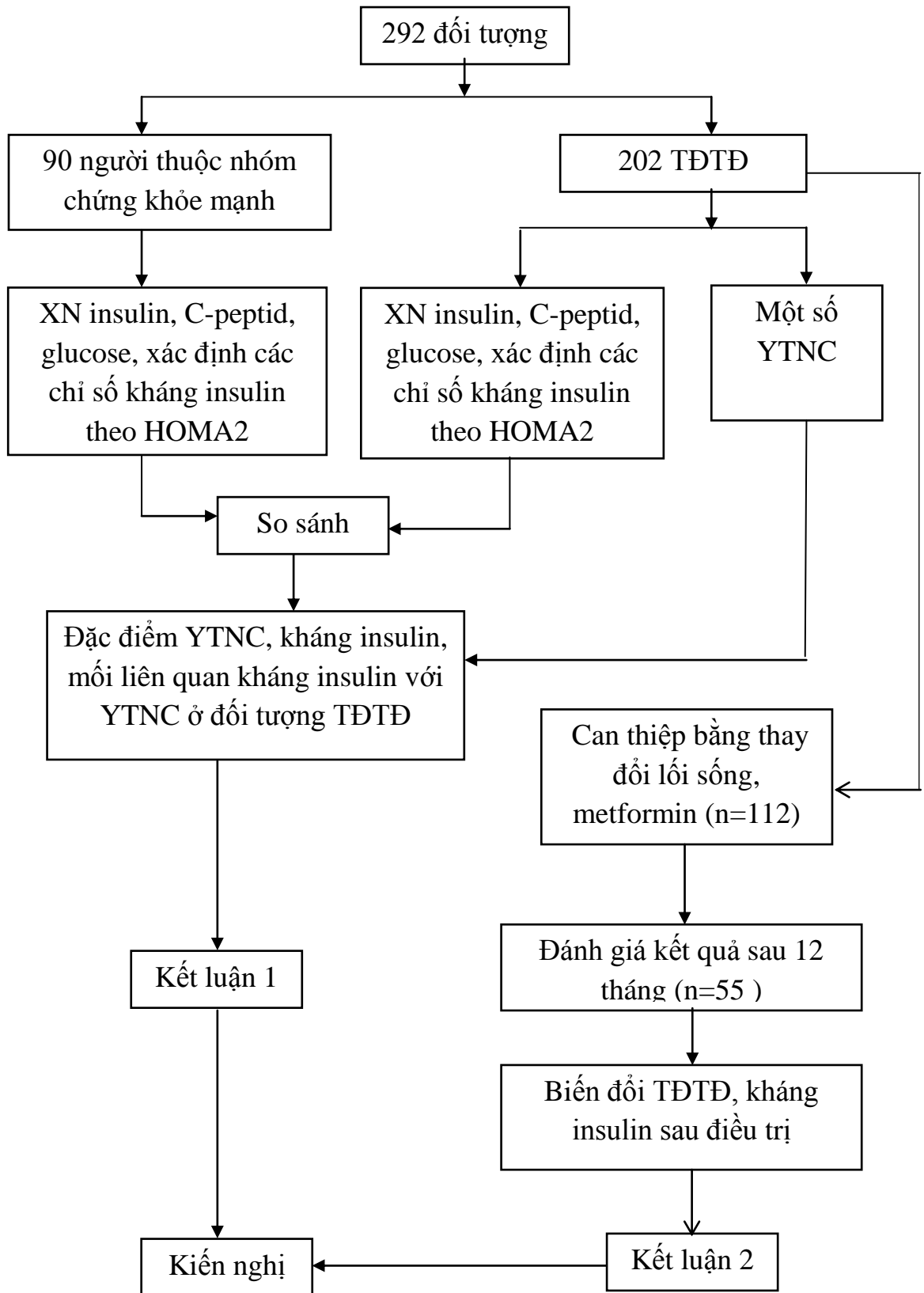
+ Các bước xét nghiệm được thực hiện đúng theo quy trình chuẩn bởi các nhân viên khoa xét nghiệm và thực hiện tại khoa xét nghiệm Bệnh viện Đa khoa tỉnh Kiên Giang.

+ Cương quyết loại trừ những đối tượng không thu thập đủ các thông tin theo quy định.

+ Số liệu được xử lý bởi các chuyên gia của Bộ môn dịch tễ học thuộc Đại học Y - Dược Thành phố Hồ Chí Minh và đã được Hội đồng kiểm tra số liệu của cơ sở đào tạo nghiệm thu.

2.3.1.2. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

- Nghiên cứu không vi phạm các quy định đạo đức trong y học.
- Các xét nghiệm phục vụ nghiên cứu hoàn toàn đúng chỉ định, phục vụ chẩn đoán và điều trị cho đối tượng.
- Tất cả các phí phục vụ nghiên cứu đối tượng hoàn toàn không phải chi trả bất kì khoản nào.
- Tất cả các thông tin thu thập được đều chỉ phục vụ cho chẩn đoán, điều trị đối tượng và nghiên cứu mà không sử dụng cho bất kỳ mục đích nào khác.
- Tất cả các thông tin của đối tượng đều được giữ bí mật.
- Đối tượng đồng ý, tự nguyện tham gia nghiên cứu và có quyền từ chối không tham gia nghiên cứu tại bất kỳ thời điểm nào.



Sơ đồ 2.1. THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

3.1.1. Đặc điểm tuổi, giới, nghề nghiệp, bệnh kết hợp ở đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. So sánh tuổi, giới, nơi ở, nghề nghiệp của nhóm chứng và nhóm nghiên cứu

Đặc điểm		Nhóm chứng (n=90)	Nhóm NC (n=202)	p
Giới	Nam	31 (34,4%)	67 (33,2%)	> 0,05
	Nữ	59 (65,6%)	135 (66,8%)	> 0,05
Tuổi trung bình (năm)	Nam	53,06 ± 5,80	54,79 ± 8,13	> 0,05
	Nữ	56,49 ± 6,43	55,93 ± 7,95	> 0,05
	Chung	55,31 ± 6,40	55,55 ± 8,01	> 0,05
Nơi ở	Nông thôn	4 (4,4%)	92 (45,5%)	< 0,01
	Thành thị	86 (95,6%)	110 (54,5%)	< 0,01
Nghề nghiệp	Công nhân viên	22 (25,4%)	57 (28,2%)	> 0,05
	Lao động trực tiếp	30 (33,3%)	73 (36,1%)	> 0,05
	Nghỉ hưu, già	38 (42,3%)	72 (35,7%)	< 0,05

- Tỷ lệ giới giữa hai nhóm tương đương nhau.
- Tuổi trung bình giữa hai nhóm cũng như tuổi trung bình theo giới giữa hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa.
- Đối tượng ở nhóm nghiên cứu nông thôn ít hơn thành thị.
- Tỷ lệ nghề nghiệp công nhân viên và lao động trực tiếp hai nhóm tương đương nhau; nghỉ hưu, già nhóm chứng cao hơn nhóm nghiên cứu.

Bảng 3.2. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi

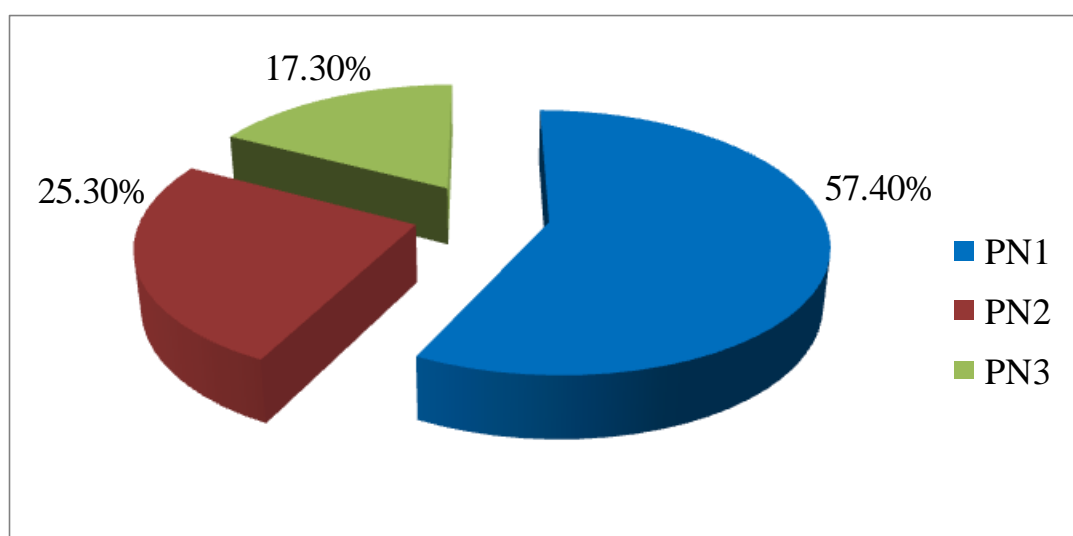
Nhóm tuổi (năm)	Nhóm chứng (n=90)		Nhóm NC (n=202)		p
	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	
35 - 49	19	21,1	48	23,8	> 0,05
50 - 59	43	47,8	88	43,6	> 0,05
60 - 75	28	31,1	66	32,6	> 0,05

- Tuổi của cả 2 nhóm dao động trong khoảng từ 35 đến 75.
- Tỷ lệ đối tượng giữa nhóm chứng và nhóm nghiên cứu trong từng nhóm tuổi tương đương nhau.

Bảng 3.3. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu dựa vào hội chứng hoặc bệnh mạn tính đã xác định

Bệnh hoặc hội chứng	Số lượng	Tỷ lệ
Tăng huyết áp	87	43,1%
Gout	13	6,4%
Hội chứng chuyển hóa	120	59,4%
RLLP máu	163	80,7%

- Đối tượng thuộc nhóm nghiên cứu có một số hội chứng, bệnh mạn tính đã được xác định với tỷ lệ khác nhau.
- Rối loạn lipid máu chiếm tỷ lệ cao nhất.
- Tăng huyết áp, HCCH cũng chiếm tỷ lệ cao.



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu dựa vào biểu hiện chẩn đoán tiền đái tháo đường (n=202)

- Đối tượng thuộc các phân nhóm có tỷ lệ khác nhau.
- Số trường hợp chiếm tỷ lệ cao nhất là sự phối hợp tăng glucose máu và rối loạn dung nạp glucose.
- Đối tượng chiếm tỷ lệ thấp nhất là RLDNG.

Bảng 3.4. So sánh tỷ lệ người tiền đái tháo đường giữa các phân nhóm theo tuổi

Nhóm tuổi (năm)	PN1 (n=116)	PN2 (n=51)	PN3 (n=35)	P
35 - 49	22 18,9%	11 21,6%	15 42,9%	< 0,05
50 - 59	53 45,7%	23 45,1%	12 34,3%	< 0,05
60 - 75	41 35,4%	17 33,4%	8 22,9%	< 0,05
$\bar{x} \pm SD$	56,07 \pm 7,00	56,22 \pm 8,34	52,86 \pm 7,19	< 0,05

- Có sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ đối tượng các PN theo tuổi, $p < 0,05$.

- Tuổi trung bình các phân nhóm khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$.

3.1.2. Đặc điểm một số chỉ số xét nghiệm ở đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.5. So sánh giá trị trung bình chỉ số sinh hoá máu ở nhóm nghiên cứu và chứng

Chỉ số	Nhóm chứng (n=90)	Nhóm nghiên cứu (n=202)	P
HbA1c (%)	5,12 \pm 0,33	6,07 \pm 0,21	< 0,001
Insulin ($\mu U/mL$)	8,96 \pm 1,34	13,55 \pm 2,69	< 0,001
C-peptid (ng/mL)	0,85 \pm 0,22	1,66 \pm 0,26	< 0,001
Cholesterol ($mmol/L$)	4,78 \pm 0,44	5,67 \pm 1,04	< 0,001
Triglycerid ($mmol/L$)	1,41 \pm 0,20	2,25 \pm 0,88	< 0,001
HDL-C ($mmol/L$)	1,33 \pm 0,13	1,18 \pm 0,32	< 0,001
LDL-C ($mmol/L$)	2,79 \pm 0,45	3,46 \pm 0,97	< 0,001
Glucose ($mmol/L$)	4,73 \pm 0,44	5,94 \pm 0,56	< 0,001

Giới hạn của insulin: $\bar{x} + 2SD = 8,96 + 2 \times 1,34 = 11,64$

$$\bar{x} - 2SD = 8,96 - 2 \times 1,34 = 6,28$$

Giới hạn của C-peptid: $\bar{x} + 2SD = 0,85 + 2 \times 0,22 = 1,29$

$$\bar{x} - 2SD = 0,85 - 2 \times 0,22 = 0,41$$

- Nồng độ trung bình của các chỉ số HbA1c, insulin, C-peptid, cholesterol, TG và LDL-C nhóm nghiên cứu cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa, $p < 0,001$.

- Giá trị trung bình nồng độ HDL-C huyết thanh nhóm nghiên cứu thấp hơn nhóm chứng, $p < 0,001$.

Bảng 3.6. Đặc điểm insulin và C-peptid máu ở người tiền đái tháo đường (n=202)

Chỉ số		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Insulin ($\mu U/ml$)	Giảm (< 6,28)	0	0
	Bình thường	56	27,7
	Tăng (> 11,64)	146	72,3
	$\bar{x} \pm SD$	13,55 \pm 2,69	
C-peptid (ng/ml)	Giảm (< 0,41)	0	0
	Bình thường	22	10,9
	Tăng (> 1,29)	180	89,1
	$\bar{x} \pm SD$	1,66 \pm 0,26	

- Đối tượng nghiên cứu có nồng độ insulin, C-peptid ở hai mức bình thường và tăng với tỷ lệ khác nhau.

- Đối tượng có nồng độ insulin, C-peptid ở mức tăng là chủ yếu và chiếm tỷ lệ cao.

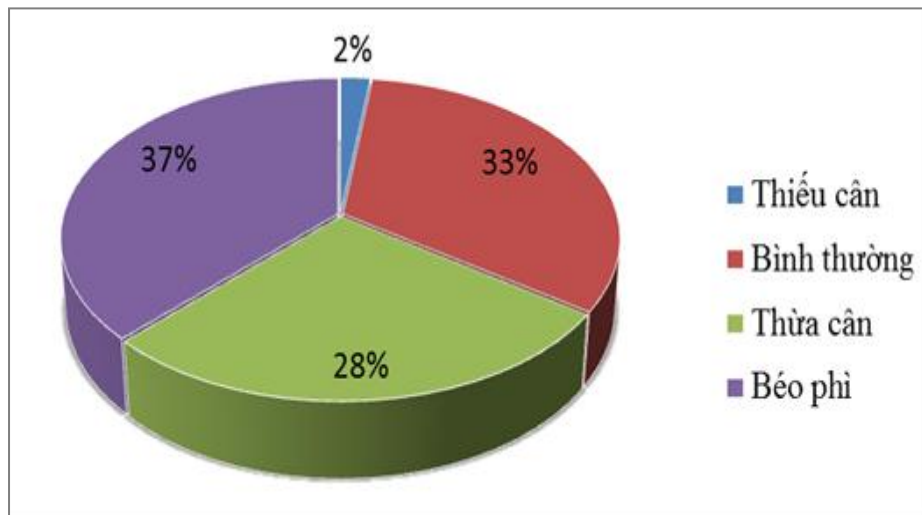
3.1.3. Đặc điểm một số yếu tố liên quan ở người tiền đái tháo đường

Bảng 3.7. So sánh giá trị trung bình một số chỉ số nhân trắc giữa nhóm nghiên cứu và chứng

Chỉ số		Nhóm chứng (n=90)	Nhóm nghiên cứu (n=202)	p
BMI trung bình (kg/m^2)	Nam	21,49 ± 1,01	24,94 ± 3,12	< 0,001
	Nữ	21,44 ± 1,01	24,07 ± 3,09	< 0,001
	Chung	21,46 ± 1,01	24,36 ± 3,12	< 0,001
Chu vi vòng bụng (cm)	Nam	81,26 ± 4,89	90,36 ± 9,13	< 0,001
	Nữ	73,78 ± 3,00	83,04 ± 9,41	< 0,001
	Chung	76,36 ± 5,17	85,47 ± 9,92	< 0,001

- Nhóm nghiên cứu có chỉ số BMI trung bình cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa, ($p < 0,001$).

- Chu vi vòng bụng trung bình của nhóm nghiên cứu cũng cao hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa ($p < 0,001$).



Biểu đồ 3.2. Đặc điểm BMI của nhóm nghiên cứu

- Đối tượng thuộc nhóm nghiên cứu có các mức BMI từ thiếu cân đến bình thường, dư cân, béo phì với các tỷ lệ khác nhau.

- Tỷ lệ béo phì ở nhóm nghiên cứu là cao nhất, thiếu cân thấp nhất.

Bảng 3.8. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu dựa vào chu vi vòng bụng

Đặc điểm	Chung (n=202)		Nam (n=67)		Nữ (n=135)	
	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tăng	127	62,9	39	58,2	88	65,2
Bình thường	75	37,1	28	41,8	47	34,8
$\bar{X} \pm SD$ (cm)	85,47 \pm 9,92		90,36 \pm 9,13		83,04 \pm 9,41	
P	< 0,05					

- Đối tượng nghiên cứu có tăng chu vi vòng bụng chiếm tỷ lệ cao hơn so với đối tượng có chu vi vòng bụng bình thường.

- Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu nam và nữ có tăng chu vi vòng bụng tương đương nhau.

- Chu vi vòng bụng trung bình của nam cao hơn so với nữ.

Bảng 3.9. Đặc điểm huyết áp ở người tiền đái tháo đường

Đặc điểm HA	Chung		Nam		Nữ	
	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tăng HA	87	43,1	33	49,3	54	40,0
Không tăng	115	56,9	34	50,7	81	60,0
HATT(mmHg)	129,54 \pm 19,64		131,90 \pm 19,37		128,38 \pm 19,74	
P	> 0,05					
HATTr(mmHg)	81,99 \pm 11,68		84,66 \pm 11,13		80,67 \pm 11,76	
P	< 0,05					

- Đối tượng THA có tỷ lệ thấp hơn so với đối tượng không THA.

- Tỷ lệ đối tượng nam và nữ có THA tương đương nhau.

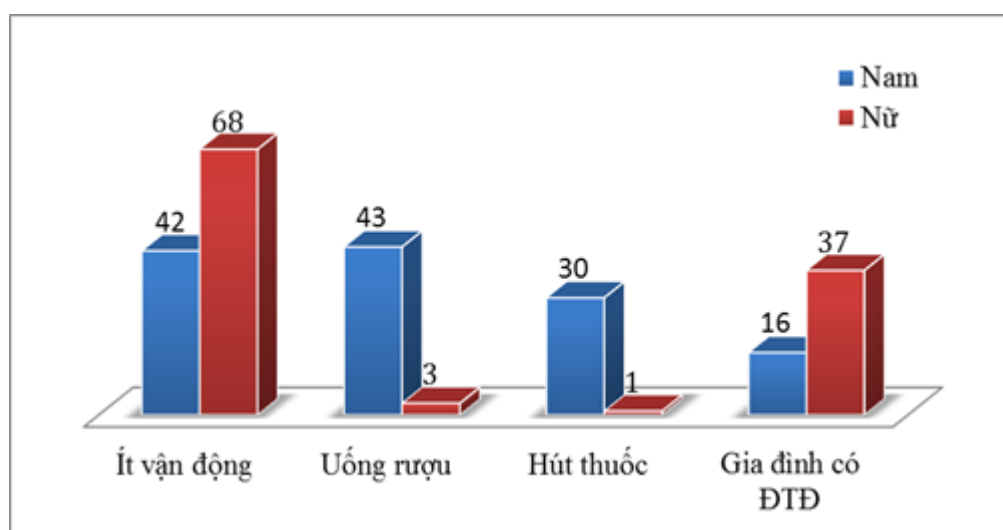
- Giá trị trung bình HATT giữa đối tượng nam và nữ khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

- Giá trị trung bình HATTr ở đối tượng nam cao hơn so với đối tượng nữ.

Bảng 3.10. Đặc điểm chỉ số lipid máu ở người tiền đái tháo đường (n=202)

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Cholesterol (mmol/l)	Tăng	140	69,3
	$\bar{x} \pm SD$	5,67 ± 1,04	
Triglycerid (mmol/l)	Tăng	98	48,5
	$\bar{x} \pm SD$	2,25 ± 0,88	
HDL-C (mmol/l)	Giảm	40	19,8
	$\bar{x} \pm SD$	1,18 ± 0,32	
LDL-C (mmol/l)	Tăng	109	54,0
	$\bar{x} \pm SD$	3,46 ± 0,97	

- Người TĐTĐ có tăng cholesterol, triglycerid, LDL-C dao động trong khoảng 54 - 69,3%.
- Có 19,8% trường hợp giảm HDL-C.
- Người TĐTĐ có rối loạn ít nhất 1 thành phần lipid máu chiếm tỷ lệ cao.



Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ các yếu tố nguy cơ liên quan ở người tiền đái tháo đường

- Trong các yếu tố nguy cơ ít vận động chiếm số lượng cao nhất (110 đối tượng - 54,5%), thấp nhất là hút thuốc (31 đối tượng - 15,3%).
- Số lượng người TĐTĐ nam hút thuốc, uống rượu cao hơn nữ.

Bảng 3.11. Tỷ lệ hội chứng chuyển hoá và biến đổi các tiêu chí chẩn đoán hội chứng chuyển hoá

Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Béo bụng ($\geq 80\text{cm}$ ở nữ; $\geq 90\text{cm}$ ở nam)	127	62,9
Tăng TG ($\geq 1,7\text{mmol/L}$)	134	66,3
Giảm HDL-C ($\leq 1,29$ ở nữ; $\leq 1,03$ ở nam)	122	60,4
Tăng HA ($\geq 130/85\text{mmHg}$)	107	53,0
Glucose ($\geq 5,6\text{mmol/L}$)	167	82,7
HCCH	120	59,4

- Người TĐTĐ có biểu hiện HCCH theo tiêu chuẩn IDF - 2010 chiếm tỷ lệ cao (59,4%).

- Các tiêu chí đạt tiêu chuẩn của HCCH có tỷ lệ cao khác nhau trong đó cao nhất là tăng glucose máu, thấp nhất là THA.

3.2. CHỈ SỐ KHÁNG INSULIN VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ

3.2.1. Kháng insulin, chức năng tế bào beta và độ nhạy insulin ở đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.12. So sánh tỷ lệ kháng insulin theo HOMA2-IR giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng

Chỉ số	Nhóm chứng (n=90)	Nhóm NC (n=202)	P
HOMA2-IR (Glucose - insulin) $>1,51$	2 2,2%	152 75,2%	$< 0,001$
HOMA2-IR (Glucose - C-peptid) $>0,94$	2 2,2%	186 92,1%	$< 0,001$

- Người TĐTĐ có biểu hiện kháng insulin chiếm tỷ lệ cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng.

Bảng 3.13. So sánh chỉ số HOMA2-IR giữa nhóm nghiên cứu và chứng

Chỉ số		Nhóm chứng (n=90)	Nhóm NC (n=202)	p
HOMA2-IR (Glucose - insulin)	$\bar{x} \pm SD$	1,15 ± 0,18	1,81 ± 0,36	< 0,001
	Độ lệch tương đối		Tăng 57,8%	
HOMA2-IR (Glucose - C-peptid)	$\bar{x} \pm SD$	0,62 ± 0,16	1,29 ± 0,21	< 0,001
	Độ lệch tương đối		Tăng 106,6%	

- HOMA-IR Ins: $\bar{x} + 2SD = 1,15 + 2 \times 0,18 = 1,51$

$\bar{x} - 2SD = 1,15 - 2 \times 0,18 = 0,79$

- HOMA-IR Cpep: $\bar{x} + 2SD = 0,62 + 2 \times 0,16 = 0,94$

$\bar{x} - 2SD = 0,62 - 2 \times 0,16 = 0,3$

- Giá trị HOMA2-IR dựa vào cặp glucose - insulin và glucose - C-peptid của nhóm NC đều tăng so với chỉ số tương ứng của nhóm chứng, trong đó có HOMA-IR. Dựa vào cặp glucose - C-peptid tăng cao hơn so với glucose - insulin.

Bảng 3.14. So sánh tỷ lệ đối tượng tiền đái tháo đường dựa vào HOMA2-%B giữa nhóm nghiên cứu và chứng

Chỉ số		Nhóm chứng (n=90)	Nhóm NC (n=202)	p
HOMA2-%B (Glucose - insulin)	Giảm ($< 70,52$)	0	15 7,4%	$< 0,05$
	Bình thường	86 95,6%	182 90,1%	
	Tăng ($> 170,52$)	4 4,4%	5 2,5%	
HOMA2-%B (Glucose - C-peptid)	Giảm ($< 36,8$)	0	0	$> 0,05$
	Bình thường	85 94,4%	195 96,5%	
	Tăng ($> 120,72$)	5 5,6%	7 3,5%	

- Chỉ số HOMA2-%B tính theo cặp glucose - insulin phân bố ở ba mức giảm, bình thường và tăng trong đó mức bình thường chiếm tỷ lệ cao nhất.

- Chỉ số HOMA2-%B tính theo cặp glucose - C-peptid phân bố ở hai mức bình thường và tăng trong đó mức bình thường chiếm tỷ lệ cao hơn.

- Đối tượng với HOMA2-%B tính theo cặp glucose - insulin ở mức bình thường có tỷ lệ thấp hơn so với chỉ số tương ứng ở nhóm chứng.

- Đối tượng với HOMA2-%B tính theo cặp glucose - C-peptid ở mức bình thường và tăng giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.15. So sánh HOMA2-%B giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng

Chỉ số		Nhóm chứng (n=90)	Nhóm NC (n=202)	p
HOMA2-%B (Glucose - insulin)	$\bar{x} \pm SD$	120,52 \pm 25,00	102,31 \pm 26,23	< 0,001
	Chỉ số giới hạn	70,52 - 170,52		
	Độ lệch tương đối		Giảm 15,1%	
HOMA2-%B (Glucose - C-peptid)	$\bar{x} \pm SD$	78,76 \pm 20,98	80,17 \pm 18,07	> 0,05
	Chỉ số giới hạn	36,8 - 120,72		
	Độ lệch tương đối		Tăng 1,8%	

- Nhóm nghiên cứu có chỉ số chức năng tế bào beta tính theo cặp glucose - insulin thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa ($p < 0,001$).

- Tuy nhiên không thấy sự khác biệt về giá trị trung bình chỉ số chức năng tế bào beta tính theo cặp glucose - C-peptid giữa hai nhóm.

Bảng 3.16. So sánh tỷ lệ đối tượng tiền đái tháo đường theo các mức dựa vào độ nhạy insulin giữa hai nhóm

Chỉ số		Nhóm chứng (n=90)	Nhóm NC (n=202)	p
HOMA2-%S (Glucose - insulin)	Giảm ($< 64,12$)	1 1,1%	150 74,3%	< 0,001
	Bình thường ($64,12 - 114,64$)	89 98,9%	52 25,7%	
	Tăng ($> 114,64$)	0	0	
HOMA2-%S (Glucose - C-peptid)	Giảm ($< 84,46$)	0	147 72,8%	< 0,001
	Bình thường ($84,46 - 262,86$)	87 96,7%	55 27,2%	
	Tăng ($> 262,86$)	3 3,3%	0	

- Chỉ số HOMA2-%S ở đối tượng tính theo cặp glucose - insulin và glucose - C-peptid phân bố ở hai mức bình thường và giảm.

- Tỷ lệ người TĐTĐ giảm HOMA2-%S ở đối tượng tính theo cặp glucose - insulin và glucose - C-peptid đều cao hơn có ý nghĩa so với chỉ số tương ứng ở nhóm chứng.

Bảng 3.17. So sánh HOMA-%S giữa nhóm nghiên cứu và chứng

Chỉ số		Nhóm chứng (n=90)	Nhóm NC (n=202)	p
HOMA2-%S (Glucose - insulin)	$\bar{X} \pm SD$	89,38 ± 12,63	57,75 ± 13,44	< 0,001
	Chỉ số giới hạn	64,12 - 114,64		
	Độ lệch tương đối		Giảm 35,4%	
HOMA2-%S (Glucose - C-peptid)	$(\bar{X} \pm SD)$	173,66 ± 44,60	80,28 ± 16,08	< 0,001
	Chỉ số giới hạn	84,46 - 262,86		
	Độ lệch tương đối		Giảm 53,8%	

- GTTB của độ nhạy insulin tính theo cặp glucose - insulin và glucose - C-peptid ở nhóm NC đều giảm hơn so với chỉ số tương ứng ở nhóm chứng.

- HOMA2-%B tính theo cặp glucose - insulin và glucose - C-peptid ở đối tượng giảm tương ứng 35,4% và 53,8%.

Bảng 3.18. So sánh tỷ lệ đối tượng dựa vào một số chỉ số giữa 3 trạng thái tiền đái tháo đường

Chỉ số		PN1 (n=116)	PN2 (n=51)	PN3 (n=35)	P
Insulin	Giảm	0	0	0	> 0,05
	Bình thường	26 (22,4%)	13 (25,5%)	8 (22,9%)	
	Tăng	90 (77,6%)	38 (74,5%)	27 (77,1%)	
C-peptid	Giảm	0	0	0	> 0,05
	Bình thường	12 (10,3%)	4 (7,8%)	6 (17,1%)	
	Tăng	104 (89,7%)	47 (92,2%)	29 (82,9%)	
HOMA2-IR (Glucose - insulin)	Bình thường	28 (24,1%)	13 (25,5%)	9 (25,7%)	> 0,05
	Tăng	88 (75,9%)	38 (74,5%)	26 (74,3%)	
HOMA2-IR (Glucose -C-peptid)	Bình thường	6 (5,2%)	4 (7,8%)	6 (17,1%)	> 0,05
	Tăng	110 (94,8%)	47 (92,2%)	29 (82,9%)	
HOMA2-%B (Glucose - insulin)	Giảm	11 (9,5%)	4 (7,8%)	0	<0,001
	Bình thường	105 (90,5%)	47 (92,2%)	30 (85,7%)	
	Tăng	0	0	5 (14,3%)	
HOMA2-%B (Glucose -C-peptid)	Giảm	0	0	0	<0,001
	Bình thường	116 (100%)	51 (100%)	28 (80,0%)	
	Tăng	0	0	7 (20,0%)	
HOMA2-%S (Glucose - insulin)	Giảm	87 (75,0%)	37 (72,5%)	26 (74,3%)	> 0,05
	Bình thường	29 (25,0%)	14 (27,5%)	9 (25,7%)	
	Tăng	0	0	0	
HOMA2-%S (Glucose -C-peptid)	Giảm	88 (75,9%)	39 (76,5%)	20 (57,1%)	> 0,05
	Bình thường	28 (24,1%)	12 (23,5%)	15 (42,9%)	

- Đối tượng thuộc PN1, PN2 có người TĐTĐ giảm HOMA2-%B còn PN3 thì không có.

- Đối tượng thuộc PN3 có người TĐTĐ tăng HOMA2%-B tính theo cặp glucose - C-peptid còn PN1, PN2 thì không có.

- Tỷ lệ người TĐTĐ giữa 3 phân nhóm dựa vào sự biến đổi của các chỉ số insulin, C-peptid, HOMA2-IR, HOMA2-%S tính theo cặp glucose - insulin và glucose - C-peptid khác biệt không có ý nghĩa.

Bảng 3.19. So sánh giá trị trung bình của các chỉ số kháng insulin giữa đối tượng thuộc 3 trạng thái tiền đái tháo đường

Chỉ số	PN1 (n=116)	PN2 (n=51)	PN3 (n=35)	p 1&2	p 1&3	p 2&3
Insulin	13,48 ± 2,75	13,62 ± 2,76	13,67 ± 2,43	> 0,05	> 0,05	> 0,05
C-peptid	1,67 ± 0,26	1,67 ± 0,25	1,63 ± 0,28	> 0,05	> 0,05	> 0,05
HOMA2-%B (Glucose - insulin)	93,33 ± 18,09	97,04 ± 17,23	139,77 ± 27,56	> 0,05	<0,001	<0,001
HOMA2-%S (Glucose - insulin)	57,71 ± 14,26	57,09 ± 12,93	58,84 ± 11,47	> 0,05	> 0,05	> 0,05
HOMA2-IR (Glucose - insulin)	1,82 ± 0,37	1,83 ± 0,37	1,75 ± 0,30	> 0,05	> 0,05	> 0,05
HOMA2-%B (Glucose - C-peptid)	73,82 ± 11,98	76,21 ± 11,32	106,98 ± 18,84	> 0,05	<0,001	<0,001
HOMA2-%S (Glucose - C-peptid)	78,90 ± 15,49	79,18 ± 14,82	86,41 ± 18,61	> 0,05	<0,001	< 0,05
HOMA2-IR (Glucose-C-peptid)	1,31 ± 0,21	1,29 ± 0,19	1,19 ± 0,21	> 0,05	<0,001	< 0,05

- GTTB HOMA2-%B tính theo cặp glucose - insulin và glucose - C-peptid; HOMA2-%S tính theo cặp glucose - C-peptid ở người TĐTĐ khi tăng glucose máu lúc đói đơn độc cao hơn có ý nghĩa so với 2 phân nhóm còn lại.

- GTTB HOMA2-IR tính theo cặp glucose - C-peptid ở người TĐTĐ tăng glucose máu lúc đói đơn độc thấp hơn có ý nghĩa so với 2 phân nhóm còn lại.

3.2.2. Mối liên quan giữa chỉ số kháng insulin với một số yếu tố liên quan ở người tiền đái tháo đường

Bảng 3.20. Liên quan giữa HOMA2-IR với nhóm tuổi

Nhóm tuổi (năm)	Số lượng (n)	HOMA2-IR (Glucose - insulin)	HOMA2-IR (Glucose - C-peptid)
35 - 39	2	1,63 ± 0,15	1,13 ± 0,45
40 - 49	46	1,56 ± 0,42	1,05 ± 0,35
50 - 59	88	1,59 ± 0,43	1,08 ± 0,39
60 - 69	54	1,60 ± 0,47	1,08 ± 0,36
70 - 75	12	2,00 ± 0,32	1,28 ± 0,16
p(ANOVA)		< 0,05*	< 0,05*

* So sánh nhóm đối tượng TĐTĐ ≥ 70 tuổi với các nhóm khác.

- Chỉ số kháng insulin ở người TĐTĐ nhóm tuổi từ 70 trở lên cao hơn các nhóm khác có ý nghĩa, $p < 0,05$.

- Không thấy khác biệt về chỉ số kháng insulin giữa các nhóm tuổi < 70.

Bảng 3.21. Liên quan giữa HOMA2-%B với nhóm tuổi

Nhóm tuổi (năm)	Số lượng (n)	HOMA2-%B (Glucose - insulin)	HOMA2-%B (Glucose - C-peptid)
35 - 39	2	97,67 ± 19,43	71,73 ± 7,67
40 - 49	46	109,66 ± 29,25	81,10 ± 19,64
50 - 59	88	107,24 ± 26,04	78,79 ± 16,77
60 - 69	54	108,61 ± 29,01	81,04 ± 22,61
70 - 75	12	104,13 ± 16,01	75,88 ± 12,81
p(ANOVA)		> 0,05	> 0,05

- Không thấy khác biệt về chức năng tế bào beta ở các nhóm tuổi.

Bảng 3.22. Liên quan giữa HOMA2-%S với nhóm tuổi

Nhóm tuổi (năm)	Số lượng (n)	HOMA2-%S (Glucose - insulin)	HOMA2-%S (Glucose - C-peptid)
35 - 39	2	62,70 ± 5,53	102,63 ± 44,35
40 - 49	46	69,03 ± 19,24	111,62 ± 54,50
50 - 59	88	67,84 ± 19,36	111,18 ± 53,41
60 - 69	54	68,32 ± 21,08	108,23 ± 49,38
70 - 75	12	51,28 ± 10,58	79,51 ± 8,74
p(ANOVA)		< 0,05*	< 0,05*

* So sánh nhóm đối tượng TĐTĐ ≥ 70 tuổi với các nhóm khác.

- Chỉ số HOMA2-%S của người TĐTĐ lứa tuổi từ 70 trở lên thấp hơn các nhóm khác có ý nghĩa, $p < 0,05$.

- Không thấy khác biệt về chỉ số HOMA2-%S thuộc các nhóm tuổi < 70.

Bảng 3.23. Liên quan giữa HOMA2 với tăng huyết áp

Các chỉ số	Không THA (n=115)	THA (n=87)	p
HOMA2-IR (Glucose - insulin)	1,69 ± 0,37	1,96 ± 0,27	< 0,05
HOMA2-IR (Glucose - C-peptid)	1,26 ± 0,20	1,31 ± 0,22	> 0,05
HOMA2-%B (Glucose - insulin)	98,16 ± 26,67	107,81 ± 24,72	< 0,05
HOMA2-%B (Glucose - C-peptid)	79,45 ± 17,70	81,11 ± 18,60	> 0,05
HOMA2-%S (Glucose - insulin)	62,01 ± 14,87	55,11 ± 8,5	< 0,05
HOMA2-%S (Glucose - C-peptid)	81,55 ± 15,37	78,60 ± 16,90	> 0,05

- Người TĐTĐ bị THA có chỉ số kháng insulin tính theo cặp glucose - insulin, chức năng tế bào beta cao hơn và độ nhạy insulin tính theo insulin giảm hơn so với người không tăng huyết áp ($p < 0,05$).

- Các chỉ số tính theo cặp glucose - C-peptid giữa người TĐTĐ có hay không có THA khác biệt không có ý nghĩa.

Bảng 3.24. Liên quan giữa HOMA2 với béo phì ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$)

Chỉ số	Không béo phì (n=66)	Béo phì (n=76)	p
HOMA2-IR (Glucose - insulin)	1,81 ± 0,33	1,81 ± 0,38	> 0,05
HOMA2-IR (Glucose - C-peptid)	1,25 ± 0,21	1,33 ± 0,19	< 0,05
HOMA2-%B (Glucose - insulin)	103,94 ± 24,00	98,76 ± 24,09	> 0,05
HOMA2-%B (Glucose - C-peptid)	80,32 ± 18,58	79,90 ± 16,75	> 0,05
HOMA2-%S (Glucose - insulin)	57,27 ± 11,69	58,15 ± 14,95	> 0,05
HOMA2-%S (Glucose - C-peptid)	82,45 ± 15,52	76,36 ± 13,39	< 0,05

- Nhóm đối tượng béo phì có chỉ số kháng insulin tính theo cặp glucose - C-peptid cao hơn, độ nhạy insulin tính theo cặp glucose - C-peptid thấp hơn nhóm không béo phì ($p < 0,05$).

- Giá trị trung bình các chỉ số HOMA2-IR tính theo cặp glucose - insulin và HOMA2-%B tính theo glucose - C-peptid tương đương nhau giữa đối tượng béo phì và bình thường.

Bảng 3.25. Liên quan giữa HOMA2 với béo bụng

Chỉ số	Không béo bụng (n=75)	Béo bụng (n=127)	p
HOMA2-IR (Glucose - insulin)	1,65 ± 0,37	1,90 ± 0,31	< 0,05
HOMA2-IR (Glucose - C-peptid)	1,22 ± 0,22	1,32 ± 0,20	< 0,05
HOMA2-%B (Glucose - insulin)	99,73 ± 27,85	103,84 ± 25,20	> 0,05
HOMA2-%B (Glucose - C-peptid)	80,31 ± 18,81	80,08 ± 17,69	> 0,05
HOMA2-%S (Glucose - insulin)	63,62 ± 14,94	54,28 ± 11,15	< 0,05
HOMA2-%S (Glucose - C-peptid)	84,90 ± 18,31	77,55 ± 13,97	< 0,05

- Người TĐTĐ béo bụng có HOMA2-IR tính theo cặp glucose - insulin và glucose - C-peptid cao hơn so với người TĐTĐ không béo bụng.

- Người TĐTĐ béo bụng có chỉ số HOMA2-%S tính theo cặp glucose insulin và glucose - C-peptid thấp hơn so với người TĐTĐ không béo bụng.

- Giá trị trung bình của HOMA2-%B người TĐTĐ có hay không có béo bụng khác biệt không có ý nghĩa.

Bảng 3.26. Liên quan giữa HOMA2 với rối loạn lipid máu

Chỉ số	Không RLLM (n=39)	RLLM (n=163)	p
HOMA2-IR (Glucose - insulin)	1,63 ± 0,36	1,85 ± 0,34	< 0,01
HOMA2-IR (Glucose - C-peptid)	1,26 ± 0,24	1,29 ± 0,20	> 0,05
HOMA2-%B (Glucose - insulin)	93,17 ± 21,05	104,50 ± 26,72	< 0,05
HOMA2-%B (Glucose - C-peptid)	77,35 ± 14,48	80,84 ± 18,80	> 0,05
HOMA2-%S (Glucose - insulin)	64,33 ± 14,97	56,17 ± 12,59	< 0,01
HOMA2-%S (Glucose - C-peptid)	82,57 ± 18,76	79,73 ± 15,38	> 0,05

- Giá trị trung bình HOMA2-IR, HOMA2-%B tính theo cặp glucose - insulin ở người TĐTĐ có RLLP máu cao hơn so với người TĐTĐ không có rối loạn lipid máu.

- Giá trị trung bình HOMA2-%S tính theo cặp glucose - insulin ở người TĐTĐ RLLP máu thấp hơn so với người TĐTĐ không có RLLP máu.

- Giá trị trung bình của HOMA2-IR, HOMA2-%B và HOMA2-%S tính theo cặp glucose - C-peptid ở người TĐTĐ có hay không có RLLP máu khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.27. Liên quan giữa HOMA2 với hội chứng chuyển hoá

Chỉ số	Không HCCH (n=82)	Có HCCH (n=120)	p
HOMA2-IR (Glucose - insulin)	1,65 ± 0,36	1,92 ± 0,31	< 0,01
HOMA2-IR (Glucose - C-peptid)	1,22 ± 0,22	1,33 ± 0,20	< 0,01
HOMA2-%B (Glucose - insulin)	100,63 ± 29,53	103,46 ± 23,77	> 0,05
HOMA2-%B (Glucose - C-peptid)	80,97 ± 20,28	79,62 ± 16,46	> 0,05
HOMA2-%S (Glucose - insulin)	63,49 ± 14,73	53,82 ± 10,91	< 0,01
HOMA2-%S (Glucose - C-peptid)	84,86 ± 17,84	77,14 ± 13,98	< 0,01

- Giá trị trung bình HOMA2-IR tính theo cặp glucose - insulin và glucose - C-peptid ở người TĐTĐ có HCCH cao hơn so với người TĐTĐ không có HCCH.

- Giá trị trung bình HOMA2-%S tính theo cặp glucose - insulin và glucose - C-peptid ở người TĐTĐ có HCCH thấp hơn so với người TĐTĐ không có hội chứng chuyển hóa.

- Giá trị trung bình HOMA2-%B tính theo cặp glucose - insulin và glucose - C-peptid ở người TĐTĐ có hay không có HCCH khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

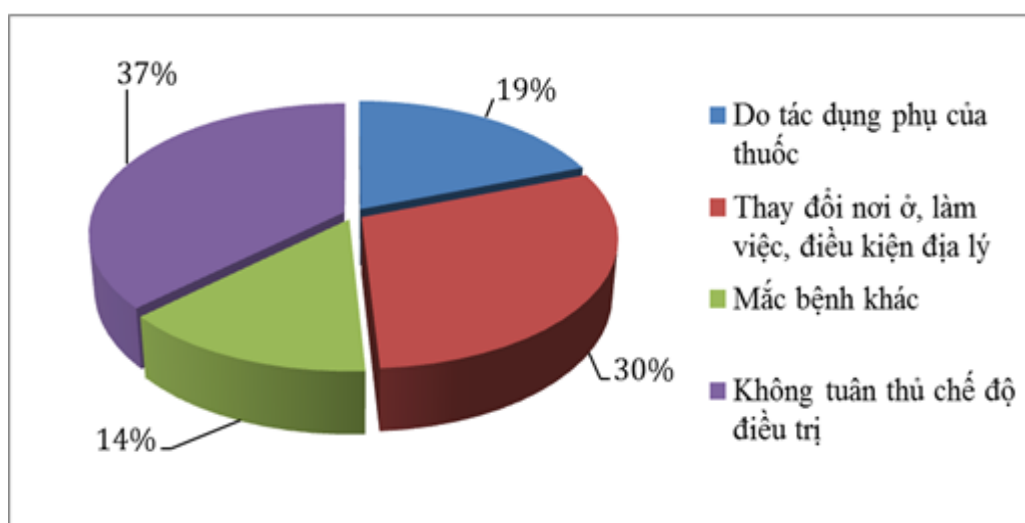
3.3. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ CAN THIỆP TẠI CỘNG ĐỒNG Ở NGƯỜI TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

3.3.1. Đặc điểm chung đối tượng tiền đái tháo đường được can thiệp

Bảng 3.28. Biến đổi số lượng đối tượng điều trị theo thời gian can thiệp

Thời điểm	Tổng số đối tượng (n)	Số bỏ trị (n)	Tỷ lệ bỏ trị %
Bắt đầu điều trị (T ₀)	112	-	-
Sau 6 tháng	100	12	10,7
Từ 6 đến 12 tháng (T ₁₂)	55	45	45

- Số lượng đối tượng giảm dần theo thời gian do bỏ trị chiếm tỷ lệ cao.
- Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu bỏ trị sau 6 tháng là 10,7%, từ tháng 6 đến tháng 12 là 45%.
- Sau 12 tháng có tổng số 57 (50,9%) đối tượng bỏ trị.



Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu theo lý do bỏ trị (n=57)

- Đối tượng bỏ trị với những lý do và tỷ lệ khác nhau.
- Không tuân thủ chế độ điều trị chiếm tỷ lệ cao nhất 37%.
- Các lý do liên quan đến tác dụng phụ của thuốc chiếm tỷ lệ 19,3%.
- Lý do không tuân thủ chế độ uống thuốc và tập luyện, tiết chế ăn uống chiếm 36,9%.

Bảng 3.29. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu bị tác dụng phụ của thuốc (n=112)

Tác dụng phụ	Số đối tượng (n)	Tỷ lệ %
Tiêu chảy	11	9,8
Buồn nôn, nôn	2	1,8
Đau bụng không rõ nguyên nhân	3	2,7
Dị ứng	1	0,9

- Tỷ lệ đối tượng dùng thuốc tiêu chảy chiếm cao nhất 9,8% (các đối tượng này đều bỏ trị).

- Các tác dụng phụ khác gặp không nhiều trên đối tượng nghiên cứu.

Bảng 3.30. Biến đổi tình trạng người tiền đái tháo đường trước và sau điều trị (n=55)

Đặc điểm	Trước ĐT	Sau ĐT
Bình thường (n,%)	0	36
	0%	65,4%
TĐTĐ (n,%)	55	14
	100%	25,5%
Đái tháo đường (n,%)	0	5
	0%	9,1%

- Sau điều trị 12 tháng có sự biến đổi tỷ lệ đối tượng nghiên cứu dựa vào các biểu hiện.

- Tỷ lệ người TĐTĐ giảm còn 25,5%.

- Tỷ lệ đối tượng không còn biểu hiện TĐTĐ sau điều trị là 65,4%.

- Sau điều trị xuất hiện bệnh nhân ĐTĐ týp 2 với tỷ lệ 9,1%.

Bảng 3.31. Biến đổi tình trạng người tiền đái tháo đường theo từng phân nhóm trước và sau điều trị (n=55)

Đặc điểm		Trước ĐT	Sau ĐT
PN1 (n=25)	Bình thường	0 (0%)	14 (56,0%)
	TĐTĐ	31 (100%)	8 (32,0%)
	Đái tháo đường	0 (0%)	3 (12,0%)
PN2 (n=18)	Bình thường	0 (0%)	13 (72,2%)
	TĐTĐ	14 (100%)	4 (22,2%)
	Đái tháo đường	0 (0%)	1 (5,6%)
PN3 (n=12)	Bình thường	0 (0%)	9 (75,0%)
	TĐTĐ	10 (100%)	2 (16,7%)
	Đái tháo đường	0 (0%)	1 (8,3%)

- PN1 với glucose máu lúc đói: 5,6 - 6,9 mmol/l và glucose máu giờ thứ 2 của nghiệm pháp dung nạp đường uống: 7,8 - 11 mmol/l có tỷ lệ đối tượng trở về bình thường thấp nhất 56%; tỷ lệ trở thành ĐTĐ cao nhất 12%.

- PN2 với glucose lúc đói: 5,6 - 6,9 mmol/l và glucose máu giờ thứ 2 của nghiệm pháp dung nạp đường uống < 7,8 mmol/l và PN3 glucose lúc đói <5,6 mmol/l và glucose máu giờ thứ 2 của nghiệm pháp dung nạp đường uống: 7,8 - 11 mmol/l có tỷ lệ đối tượng trở về bình thường gần như nhau.

Bảng 3.32. So sánh giá trị trung bình của một số chỉ số trước và sau điều trị (n=55)

Chỉ số	T0 (1)	T6 (2)	T12 (3)	p1&2	p1&3	p2&3
Glucose lúc đói (<i>mmol/dl</i>)	5,87 ± 0,58	5,47 ± 0,65	5,26 ± 0,99	<0,001	<0,001	> 0,05
Glucose giờ thứ 2 của NPDNG (<i>mmol/l</i>)	8,14 ± 0,98	7,75 ± 1,58	6,68 ± 0,92	> 0,05	< 0,01	< 0,05
HbA1c (%)	6,05 ± 0,23	5,77 ± 0,41	5,63 ± 0,75	<0,001	<0,001	> 0,05
Insulin (μ U/ml)	14,76 ± 2,18	11,94 ± 2,60	10,63 ± 2,34	<0,001	<0,001	<0,001
C-Peptid (<i>ng/ml</i>)	1,72 ± 0,19	1,32 ± 0,24	0,82 ± 0,31	<0,001	<0,001	<0,001

- Sau điều trị giá trị trung bình insulin, C-peptid, glucose, HbA1c của người TĐTĐ giảm có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.33. So sánh giá trị trung bình của một số chỉ số trước và sau điều trị theo 3 PN

Chỉ số	Thời điểm	PN1 (n=25)	PN2 (n=18)	PN3 (n=12)
Glucose lúc đói (mmol/dl)	Trước điều trị	6,13 ± 0,45	6,03 ± 0,39	5,01 ± 0,27
	Sau điều trị	5,81 ± 0,67	4,99 ± 0,79	4,51 ± 0,27
	p	< 0,001		
Glucose giờ thứ 2 của NPDNG (mmol/l)	Trước điều trị	8,62 ± 1,02	9,98 ± 0,63	8,86 ± 1,02
	Sau điều trị	7,42 ± 2,03	6,47 ± 1,22	7,93 ± 2,84
	p	< 0,001		
HbA1c (%)	Trước điều trị	6,08 ± 0,26	6,03 ± 0,21	6,01 ± 0,22
	Sau điều trị	5,6 ± 0,56	5,38 ± 0,5	6,05 ± 1,18
	p	< 0,001		> 0,05
Insulin (μU/ml)	Trước điều trị	14,78 ± 2,2	14,32 ± 2,53	15,39 ± 1,41
	Sau điều trị	11,02 ± 1,79	10,62 ± 2,44	9,82 ± 3,11
	p	< 0,001		
C-Peptid (ng/ml)	Trước điều trị	1,7 ± 0,2	1,7 ± 0,23	1,81 ± 0,13
	Sau điều trị	0,82 ± 0,29	0,78 ± 0,34	0,89 ± 0,31
	p	< 0,001		

- Ba phân nhóm có các chỉ số Glucose máu lúc đói, Glucose giờ thứ 2 của NPDNG, insulin, C - peptid giảm sau điều trị có ý nghĩa.

- PN1 và PN2 có HbA1c giảm sau điều trị có ý nghĩa, riêng PN3 thay đổi không ý nghĩa sau điều trị.

3.3.2. Biến đổi một số yếu tố liên quan trước và sau điều trị

Bảng 3.34. So sánh giá trị trung bình của một số chỉ số trước và sau điều trị (n=55)

Chỉ số	T0 (1)	T6 (2)	T12 (3)	p1&2	p1&3	p2&3
BMI (kg/m^2)	23,98 ± 3,16	23,73 ± 3,16	23,35 ± 3,25	< 0,05	<0,001	< 0,01
Chỉ số vòng bụng (cm)	82,82 ± 9,55	82,62 ± 8,20	82,55 ± 9,25	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Cholesterol (mmol/L)	5,95 ± 0,89	5,47 ± 1,17	5,10 ± 0,96	< 0,05	<0,001	< 0,05
Triglycerid (mmol/L)	2,33 ± 0,87	2,12 ± 0,94	2,07 ± 1,17	> 0,05	> 0,05	> 0,05
HDL-C (mmol/L)	1,24 ± 0,35	1,20 ± 0,41	1,21 ± 0,26	> 0,05	> 0,05	> 0,05
LDL-C (mmol/L)	3,67 ± 0,87	3,30 ± 1,15	2,95 ± 0,84	> 0,05	<0,001	< 0,05
RBC (M/uL)	4.46 ± 0.5	4.51 ± 0.52	4.53 ± 0.64	> 0,05	> 0,05	> 0,05
WBC (K/uL)	8.06 ± 1.75	8.32 ± 2.05	8.64 ± 2.35	> 0,05	> 0,05	> 0,05
PLT (K/uL)	251.1 ± 67.03	247.4 ± 73.3	237.4 ± 89.3	> 0,05	> 0,05	> 0,05

- Giá trị trung bình BMI của đối tượng NC giảm sau điều trị có ý nghĩa.
- Chu vi vòng bụng của đối tượng NC trước và sau điều trị khác biệt không có ý nghĩa.
- Sau điều trị, nồng độ trung bình cholesterol, LDL-C của của đối tượng NC giảm có ý nghĩa so với trước điều trị.
- Nồng độ trung bình triglycerid, HDL-C của của đối tượng NC trước và sau điều trị khác biệt không có ý nghĩa thống kê.
- Biến đổi các chỉ số hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu tại các thời điểm không có ý nghĩa.

Bảng 3.35. Biến đổi tỷ lệ đối tượng nghiên cứu dựa vào các chỉ số trước và sau điều trị (n = 55)

Chỉ số	Trước ĐT	Sau ĐT	p
Béo phì (BMI ≥ 25 kg/m ²)	17 30,9%	16 29,1%	> 0,05
Dư cân (25 > BMI ≥ 23)	38 69,1%	29 52,7%	< 0,05
Béo bụng (Nam ≥ 90 cm; Nữ ≥ 80 cm)	27 49,1%	31 56,4%	> 0,05
Tăng HA (HA $\geq 140/90$ mmHg)	28 50,9%	17 30,9%	< 0,05
HbA1c $\geq 7\%$	0	2 3,6%	< 0,05
Tăng cholesterol	43 78,2%	24 43,6%	< 0,05
Tăng TG	32 58,2%	19 34,5%	< 0,05
Giảm HDL-C	9 16,4%	7 12,7%	< 0,05
Tăng LDL-C	33 60,0%	17 30,9%	< 0,05

- Sau điều trị tỷ lệ đối tượng béo phì, tăng chu vi vòng bụng khác biệt không có ý nghĩa.

- Sau điều trị tỷ lệ đối tượng dư cân giảm có ý nghĩa.

- Tỷ lệ đối tượng THA sau điều trị giảm có ý nghĩa.

- Sau điều trị tỷ lệ đối tượng tăng cholesterol, triglycerid, tăng LDL-C, giảm HDL-C giảm có ý nghĩa thống kê.

3.3.3. Biến đổi kháng insulin trước và sau điều trị

Bảng 3.36. Biến đổi tỷ lệ đối tượng nghiên cứu trước và sau điều trị dựa vào insulin và C-peptid (n=55).

	Chỉ số	Trước ĐT	Sau ĐT	p
Insulin (μ U/ml)	Giảm (< 6,28)	0	0	< 0,001
	Bình thường (6,28 - 11,64)	7 12,7%	39 70,9%	
	Tăng (> 11,64)	48 87,3%	16 29,1%	
C-peptid (ng/ml)	Giảm (< 0,41)	0	1 1,8%	< 0,001
	Bình thường (0,41 - 1,29)	2 3,6%	50 90,9%	
	Tăng (> 1,29)	53 96,4%	4 7,3%	

- Tỷ lệ đối tượng có tăng insulin, C-peptid máu sau điều trị giảm có ý nghĩa thống kê.

- Tỷ lệ đối tượng có insulin, C-peptid máu ở mức bình thường sau điều trị tăng lên có ý nghĩa.

Bảng 3.37. So sánh tỷ lệ người tiền đái tháo đường về các chỉ số KI trước và sau điều trị (n=55)

Chỉ số	Trước ĐT	Sau ĐT	p
HOMA2-IR (Glucose - insulin) (> 1,51)	49 (89,1%)	14 (25,5%)	< 0,001
HOMA2-IR (Glucose - C-peptid) (> 0,94)	53 (96,4%)	5 (9,1%)	< 0,001
HOMA2-%B (Glucose - insulin) (< 70,52)	3 (5,5%)	5 (9,1%)	> 0,05
HOMA2-%B (Glucose - C-peptid) (< 36,8)	0	4 (7,3%)	-
HOMA2-%S (Glucose - insulin) (< 64,12)	49 (89,1%)	14 (25,5%)	< 0,001
HOMA2-%S (Glucose - C-peptid) (< 84,46)	49 (89,1%)	3 (5,5%)	< 0,001

- Tỷ lệ người TĐTĐ sau điều trị có HOMA2-IR tăng tính theo cặp glucose - insulin, glucose - C-peptid đều giảm có ý nghĩa, $p < 0,001$.

- Không có sự khác biệt về biến đổi chức năng tế bào beta ở người TĐTĐ trước và sau điều trị.

- Sau điều trị, tỷ lệ người TĐTĐ có giảm độ nhạy insulin giảm có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$.

Bảng 3.38. So sánh chỉ số kháng insulin trước và sau điều trị (n=55)

Chỉ số	Trước ĐT	Sau ĐT	Thay đổi sau ĐT (%)	p
HOMA2-IR (Glucose - insulin)	1,96 ± 0,29	1,39 ± 0,32	-29,1	< 0,001
HOMA2-IR (Glucose - C-peptid)	1,32 ± 0,15	0,62 ± 0,26	-53,5	< 0,001
HOMA2-%B (Glucose - insulin)	111,59 ± 26,78	115,10 ± 36,73	3,1	> 0,05
HOMA2-%B (Glucose - C-peptid)	84,68 ± 19,74	63,78 ± 19,97	-24,7	< 0,001
HOMA2-%S (Glucose - insulin)	52,26 ± 9,74	75,55 ± 15,44	44,6	< 0,001
HOMA2-%S (Glucose - C-peptid)	76,63 ± 11,18	185,01 ± 61,23	141,4	< 0,001

$$\text{Thay đổi sau điều trị (\%)} = \frac{(\text{Sau điều trị} - \text{trước điều trị})}{\text{Trước điều trị}} \times 100$$

- Giá trị trung bình HOMA2-IR tính theo cặp glucose - insulin và glucose - C-peptid, HOMA2-%B tính theo cặp glucose - C-peptid sau điều trị giảm có ý nghĩa so với trước điều trị.

- Giá trị trung bình HOMA2-%S tính theo cặp glucose - insulin và glucose - C-peptid sau điều trị tăng lên có ý nghĩa.

- Giá trị trung bình HOMA2-%B tính theo cặp glucose - insulin trước và sau điều trị khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

Dựa vào số liệu thu được trong nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, kháng insulin, chức năng tế bào beta, độ nhạy insulin và kết quả can thiệp sau 12 tháng ở 202 người được chẩn đoán TĐTĐ, chúng tôi đưa ra những bàn luận sau:

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm về tuổi, giới, nghề nghiệp, bệnh kết hợp ở đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tuổi trung bình nhóm nghiên cứu là $55,55 \pm 8,01$ tuổi, trong đó tuổi trung bình đối tượng nam là $54,79 \pm 8,13$ tuổi không khác biệt tuổi trung bình đối tượng nữ là $55,93 \pm 7,95$ tuổi. Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là từ 50 - 59 tuổi, chiếm tỷ lệ ít là 35 - 39 tuổi và 70 - 75 tuổi. Khi so sánh về tuổi trung bình nhóm nghiên cứu và nhóm chứng **thì** nhận thấy không có sự khác biệt về tuổi trung bình giới nam, tuổi trung bình giới nữ, tỷ lệ đối tượng theo các nhóm tuổi và tuổi trung bình chung cả nhóm. Những kết quả này giúp so sánh về chỉ số kháng insulin, chức năng tế bào beta và độ nhạy insulin của 2 nhóm được chuẩn xác hơn. Khi so sánh tuổi trong nghiên cứu này với các nghiên cứu khác trong và ngoài nước cùng trên đối tượng TĐTĐ **thì** nhận thấy tuổi của **nhóm đối tượng nghiên cứu** tương tự như trong nghiên cứu của Nguyễn Văn Lành, cao hơn của Trần Ngọc Thanh (nghiên cứu thực hiện trên 98 sinh viên đến thực tập tại Bộ môn Sinh lý học Trường ĐH Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh [9],[26]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về tuổi trùng với nghiên cứu của các tác giả nước ngoài như: Ariel D và cộng sự, Sliem H và cộng sự, Onishi Y và cộng sự [107],[133],[134]. Như vậy, có thể khẳng định TĐTĐ thường xuất hiện ở những người tuổi trung niên.

Nghiên cứu này cho thấy giới nữ chiếm 66,8%, giới nam chỉ có 33,2%. Kết quả nghiên cứu này tương tự như của Nguyễn Văn Lành, Trần Ngọc Thanh và Onishi Y. Các nghiên cứu trên đều có chung một kết quả tỷ lệ đối tượng nữ cao hơn tỷ lệ đối tượng nam mắc tiền đái tháo đường trong cộng đồng cũng như trong mẫu nghiên cứu chọn ngẫu nhiên của chúng tôi [9],[26],[134].

Kết quả nghiên cứu này cho thấy, TĐTĐ có phụ thuộc vào nghề nghiệp. Tỷ lệ người TĐTĐ có nghề nghiệp là lao động trí óc (công nhân viên) và nghỉ hưu, già chiếm 63,9% (lao động nhẹ), lao động chân tay (lao động trực tiếp) là 36,1%. Lao động chân tay chiếm tỷ lệ thấp hơn. Điều này cho thấy tỷ lệ này có xu hướng liên quan đến những người ít hoạt động thể lực, điều này lý giải những người ít hoạt động thể lực thường gặp nhiều rối loạn chuyển hoá trong đó có chuyển hoá glucose hơn những đối tượng khác. Chính điều này là cơ sở cho việc tăng cường hoạt động thể lực góp phần trong điều trị người TĐTĐ bằng thay đổi lối sống [135],[136].

Thống kê cho thấy tỷ lệ người TĐTĐ có kèm theo bệnh lý rối loạn lipid máu chiếm cao nhất, tiếp theo đến HCCH, THA. Một hạn chế trong nghiên cứu này là không phân tích rõ được các bệnh cụ thể, nên không thể bàn luận sâu hơn về mối quan hệ giữa các bệnh lý mà đối tượng mắc phải trên người TĐTĐ. Nhưng kết quả trên một phần nào cũng cho thấy bức tranh chung là người TĐTĐ thường kèm theo các bệnh lý tim mạch và rối loạn chuyển hoá khác. Và hầu hết các đối tượng đến được phát hiện tiền đái tháo đường không phải vì triệu chứng của tiền đái tháo đường xuất hiện mà do các triệu chứng bệnh lý kèm theo.

4.1.2. Đặc điểm một số chỉ số xét nghiệm ở đối tượng nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu cho thấy, nhóm nghiên cứu người TĐTĐ có nồng độ glucose máu, HbA1c, insulin, C-peptid cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa, $p < 0,001$. Nồng độ trung bình của các chỉ số cholesterol, triglycerid, LDL-C

nhóm nghiên cứu cao hơn, nồng độ trung bình HDL-C nhóm nghiên cứu thấp hơn nhóm chứng, $p < 0,001$. Điều này cho thấy, những người TĐTĐ không những thay đổi các chỉ số liên quan đến glucose máu mà còn thay đổi các chỉ số liên quan đến yếu tố nguy cơ đó là rối loạn lipid máu. Nghiên cứu của Trần Thị Đoàn cũng trên đối tượng TĐTĐ cho thấy nồng độ trung bình glucose máu lúc đói là $5,82 \pm 0,63$ mmol/l và nồng độ trung bình giờ thứ 2 sau nghiệm pháp dung nạp là $9,00 \pm 1,01$ mmol/l [137]. Biswas SK và cộng sự cũng trên người TĐTĐ cho thấy nồng độ glucose máu lúc đói là $5,1 \pm 0,6$ mmol/l và giờ thứ 2 của nghiệm pháp dung nạp là $8,2 \pm 1,4$ mmol/l [138]. Nồng độ glucose máu nhóm nghiên cứu người TĐTĐ cao hơn nhóm chứng thường có ý nghĩa, $p < 0,001$ cả glucose máu lúc đói và giờ thứ 2 sau nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống. Như vậy, kết quả của **nghiên cứu này** trùng với kết quả các tác giả đã nghiên cứu trước đó [107],[137]. Đặc điểm glucose máu lúc đói nhóm nghiên cứu trong nghiên cứu cũng như đặc điểm glucose máu giờ thứ 2 sau nghiệm pháp chứng minh người TĐTĐ có rối loạn glucose máu ngay cả lúc đói và cả làm nghiệm pháp. Điều này chứng tỏ rối loạn đường máu liên quan đến chức năng tế bào beta và kháng insulin là cơ chế của TĐTĐ. Thực hiện các định lượng nồng độ insulin và C-peptid ở nhóm đối tượng TĐTĐ chúng tôi thấy tỷ lệ tăng nồng độ insulin trong máu người TĐTĐ là 72,3% và tăng C-peptid là 89,1%. Một câu hỏi được đặt ra tại sao người TĐTĐ có tăng nồng độ insulin và C-peptid so với người bình thường với tỷ lệ cao như vậy mà nồng độ glucose máu lúc đói cũng như giờ thứ 2 sau nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống cao hơn nhóm người bình thường? Có thể giải thích vấn đề này là kháng insulin, giảm độ nhạy insulin và suy giảm chức năng tế bào beta là nguyên nhân của hiện tượng này.

Bảng 4.1. Nồng độ glucose máu lúc đói, insulin ở người tiền đái tháo đường của một số tác giả

Tác giả	Glucose máu (mmol/l)		Insulin máu (μ U/ml)	
	Nhóm NC	Chứng	Nhóm NC	Chứng
Kết quả nghiên cứu	$5,94 \pm 0,56$	$4,73 \pm 0,44$	$13,55 \pm 2,69$	$8,96 \pm 1,34$
Trần Thị Đoàn [137]	$5,82 \pm 0,63$			
Biswas SK và cs [138]	$5,1 \pm 0,6$	$4,7 \pm 0,5$	11,5 (8,6 - 17,8)	9,3 (6,7 - 14,8)
Ariel D và cs [107]	$5,7 \pm 0,5$	$4,8 \pm 0,5$	$110,4 \pm 65,7$ (pmol/l)	$70,3 \pm 36,4$ (pmol/l)

4.1.3. Đặc điểm một số yếu tố liên quan ở người tiền đái tháo đường

Mặc dù những người có trạng thái TĐTĐ hầu hết không có những triệu chứng lâm sàng của ĐTĐ như ăn nhiều, uống nhiều, tiểu nhiều và gầy sút cân, nhưng vẫn được gọi là người TĐTĐ, bởi những người này có một số biểu hiện liên quan đến cơ chế bệnh sinh, các yếu tố nguy cơ hay gặp ở ĐTĐ.

4.1.3.1. Đặc điểm về các chỉ số nhân trắc

Đo và tính toán một số chỉ số nhân trắc của nghiên cứu này có kết quả như sau: Chỉ số vòng bụng trung bình nhóm nghiên cứu là $85,47 \pm 9,92$ cm trong đó nam là $90,36 \pm 9,13$ cm, nữ là $83,04 \pm 9,41$ cm. Chỉ số BMI trung bình nhóm nghiên cứu là $24,36 \pm 3,12$ kg/m², trong đó nam là $24,94 \pm 3,12$ kg/m² và nữ là $24,07 \pm 3,09$ kg/m². Khi so sánh với nhóm chứng người bình thường các chỉ số này đều cao hơn có ý nghĩa, $p < 0,001$. Tỷ lệ đối tượng thừa cân và béo phì nhóm nghiên cứu chiếm 65,3% trong khi đó nhóm chứng không có người thừa cân, béo phì. Tăng chỉ số vòng bụng và thừa cân béo phì liên quan đến cơ chế bệnh sinh TĐTĐ và ĐTĐ tít 2 [38]. Các nghiên cứu khác tại Việt Nam về đối tượng TĐTĐ hoặc ĐTĐ tít 2 đều cho thấy, tỷ lệ

đôi tượng có BMI ≥ 23 đều chiếm tỷ lệ cao [26],[136],[137]. Nghiên cứu của Biswas SK và cộng sự, của Ariel D và cộng sự, của Liu J và cộng sự ... đều cho kết quả tương tự như kết quả của **nghiên cứu này**: Nhóm nghiên cứu người TĐTĐ có BMI và chỉ số vòng bụng trung bình cao hơn nhóm người bình thường và tỷ lệ người thừa cân béo phì cũng cao hơn nhóm chứng trong các nghiên cứu này [107],[138].

Như vậy, có thể khái quát rằng người TĐTĐ thường trên thể trạng béo bụng, thừa cân và béo phì. Giải thích cho vấn đề này các nhà khoa học đã khẳng định thừa cân, béo phì là nguy cơ người mắc TĐTĐ và ĐTĐ tít 2 bởi nó liên quan đến cơ chế đề kháng insulin ở nhóm người thừa cân và béo phì. Ngày nay khi mà xã hội đạt tới mức xã hội hóa cao, lao động thể lực giảm xuống, tình trạng thừa mỡ, thừa năng lượng tăng lên thì yếu tố này cũng được xem là thủ phạm của cả bệnh béo phì và TĐTĐ cũng như ĐTĐ tít 2. Trong thực tế nhiều bằng chứng khoa học chứng minh rằng giảm cân cải thiện tình trạng tăng nhạy cảm của insulin và ngược lại. Đã có nhiều nghiên cứu thực nghiệm cho thấy những biến chứng của béo phì như ĐTĐ là kết quả của chuyển hóa bất thường của sự dư thừa các acid béo tự do, các triglycerid trong các tế bào không phải tế bào mỡ. Các nghiên cứu cũng đã chứng minh rằng các tế bào beta của đảo tụy khi bị tích lũy quá nhiều mỡ sẽ bị nhiễm độc mỡ. Chính nhiễm độc lipid là nguyên nhân gây chết tế bào. Đây cũng là chứng cứ để giải thích sự tiến triển tịnh tiến, lâu dài hàng chục năm giai đoạn tiền lâm sàng của người mắc bệnh ĐTĐ tít 2, ngày nay giai đoạn này được gọi là giai đoạn “tiền đái tháo đường”. Trong bệnh béo phì, quá trình tích lũy mỡ xảy ra trong một thời gian dài, do đó sự suy giảm khả năng tự bảo vệ chống lại quá trình nhiễm mỡ có thể xảy ra ở một số thời điểm và triglycerid dần được tích lũy lại. Người ta thấy ở người béo phì, ĐTĐ lâm sàng thường xuất hiện sau khi 50 - 70% tế bào tiểu đảo tụy bị tổn thương, trong khi thực nghiệm bằng cách cắt bỏ tụy thì phải trên 90% lượng tế bào đảo bị cắt bỏ,

bệnh ĐTD mới xuất hiện. Cũng trong thực nghiệm, nếu dùng leptin - một hormon có vai trò chống lại quá trình nhiễm mỡ, làm giảm lượng triglycerid trong tế bào thì khả năng bài tiết insulin được kích thích bởi nồng độ glucose cao, lưu hành trong máu sẽ được khôi phục. Trong bệnh béo phì, mức acid béo tự do tăng mạn tính đã có tác động ức chế sự tiếp nhận các glucose được hoạt hóa bởi insulin. Các nghiên cứu cũng cho thấy tăng mức acid béo tự do trong máu gây ra một khiếm khuyết vận chuyển hoặc phosphoryl hóa, bằng chứng là hoạt tính của glycogen synthase bị ức chế rõ rệt vào đúng thời điểm thu nhận các thay đổi trạng thái lỏng của màng tế bào, gây ảnh hưởng đến thụ thể insulin được gắn vào lớp lipid kép của bào tương. Acid béo tự do cũng làm tăng đề kháng insulin ở gan (đề kháng trung tâm) - tuy vấn đề này vẫn đang được tranh luận [139],[140],[141].

4.1.3.2. Đặc điểm huyết áp ở người tiền đái tháo đường

Kết quả nghiên cứu này cho thấy, nhóm đối tượng TĐTD có chỉ số huyết áp tâm thu và tâm trương trung bình cao hơn nhóm chứng, $p < 0,001$. Tỷ lệ bệnh nhân THA trong nghiên cứu là 43,1%, nhóm nghiên cứu nam có tỷ lệ THA là 49,3%, nhóm nữ thấp hơn tỷ lệ THA là 40,0%. Giá trị trung bình HA tâm thu ở nam và nữ không có sự khác biệt, tuy nhiên HA tâm trương trung bình ở nam cao hơn nữ có ý nghĩa, $p < 0,05$. Nghiên cứu của Trần Thị Đoàn tỷ lệ THA là 34,4% ở nhóm nghiên cứu người TĐTD [137]. Nghiên cứu của Biswas SK và cộng sự cho thấy giá trị HA tâm thu và tâm trương trung bình nhóm TĐTD cao hơn nhóm chứng, $p < 0,05$ [138]. Nghiên cứu của Ariel D và cộng sự cũng cho thấy cả HA tâm thu và tâm trương trung bình nhóm nghiên cứu người TĐTD cao hơn nhóm chứng, $p < 0,001$ [107]. Như vậy, các nghiên cứu đều đồng quan điểm người TĐTD có chỉ số HA tâm thu và tâm trương cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa.

Đái tháo đường và THA là 2 bệnh lý bên ngoài có vẻ khác biệt nhưng thực tế luôn xảy ra trên cùng người ĐTD, đặc biệt bệnh nhân ĐTD tít 2. Ở

những người TĐTĐ mối liên quan này cũng thường gặp. Trên lâm sàng khó phân biệt bệnh nguyên THA ở bệnh nhân ĐTĐ. THA trong người TĐTĐ thường là một trong những biểu hiện của hội chứng chuyển hóa liên quan kháng insulin. So với đối tượng không TĐTĐ, THA ở người TĐTĐ có những đặc điểm bao gồm tăng nhạy cảm muối, hạ huyết áp tư thế và tăng huyết áp tâm thu đơn độc. Sự liên quan giữa THA, béo phì, kháng insulin và TĐTĐ rất phức tạp. Mối quan hệ 2 chiều được khẳng định hầu hết các nghiên cứu. Các lý do có thể làm gia tăng rối loạn dung nạp glucose, TĐTĐ và ĐTĐ tít 2 ở người THA nguyên phát cũng đã được nghiên cứu. Chúng bao gồm rối loạn thành phần tổ chức cơ vân (nhiều mỡ và giảm các sợi cơ co nhạy cảm chậm với insulin), giảm lưu lượng máu đến tổ chức cơ là kết quả của sự phì đại mạch máu, thưa thớt mạch máu, co mạch và rối loạn đáp ứng điều hoà hậu thụ thể đối với insulin [142]. Kháng insulin và tăng nồng độ insulin máu làm gia tăng các hoạt động giao cảm, thường phối hợp với giữ muối thận và thuận lợi cho sự gia tăng đề kháng mạch máu. Bình thường insulin có tác dụng gây giãn mạch và gia tăng lưu lượng máu đến cơ thuận lợi cho sử dụng glucose. Tác dụng này qua trung gian một phần gia tăng sản xuất chất NO do insulin làm tăng hoạt động của NO synthase. Giảm nồng độ insulin trong cơ khi béo phì, ĐTĐ cũng như TĐTĐ là kết quả của sự giảm khả năng kích thích NO.

4.1.3.3. Đặc điểm rối loạn lipid máu ở người tiền đái tháo đường

Tình trạng bắt đầu tăng glucose máu ở TĐTĐ sẽ diễn biến đồng thời thương tổn chức năng tế bào beta và tăng đề kháng insulin ở ngoại biên gia tăng nguy cơ biến chứng tim mạch. Bất thường chuyển hóa trước tiên là tình trạng kháng insulin ở nhiều mô của cơ thể, cụ thể ở gan, mô mỡ, cơ, sự tích tụ acid béo tự do ở mô mỡ cũng như các mô khác như gan, cơ, tụy tạng (tích tụ mỡ nội tạng). Sự lắng đọng mỡ ở nội tạng từ đó làm phóng thích các adipocytokine tiền viêm như TNF- α , interleukin - 6, leptin, và các chất khác như MCP - 1 (macrophages and monocytes chemoattractant protein), PAI - 1 (plasminogen activator inhibitor), adiponectine, adipisin và ASP (acylation

stimulating protein), resistin... các chất này góp phần gây đề kháng insulin. Chính sự đề kháng insulin kèm tăng insulin máu gây nên nhiều tác hại lên hệ tim mạch như tăng huyết áp, thay đổi chức năng nội mạc mạch máu, rối loạn lipid máu, thay đổi chức năng tiểu cầu và sự đông máu. Tác động của tăng glucose máu đối với lipid và lipoprotein khó được đánh giá vì không có sự đồng nhất các yếu tố tham gia vào chu trình sinh bệnh học của bệnh. Rối loạn chuyển hóa lipid thường liên quan đến tình trạng kháng insulin, tăng insulin máu, ngoài ra có một số yếu tố khác cũng tham gia vào cơ chế này như yếu tố di truyền, tuổi, chế độ dinh dưỡng, thuốc hạ glucose máu [41].

Trong nghiên cứu này có tới 80,7% người TĐTĐ có rối loạn ít nhất 1 thành phần lipid máu. Tỷ lệ tăng cholesterol trong nghiên cứu là 69,3%, tăng TG là 48,5%, tăng LDL-C là 54,0% và giảm HDL-C là 19,8%. Nồng độ trung bình các chỉ số cholesterol, TG, LDL-C nhóm nghiên cứu người TĐTĐ cao hơn, nồng độ HDL-C thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa, $p < 0,001$. Khi so sánh với các tác giả trong và ngoài nước chúng tôi nhận thấy kết quả này hoàn toàn tương đồng. Nghiên cứu của Trần Thị Đoàn trên 160 người TĐTĐ thấy tỷ lệ rối loạn ít nhất 1 thành phần lipid máu là 79,4%. Tỷ lệ tăng cholesterol, TG, LDL-C lần lượt là 21,2%, 51,9% và 22,5%, tỷ lệ người TĐTĐ có giảm HDL-C là 40,6% [137]. Nghiên cứu của Ariel D và cộng sự cũng cho thấy nồng độ cholestrol, TG, LDL-C trung bình nhóm nghiên cứu người TĐTĐ cao hơn, HDL-C trung bình thấp hơn nhóm chứng khoẻ mạnh, $p < 0,001$ [107]. Như vậy, các nghiên cứu trong và ngoài nước trên người TĐTĐ đều cho kết quả tương tự và kết luận người tiền đái tháo đường có kèm theo RLLP máu là phổ biến.

4.1.3.4. Đặc điểm các yếu tố liên quan khác ở người tiền đái tháo đường

Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy, TĐTĐ liên quan đến HCCH [143]. Các thành tố của HCCH bao gồm béo bụng, THA, tăng TG, giảm HDL-C và tăng glucose máu lúc đói. Nghiên cứu này cho thấy có 62,9%

người béo bụng, 66,3% tăng TG $\geq 1,7$ mmol/l, 60,4% giảm HDL-C, 53,0% người có HA $\geq 130/85$ mmHg và 82,7% người có glucose máu lúc đói $\geq 5,6$ mmol/l. Tỷ lệ người TĐTĐ có HCCH là 59,4%. Như vậy, cũng có hơn ½ số đối tượng nghiên cứu có HCCH. Những chỉ số đánh giá HCCH đều liên quan đến tình trạng béo phì của đối tượng NC. Béo phì, đặc biệt là béo phì dạng nam là nguy cơ của THA, TĐTĐ và ĐTĐ. Tần suất của HCCH, TĐTĐ và ĐTĐ tít 2 gia tăng theo tuổi, béo phì và lối sống tĩnh tại. Nguyên nhân của hội chứng chuyển hoá phức tạp bao gồm di truyền và các bất thường mắc phải. Béo dạng nam là yếu tố chính trong bệnh sinh của hội chứng này. Đó là đặc trưng bởi sự lắng đọng mỡ ở phần trên hoặc là trung tâm của cơ thể “mỡ nội tạng”. Tế bào mỡ nội tạng thường hoạt hoá và kháng insulin nhiều hơn tế bào mỡ ngoại biên. Chúng phóng thích nhiều cytokine như là TNF- α và IL-6 làm thúc đẩy phản ứng viêm, rối loạn lipid máu, THA, microalbumin niệu, bất thường về đông máu và rối loạn tiêu sợi huyết. Thoái biến mỡ ở mỡ bụng phóng thích acid béo tự do là cơ chất tạo triglycerid ở gan. Hệ thống RAS cũng tăng hoạt trong tế bào mỡ trung tâm. Ngoài ra các peptid dẫn xuất từ tế bào mỡ có vai trò hỗ trợ trong hội chứng chuyển hoá. Nồng độ leptin tăng cao ở người béo phì và nồng độ leptin này có thể kích thích hệ thống thần kinh giao cảm và có thể góp phần trong bệnh sinh tăng huyết áp phối hợp với béo phì. Chất adiponectin có tác dụng kháng viêm và nồng độ chúng rất thấp trong các tình huống kháng insulin. Giảm nồng độ adiponectin có thể rất quan trọng, vai trò của adiponectin là thúc đẩy giãn mạch qua trung gian insulin và hoạt động vận chuyển glucose. Tăng nồng độ của resistin (một chất peptid dẫn xuất tế bào mỡ) trong mỡ nội tạng phối hợp trong kháng insulin và béo phì. Chất peptid này có tác dụng ngược lại với chất adiponectin làm ức chế tác dụng chuyển hoá insulin [144],[145],[146].

Tình trạng hút thuốc và uống rượu ở người tiền đái tháo đường: Kết quả nghiên cứu này cho thấy có 22,8% người TĐTĐ có uống rượu, 15,3% có

hút thuốc, số đối tượng chủ yếu là nam giới. Thuốc lá và rượu là yếu tố góp phần làm thúc đẩy quá trình xơ vữa động mạch và làm tăng cholesterol gây hại như LDL-C, thuốc lá còn gây ra đề kháng insulin làm cho đường máu tăng cao. Những người có thói quen uống rượu và hút thuốc thường kèm theo thói quen ăn uống quá độ hoặc ít ăn. Những thói quen này làm rối loạn chuyển hoá các chất trong cơ thể bao gồm lipid và glucose máu. Giảm các chất chống oxy hoá (NO) cũng xảy ra trên đối tượng nhóm người này. Quá trình kháng insulin xuất hiện và gia tăng ở nhóm người có thói quen hút thuốc và uống rượu, cuối cùng gây rối loạn dung nạp glucose máu, có thể dễ xuất hiện ĐTĐ tít 2 nhóm người này.

Đặc điểm các yếu tố gia đình ở người tiền đái tháo đường. Các yếu tố nguy cơ liên quan xuất hiện TĐTĐ được y văn đưa ra bao gồm: Ít vận động, tăng TG hoặc giảm HDL-C máu, gia đình có người mắc ĐTĐ, THA và béo phì. Tỷ lệ yếu tố gia đình gặp trong nghiên cứu này là 26,8%. Trước đây, người ta biết đến bệnh đái tháo đường bị ảnh hưởng bởi các yếu tố nguy cơ như tuổi, tăng huyết áp, vòng eo lớn và ít hoạt động thể lực, người có tiền sử gia đình bố hoặc mẹ đẻ hoặc anh, chị, em ruột bị ĐTĐ. Những nhóm đối tượng này có nguy cơ bị ĐTĐ cao gấp 2,37 lần so với người không có tiền sử gia đình bị ĐTĐ. Hiện nay, các nhà khoa học đã chứng minh, ngoài các yếu tố nguy cơ trên, bệnh ĐTĐ còn bị ảnh hưởng bởi yếu tố gen. Các nhà khoa học đã nghiên cứu xác định rõ hai gen TCF7L2 và PPARG, được coi là gen nhạy cảm đối với bệnh ĐTĐ tít 2, có tính đến ảnh hưởng của yếu tố nhân trắc, dinh dưỡng, lối sống và điều kiện kinh tế xã hội ở người Việt Nam. Nếu xác định được gen gây bệnh này thì có thể xác định được đối tượng nào, cộng đồng nào có nguy cơ cao đối với bệnh ĐTĐ và những biện pháp can thiệp để làm giảm nguy cơ đó. Sự biểu hiện của gen TCF7L2 ở tế bào beta tuyến tụy có liên quan đến việc tiết insulin cũng như sự sống sót của các tế bào này. Nồng độ protein TCF7L2 bị giảm đi ở người ĐTĐ tít 2 có liên quan đến sự

điều hoà xuôi chiều của GIP- và GLP-1 receptors và sự rối loạn chức năng của các tế bào beta tuyến tụy. Gen PPARG có chức năng điều hòa việc dự trữ acid béo và chuyển hóa glucose. Gen PPARG với biến dị tại vị trí 12 có liên quan đến ĐTD tít 2 thông qua cơ chế ảnh hưởng đến sự đề kháng insulin. Một số thuốc điều trị ĐTD thông qua tác động đến gen này làm giảm đường máu mà không thông qua cơ chế kích thích tiết insulin của tuyến tụy.

Ít vận động cũng là yếu tố nguy cơ ở người TĐTD. Lối sống tĩnh ít vận động, dành thời gian nhiều cho xem tivi, đọc báo, làm việc bằng máy vi tính, nói chuyện qua điện thoại, lái xe, ăn uống cùng với khẩu phần ăn không hợp lý, dư thừa năng lượng sẽ dẫn tới béo phì, tăng huyết áp, đái tháo đường... Cùng khẩu phần năng lượng như nhau, nhóm người ít vận động sẽ có nguy cơ bị béo phì và rối loạn chuyển hoá khác trong đó có rối loạn chuyển hoá glucose cao hơn so với nhóm người vận động nhiều.

Trong tổng số 202 đối tượng nghiên cứu, người TĐTD ít nhất cũng có 1 nguy cơ, có đối tượng có đủ cả 5 nguy cơ trên. Rất khó để tách biệt khẳng định các yếu tố này là nguyên nhân gây nên tình trạng TĐTD ở những đối tượng này hay không, nhưng với kết quả của **nghiên cứu cho** thấy có mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ này với người TĐTD trong nghiên cứu.

4.2. CHỈ SỐ KHÁNG INSULIN VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ

4.2.1. Chỉ số kháng insulin

4.2.1.1. Đặc điểm nồng độ insulin, C-peptid ở đối tượng nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu **này** cho thấy: Nồng độ insulin máu có mối tương quan thuận mức độ vừa với nồng độ C-peptid trên người TĐTD với $r = 0,449$, $p < 0,01$. Nhóm nghiên cứu người TĐTD có mối tương quan thuận mức độ vừa đến chặt giữa các chỉ số kháng insulin, chức năng tế bào beta, độ nhạy insulin tính theo mô hình HOMA2 cặp insulin và C-peptid, $p < 0,05$.

Kết quả của **nghiên cứu** cho thấy, ở người TĐTĐ luôn có một tình trạng xảy ra song hành tăng nồng độ insulin, C-peptid máu và xảy ra đồng thời cả kháng insulin, giảm chức năng tế bào beta, giảm độ nhạy insulin. Nhiều nghiên cứu của các tác giả khác trên đối tượng ĐTĐ tít 2 cũng kết luận tình trạng này [11]. Và trên đối tượng TĐTĐ các tác giả khác trên thế giới cũng đưa ra một kết luận như vậy [107],[133],[134]. Rõ ràng người TĐTĐ, thì hiện tượng tăng insulin, tăng kháng insulin, giảm chức năng tế bào beta, giảm độ nhạy insulin là phổ biến. C-peptid và insulin là 2 chỉ số đánh giá hoạt động chức năng tế bào beta tiết của đảo tụy. C-peptid có ý nghĩa hơn khi đánh giá chức năng tế bào beta ở bệnh nhân ĐTĐ có dùng insulin để duy trì đường máu. Các y văn đã khẳng định C-peptid kết nối các chuỗi A và B của insulin trong phân tử proinsulin. Proinsulin được chuyển thành insulin ở các tế bào beta của tụy. C-peptid (một polypeptid bất hoạt) là sản phẩm phụ của sự chuyển đổi này. Insulin và C-peptid được giải phóng với lượng tương đương vào tuần hoàn, vì vậy nồng độ C-peptid có mối tương quan với nồng độ insulin nội sinh và không bị tác động do dùng insulin ngoại sinh (không chứa C-peptid) [134],[146]. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ở người tiền đái tháo đường vẫn có quá trình tổng hợp insulin và C-peptid song hành nhau, gây tăng cả 2 chất trong máu.

4.2.1.2. Đặc điểm kháng insulin ở người tiền đái tháo đường

Kháng insulin là đặc điểm đặc trưng của bệnh nhân ĐTĐ tít 2, đặc điểm kháng insulin ở người TĐTĐ có gì khác là một vấn đề chúng tôi cần phải trả lời. Sử dụng mô hình HOMA2 để đánh giá kháng insulin nhóm 202 đối tượng TĐTĐ so sánh với 90 người bình thường bởi 2 chỉ số HOMA2-IR tính theo insulin và HOMA2-IR tính theo C-peptid **thì** nhận thấy: Nhóm nghiên cứu có giá trị trung bình HOMA2-IR tính theo cả 2 chỉ số đều cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa, $p < 0,001$. Nhóm nghiên cứu cũng có tỷ lệ người TĐTĐ có chỉ số

HOMA2-IR cả 2 chỉ số cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa, $p < 0,001$. Như vậy cả tỷ lệ và giá trị trung bình của HOMA2-IR tính theo cả 2 chỉ số insulin và C-peptid nhóm nghiên cứu người TĐTĐ đều cao hơn nhóm chứng thường có ý nghĩa với $p < 0,001$. So với kết quả của các tác giả nước ngoài chúng tôi nhận thấy kết quả của **nghiên cứu này** giống kết quả của Biswas SK và cộng sự, của Ariel D và cộng sự, của Sliem H và cộng sự, của Onishi Y và cộng sự [107],[133],[134],[138]. Rất tiếc chưa có kết quả của tác giả Việt Nam nào công bố để chúng tôi so sánh.

Nhiều nghiên cứu trên thế giới về kháng insulin ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 (diễn biến tiên triển của người TĐTĐ) cho thấy kháng insulin ở nhóm này là phổ biến [56],[146]. Kháng insulin là một khái niệm thể hiện sự gia tăng nồng độ insulin và giảm nhạy cảm insulin của cơ quan đích. Kháng insulin là tình trạng suy giảm tác dụng sinh học của insulin, biểu hiện bằng gia tăng nồng độ insulin máu. Nói cách khác, kháng insulin xảy ra khi tế bào của mô đích không đáp ứng hoặc bản thân các tế bào chống lại sự tăng insulin máu. Cơ chế bệnh sinh của bệnh đái tháo đường tít 2 khá phức tạp, là hậu quả của những bất thường xuất hiện ở cơ thể người bệnh. Sự tương tác giữa những rối loạn liên quan đến di truyền và yếu tố môi trường dẫn đến sự xuất hiện các cơ chế gây bệnh. Ba cơ chế bệnh sinh chủ yếu của bệnh đái tháo đường tít 2 bao gồm: Kháng insulin tại mô đích; rối loạn chức năng tế bào beta dẫn đến giảm tiết insulin; rối loạn chức năng tế bào alpha gây tăng tiết glucagon dẫn đến tăng sản xuất glucose từ gan. Kháng insulin là cơ chế bệnh sinh chủ yếu, quan trọng nhất của bệnh đái tháo đường tít 2 nói chung và TĐTĐ nói riêng. Tuy vậy mức độ biểu hiện và vai trò của kháng insulin lại liên quan đến chủng tộc, quốc gia và vùng lãnh thổ, theo đó ở người Châu Á đôi khi suy giảm chức năng tế bào beta có thể là nổi trội hơn. Kháng insulin xuất hiện từ giai đoạn

tiền đái tháo đường của ĐTD týp 2. Ở giai đoạn này, việc tăng tiết insulin nhằm bù lại sự giảm nhạy cảm của insulin đối với các mô đích, cố gắng duy trì tình trạng ổn định của glucose huyết thanh. Khi kháng insulin đạt đến mức độ đỉnh cho dù tăng tiết insulin cũng không bù lại được thì khi đó sẽ xuất hiện bệnh đái tháo đường týp 2 trên lâm sàng. Đối với những trường hợp nhờ tiết chế ăn uống phù hợp, rèn luyện thể lực, giảm cân dư thừa, điều trị rối loạn lipid máu thì có thể sẽ không xuất hiện đái tháo đường týp 2 và trong trường hợp đó mức độ kháng insulin có thể thuyên giảm. Kháng insulin ở bệnh nhân ĐTD týp 2 và TĐTD bao gồm các biểu hiện sau [10],[56]:

- Sự xuất hiện các sản phẩm chế tiết bất thường của tế bào beta.
- Sự xuất hiện chất đối kháng với tác dụng insulin trong máu.
- Khiếm khuyết hoạt động của insulin tại các mô đích.
- Rối loạn tiếp cận của insulin đến tổ chức.

Có giả thuyết cho rằng tăng insulin máu có thể là biểu hiện có trước và kháng insulin là cơ chế thứ phát chống lại tình trạng tăng insulin. Tuy vậy cũng có thể cả kháng insulin và biến đổi chức năng tế bào beta đều có thể là thứ phát sau một rối loạn rất phổ biến đó là tăng acid béo tự do và insulin, là bằng chứng của kháng insulin ở tế bào mỡ đối với tác dụng ức chế phân hủy lipid của insulin. Kháng insulin gây ức chế tiêu lipid máu, quá trình này xảy ra ở các tế bào mỡ. Kháng insulin là nguyên nhân dẫn đến tăng glucose huyết thanh song kháng insulin ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 và TĐTD cũng là hậu quả của kiểm soát các chỉ số chuyển hóa trong đó có glucose, lipid và acid uric máu. Ngoài ra sự khiếm khuyết bài tiết insulin cũng liên quan với kháng insulin. Sự khiếm khuyết bài tiết insulin càng nặng thì càng làm gia tăng mức độ kháng insulin [56].

4.2.1.3. Đặc điểm chức năng tế bào beta ở người tiền đái tháo đường

Sử dụng chỉ số HOMA2-%B để đánh giá chức năng tế bào beta nhóm nghiên cứu người TĐTĐ so sánh với người bình thường chúng tôi thu được các kết quả: Chỉ số HOMA2-%B nhóm nghiên cứu tính theo insulin là $102,31 \pm 26,23$ thấp hơn nhóm chứng là $120,52 \pm 25,00$, $p < 0,001$. Tuy nhiên tính theo C-peptid chỉ số này nhóm nghiên cứu lại không khác biệt với nhóm chứng, $p > 0,05$. Tương tự, tỷ lệ đối tượng có giảm chức năng tế bào beta nhóm nghiên cứu là 7,4% trong khi đó nhóm chứng không thấy. Điều này cho thấy có hiện tượng giảm chức năng tế bào beta ở nhóm nghiên cứu người TĐTĐ. C-peptid là một chỉ số đánh giá gián tiếp tăng hoặc giảm nồng độ insulin máu. Như vậy, thực tế người TĐTĐ có giảm chức năng tế bào beta mức thấp. Kết quả của chúng tôi phù hợp với kết quả các nghiên cứu nước ngoài [98],[138],[147].

C-peptid là một peptid gồm 31 gốc acid amin, được sinh tổng hợp bởi tế bào beta của đảo tụy cùng lúc với insulin từ proinsulin dưới tác dụng của enzym thủy phân là Protease. Như vậy, việc định lượng C-peptid trong máu có thể giúp đánh giá khả năng hoạt động của các tế bào beta của tụy ngoại tiết. Theo quá trình tổng hợp, lượng peptid và insulin được tế bào beta đảo tụy sản xuất và bài tiết với lượng như nhau vào máu tuần hoàn qua đường tĩnh mạch cửa. Tuy nhiên, do C-peptid được đào thải qua thận còn insulin được đào thải chủ yếu qua gan và cũng do thời gian bán hủy (half-life) của C-peptid là khoảng 30 phút và của insulin là 5 phút nên nồng độ C-peptid trong máu thường cao hơn nồng độ insulin khoảng 5 lần. C-peptid không chỉ là sản phẩm phụ của sự sinh tổng hợp insulin mà còn là một chất có hoạt tính sinh học. Việc thay thế C-peptid kết hợp với việc cung cấp insulin có thể ngăn cản sự phát triển hoặc làm chậm tiến triển của những biến chứng của đái tháo đường [10],[148]. Như vậy, người TĐTĐ có sự khác biệt giữa insulin và C-

peptid máu do các đặc điểm trên. Các tế bào beta (tế bào tạo ra insulin) ngừng hoạt động và bắt đầu chết đi (trên thực tế, đa số những người mắc bệnh ĐTD týp 2 đều hiện đã mất một nửa chức năng tế bào beta tính tới thời điểm họ được chẩn đoán là mắc căn bệnh này). Khi số lượng và chức năng của các tế bào beta giảm xuống, tuyến tụy có thể ngày càng tạo ra ít insulin hơn [138].

4.2.1.4. Đặc điểm độ nhạy insulin ở người tiền đái tháo đường

Trong cơ chế bệnh sinh TĐTD cũng như ĐTD týp 2, giảm độ nhạy insulin là một trong những cơ chế tham gia tích cực. Mặc dù nồng độ insulin vẫn duy trì bình thường, thậm chí còn cao trong máu, nhưng do độ nhạy insulin giảm nên bệnh nhân vẫn có tình trạng tăng glucose máu. Độ nhạy insulin chính là tỷ lệ phần trăm nghịch đảo của kháng insulin, trên người TĐTD và ĐTD týp 2 giảm chức năng tế bào beta, giảm độ nhạy insulin và giảm khối lượng tế bào beta là nét đặc trưng thường gặp trong sự phát triển của bệnh, bởi vì hoạt động tiết insulin của tế bào beta xảy ra liên tục và tế bào beta phải tiếp xúc với nhiều loại tác động của các sản phẩm quá trình glycat hóa như protein bị glycat hóa, tổn thương hệ vông nội mô và bào tương. Nhiều nghiên cứu mới đây cũng nói đến sự hiện diện của các tự thực bào tại tế bào beta dẫn đến những tổn thương tế bào bất hồi phục [149],[150].

Kết quả nghiên cứu này cho thấy chỉ số HOMA2-%S ở nhóm nghiên cứu tính theo insulin là $57,75 \pm 13,44$ thấp hơn nhóm chứng là $89,38 \pm 12,63$ có ý nghĩa, $p < 0,001$. Tính theo C-peptid thì HOMA2-%S của nhóm nghiên cứu là $80,28 \pm 16,08$ thấp hơn nhóm chứng là $173,66 \pm 44,60$, $p < 0,001$. Tỷ lệ đối tượng có giảm độ nhạy insulin tính theo insulin ở nhóm nghiên cứu là 74,3%, tính theo C-peptid là 72,8% trong khi đó nhóm chứng không gặp trường hợp nào. Như vậy, giảm độ nhạy insulin là phổ biến ở người TĐTD. Kết quả của nghiên cứu này cũng trùng với các kết quả các tác giả nước ngoài khi nghiên cứu về độ nhạy insulin ở nhóm nghiên cứu người TĐTD. Ngay từ khi ở trạng

thái TĐTD đã có sự thay đổi về kháng insulin theo chiều hướng tăng kháng insulin và giảm chức năng tế bào beta.

Bảng 4.2. Giá trị trung bình chỉ số kháng insulin, chức năng tế bào beta ở người tiền đái tháo đường của một số tác giả

Tác giả	HOMA2-IR		HOMA2-%B	
	<i>Nhóm NC</i>	<i>Nhóm chứng</i>	<i>Nhóm NC</i>	<i>Nhóm chứng</i>
Kết quả nghiên cứu	1,81 ± 0,36	1,15 ± 0,18	102,31 ± 26,23	120,52 ± 25,00
	p < 0,001		p < 0,001	
Biswas SK và cs [138]	2,6 (1,9 - 4,1)	2,0 (1,6 - 3,1)	149 (109 - 230)	168 (95 - 313)
	p < 0,01		p < 0,01	
Ariel D và cs [107]	4,1 ± 2,5	2,2 ± 1,2	153,5 ± 114,6	165,2 ± 159,6
	p < 0,001		p > 0,05	
Sliem H và cs [133]	3,9 ± 1,9	2,7 ± 0,1		
	p < 0,01.			
Onishi Y và cs [134]	1,98 ± 0,85	1,66 ± 0,85	107,2 ± 47,5	111,1 ± 58,7
	p < 0,01		p > 0,05	

4.2.1.5. Đặc điểm kháng insulin, chức năng tế bào beta và độ nhạy insulin theo 3 trạng thái tiền đái tháo đường

Dựa vào nồng độ glucose máu lúc đói và glucose máu giờ thứ 2 sau nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống, chúng tôi phân chia làm 3 phân nhóm khác nhau. Đánh giá sự khác nhau về tình trạng kháng insulin, chức năng tế bào beta và độ nhạy insulin ở từng phân nhóm khác nhau thì nhận thấy: Nồng độ trung bình của insulin, C-peptid giữa 3 phân nhóm không có sự khác biệt. Tuy nhiên, tính HOMA2 theo cặp insulin thì chức năng tế bào beta

phân nhóm 1 và 2 giảm so với nhóm chứng và giảm so với phân nhóm 3, $p < 0,001$. Tính theo cặp C-peptid, kháng insulin phân nhóm 1 và 2 tăng hơn so với phân nhóm 3 và chứng $p < 0,05$. Chức năng tế bào beta và độ nhạy insulin của phân nhóm 1 và 2 giảm hơn so với phân nhóm 3 và nhóm chứng, $p < 0,05$. Phân nhóm 3 là nhóm có nồng độ glucose máu lúc đói $< 5,6$ mmol/l và nồng độ glucose máu giờ thứ 2 của nghiệm pháp là 7,8 - 11,0 mmol/l. Mặc dù cùng trong tình trạng TĐTĐ được chẩn đoán do rối loạn dung nạp sau nghiệm pháp, điều này cho thấy, những người TĐTĐ mà glucose máu lúc đói bình thường thì tình trạng kháng insulin, giảm chức năng tế bào beta và giảm độ nhạy insulin là ít nhất. Như chúng ta đã biết insulin là một hormon polypeptid do tế bào beta của đảo Langerhans tuyến tụy tiết ra. Tác dụng chính của insulin lên sự ổn định nồng độ đường máu xảy ra sau khi insulin đã gắn với các thụ thể đặc hiệu trên bề mặt tế bào của các mô nhạy cảm với insulin, đặc biệt là gan, cơ vân và mô mỡ. Insulin ức chế tạo glucose ở gan, tăng sử dụng glucose ở ngoại vi và do đó làm giảm nồng độ glucose trong máu. Nó còn ức chế sự phân giải mỡ và do đó ngăn sự tạo thành các thể ceton. Ngoài ra, insulin còn có tác dụng đồng hóa do ảnh hưởng lên chuyển hóa glucid, lipid và protid. Insulin bị phân hủy ở các mô gan, cơ và thận. Nồng độ insulin máu tăng lên sau ăn, và tăng lên sau nghiệm pháp. Insulin trong máu được tiết ra đều để duy trì nồng độ và duy trì lượng glucose máu hằng định [137]. Xuất hiện tình trạng kháng insulin, suy chức năng tế bào beta và giảm độ nhạy insulin ở nhóm nghiên cứu có nồng độ glucose máu lúc đói $< 5,6$ mmol/l là điều giúp ích cho các nhà lâm sàng trong tầm soát đối tượng tiền đái tháo đường tại cộng đồng.

4.2.2. Mối liên quan giữa chỉ số kháng insulin với một số yếu tố liên quan ở người tiền đái tháo đường

Chúng tôi đã lựa chọn một số đặc điểm yếu tố nguy cơ tiền đái tháo đường để xem xét mối liên quan với tình trạng kháng insulin, chức năng tế bào beta và độ nhạy insulin.

4.2.2.1. Liên quan với tuổi

Khi xem xét các chỉ số HOMA2 liên quan với tuổi thì nhận thấy rằng: Giá trị trung bình các chỉ số HOMA2 tính theo insulin và C-peptid đều thay đổi theo nhóm tuổi, tuy nhiên thấy rõ nhất nhóm nghiên cứu người từ 70 tuổi trở lên chỉ số HOMA2-IR trung bình cao hơn, chỉ số HOMA2-%B đánh giá chức năng tế bào beta giảm hơn, chỉ số HOMA2-%S đánh giá độ nhạy insulin giảm hơn có ý nghĩa so với các nhóm tuổi < 70. Các nhóm tuổi khác chưa thấy sự khác biệt. Kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với các kết quả nghiên cứu trong nước và quốc tế [133]. Các nghiên cứu đều cho thấy, người cao tuổi có tỷ lệ mắc ĐTD tít 2, mắc TĐTD cao hơn nhóm người trẻ tuổi. Giải thích cho vấn đề này bởi người cao tuổi thường có những đặc điểm ảnh hưởng đến rối loạn chuyển hoá glucose máu, tăng kháng insulin. Có rất nhiều yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ mắc bệnh đái tháo đường cũng như rối loạn dung nạp glucose như tuổi, giới, chủng tộc, quốc gia, tình trạng kinh tế xã hội, lối sống và béo phì... trong đó tuổi là 1 yếu tố rất quan trọng. Các nguyên nhân làm tăng tỷ lệ mắc đái tháo đường ở những người cao tuổi là những thay đổi về chuyển hóa glucose, do rối loạn tiết insulin và kháng insulin tăng lên theo tuổi, do người cao tuổi thường phải dùng nhiều loại thuốc có ảnh hưởng đến đường máu, do lối sống tĩnh tại ít hoạt động và do họ thường có béo phì hoặc thừa cân. Những thay đổi sinh lý ở người cao tuổi ảnh hưởng đến nồng độ glucose máu như ăn uống kém và thất thường, hấp thu đường ở ruột chậm, giảm dự trữ glycogen tại gan, suy giảm chức năng thận theo tuổi. Mặt khác, người cao tuổi thường có tình trạng glucose máu tăng dần theo tuổi cả lúc đói

và sau ăn. Những bệnh lý đi kèm của người cao tuổi cũng thường xuyên gặp. Thêm vào nữa người cao tuổi có các đặc điểm làm gia tăng tình trạng đề kháng insulin như: Gia tăng nồng độ triglycerid một loại chất béo trong máu hay lipid máu tăng cao có thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh xơ vữa động mạch hay bệnh tim do tắc nghẽn động mạch. Tình trạng giảm HDL-C ở người cao tuổi góp phần trong cơ chế kháng insulin. Nghiên cứu trên quy mô lớn cho thấy những người có nồng độ HDL-C thấp có nguy cơ bị xơ vữa động mạch cao hơn. Người cao tuổi có tình trạng cơ thể giữ muối natri, có thể gây ứ dịch trong cơ thể. Khi ứ dịch trong cơ thể có thể làm tăng huyết áp. Huyết áp tăng cao sẽ tạo áp lực lên hệ tim mạch. Các cơ chế tạo cục máu đông trở nên hoạt động quá mức. Nồng độ insulin cao quá mức làm cơ thể sản xuất ra fibrinogen với nồng độ cao, đây là một trong những nguyên nhân hình thành cục máu đông nhỏ gây tắc động mạch và góp phần gây xơ vữa động mạch. Nồng độ LDL-C tăng trong máu cũng là những nguyên nhân gây xơ vữa mạch máu. Các yếu tố trên ảnh hưởng đến tình trạng kháng insulin ở người cao tuổi thường tăng lên [151].

4.2.2.2. Liên quan với tình trạng huyết áp

Nhiều nghiên cứu về kháng insulin ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 cho thấy có liên quan đến THA, kháng insulin tăng lên ở nhóm nghiên cứu có THA so với nhóm nghiên cứu không THA [144]. Một số nghiên cứu về kháng insulin ở bệnh nhân THA cho thấy có mối liên quan. Như vậy, kháng insulin liên quan đến tình trạng THA của bệnh nhân cũng như liên quan đến THA ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2. Nghiên cứu của chúng tôi không thấy đặc điểm này, điều này có thể lý giải đối tượng nghiên cứu này là những người TĐTĐ. Khi tìm hiểu nguyên nhân gây kháng insulin thì nhận thấy: Nguyên nhân gây đề kháng insulin hiện chưa được biết rõ. Nó được xem là một phần do các yếu tố di truyền, bao gồm cả yếu tố chủng tộc và một phần do lối sống. Đa số bệnh nhân đề kháng insulin thường không có triệu chứng gì đặc hiệu. Trong hầu hết các trường hợp cơ thể “chung sống hòa bình” với nhu cầu tăng sản xuất

insulin trong nhiều năm. Khi sản xuất insulin không còn đáp ứng được với yêu cầu, tăng đường máu sẽ xảy ra. Khi lượng đường máu đạt đến một mức độ cao cần thiết, đái tháo đường sẽ xuất hiện; lượng đường máu cao sẽ gây tổn thương mạch máu ở nhiều cơ quan bộ phận, bao gồm cả thận. Với bệnh nhân THA, có thể tình trạng kháng insulin liên quan đến các yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân THA như béo phì, rối loạn lipid máu... Trong nghiên cứu này cũng thấy mối liên quan giữa các chỉ số HOMA2 với THA của bệnh nhân. Bệnh nhân tăng huyết áp có chỉ số kháng insulin tính theo insulin, chức năng tế bào beta cao hơn và độ nhạy insulin tính theo insulin giảm hơn nhóm không THA.

4.2.2.3. Liên quan với tình trạng béo phì và béo bụng

Ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 kháng insulin liên quan mật thiết với béo phì và béo bụng [31],[145]. Nhiều nhà khoa học đã tìm ra cơ chế của mối liên quan này trên động vật thực nghiệm. Các nghiên cứu cho biết việc vô hiệu hóa một loại phân tử mới được phát hiện trong các tế bào mỡ trắng, đã cho phép chuột ăn đồ ăn chứa nhiều calo mà không bị béo phì hay mắc chứng viêm có thể dẫn đến hiện tượng kháng insulin. Kết quả cũng chỉ rõ đến giữa sự sinh nhiệt (đốt cháy calo để tạo nhiệt) và sự hình thành chứng viêm ở tế bào mỡ, mà trước đây từng được cho là hai quá trình được kiểm soát một cách riêng rẽ. Sự sinh nhiệt đóng vai trò quan trọng trong trao đổi chất và duy trì cân nặng khoẻ mạnh, còn chứng viêm dẫn đến tình trạng kháng insulin. Một thành công then chốt là việc phát hiện ra protein TRPV4, một phân tử đóng vai trò như một công tắc kích hoạt, được biểu hiện rõ trong các tế bào mỡ trắng vốn là nơi tích trữ calo dư thừa và bị dồn ứ ở những cá thể béo phì. Trong nghiên cứu, các nhà khoa học đã nuôi những con chuột không có TRPV4 hoặc được sử dụng một loại thuốc để vô hiệu hóa protein này. Khi không có TRPV4, các tế bào mỡ trắng kích hoạt một bộ gen tiêu thụ năng lượng để sản sinh nhiệt, thay vì tích trữ năng lượng tạo mỡ thừa. Quá trình sinh nhiệt này thường xảy ra ở tế bào mỡ nâu hoặc be (thường được gọi là loại mỡ tốt), chủ yếu có trong các

động vật nhỏ và trẻ sơ sinh để bảo vệ cơ thể khi trời lạnh. Khi cho những con chuột không có TRPV4 ăn chế độ nhiều calo trong vài tuần, chúng không bị béo trong khi mức độ viêm ở tế bào mỡ và hiện tượng kháng insulin lại giảm đi. Chính sự phát hiện ra vai trò của TRPV4 sẽ góp phần tìm ra phương pháp điều trị béo phì và các căn bệnh khác liên quan đến trao đổi chất [152].

Những chứng cứ trên người cũng cho thấy rõ mối liên quan giữa kháng insulin và béo phì. Mỡ được tạo ra trong cơ thể khi việc hấp thụ năng lượng vượt trội hơn việc sử dụng. Ở người béo phì, việc hấp thụ năng lượng áp đảo khả năng dự trữ năng lượng bình thường của cơ thể, đỉnh điểm là chất béo trong máu gia tăng và duy trì. Điều này gây nên đáp ứng viêm của hệ miễn dịch. Nếu tình trạng béo phì nội tạng kéo dài sẽ dẫn đến việc những enzym vận chuyển chất béo đang hoạt động sẽ chuyển những chất béo được dự trữ trước đây vào trong máu. Để chặn việc gia tăng chất béo trong máu, cơ thể sẽ tích trữ dần dần chất béo vào trong gan và cơ xương. Tính kháng insulin xảy ra khi hoạt động phối hợp giữa insulin và các chất vận chuyển glucose vào tế bào bị thất bại, dẫn đến lượng glucose trong máu tăng. Những sản phẩm phụ của quá trình chuyển hóa chất béo trong cơ cũng gây trở ngại trong việc vận chuyển glucose. Ngoài ra, chứng viêm xảy ra trong tế bào mỡ cũng làm xáo trộn chức năng và hoạt động bình thường của tế bào mỡ [153].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trên người tiền đái tháo đường cho thấy: Bệnh nhân béo phì có chỉ số kháng insulin tính theo C-peptid cao hơn, độ nhạy insulin tính theo C-peptid thấp hơn nhóm nghiên cứu người không béo phì, $p < 0,05$. đối tượng béo bụng có kháng insulin cao hơn, độ nhạy insulin thấp hơn nhóm không béo bụng, $p < 0,05$.

4.2.2.4. Liên quan với hội chứng chuyển hoá

Hội chứng chuyển hoá trong nghiên cứu của chúng tôi gặp tới 59,4% và các thành tố trong HCCH đều liên quan đến kháng insulin. Bình thường thức ăn được tiêu hóa thành đường glucose. Glucose này được máu mang tới các

tổ chức của cơ thể, ở đó các tế bào sử dụng glucose làm nguồn năng lượng. Glucose này vào được trong tế bào là nhờ insulin. Ở người có đề kháng insulin, glucose không thể vào tế bào một cách dễ dàng. Cơ thể phản ứng bằng cách sản xuất nhiều hơn các insulin để giúp glucose vào tế bào. Kết quả là nồng độ insulin tăng cao trong máu. Tình trạng này đôi khi dẫn đến đái tháo đường khi tuyến tụy không có khả năng tiết đủ insulin để điều chỉnh đường máu về mức bình thường. Tần suất của HCCH đã và đang gia tăng trên thế giới song song với sự gia tăng ở người thừa cân, béo phì, TĐTĐ và ĐTĐ. Tần suất của HCCH chiếm khoảng 20 - 24% trong cộng đồng và nó gia tăng theo tuổi với khoảng 40% dân số trên 50 tuổi ở Hoa Kỳ và gần 30% dân số > 50 tuổi ở Châu Âu. Ở các nước Đông Nam Á, mặc dù chỉ số BMI thường thấp hơn ở phương tây nhưng tần suất của HCCH cũng đang tăng đáng kể.

HCCH là do sự tác động qua lại giữa gen và lối sống và được biểu hiện khi những người vốn đã có yếu tố di truyền bắt đầu mập lên; có khoảng 20 - 40% hoặc hơn nữa dân số các nước đều có yếu tố di truyền tiềm ẩn. Các bất thường về chuyển hoá khi kết hợp với nhau chúng sẽ thúc đẩy tình trạng sinh xơ vữa rất mạnh dẫn đến hình thành và phát triển các mảng xơ trong lòng mạch từ đó gây nên những biến cố tim mạch. Đề kháng insulin, tăng nồng độ insulin máu và những rối loạn chuyển hoá insulin có tương quan với sự xuất hiện các thành phần của HCCH cả những người bình thường, người TĐTĐ và ĐTĐ [154],[155]. Thừa cân và béo phì thường liên quan đến kháng insulin và HCCH. Tuy nhiên béo phì thể bụng có tương quan cao với các yếu tố nguy cơ chuyển hoá hơn là sự gia tăng chỉ số BMI; vì thế chỉ số vòng eo được NCEP ATP III sử dụng như là 1 tiêu chuẩn quan trọng trong HCCH. Theo nhiều tác giả mỡ bụng không chỉ là nơi dự trữ triglycerid mà còn là cơ quan nội tiết, vì ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy chúng phóng thích một số hormon như TNF- α (Tumor Necrosis Factor alpha: Yếu tố gây hoại tử mô alpha) và Interleukin-6 có liên quan đến kháng insulin [10],[156].

Tăng triglycerid thường gặp ở người có HCCH và nó liên quan đến các yếu tố gây xơ vữa động mạch như tăng lipoprotein giàu triglycerid, tăng LDL-C và giảm HDL-C. Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy sự phối hợp giữa giảm HDL-C với tăng triglycerid như là sự hiện diện của tình trạng đề kháng insulin cũng như nguy cơ bệnh mạch vành [145]. Cơ chế làm tăng huyết áp của kháng insulin gồm: Insulin làm tăng tái hấp thu Na^+ và nước ở ống thận, insulin làm tăng catecholamine, tăng hoạt tính của hệ thần kinh giao cảm, insulin làm thay đổi sự vận chuyển ion qua màng [157].

Kết quả nghiên cứu này cho thấy, những người TĐTĐ có HCCH có chỉ số kháng insulin cao hơn và độ nhạy insulin giảm hơn so với những người TĐTĐ không có HCCH, $p < 0,01$. Kết quả của nghiên cứu cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác trên bệnh nhân ĐTĐ và TĐTĐ [133],[134]. Các tác giả khác đều đồng thuận rằng: Các bất thường về chuyển hoá như tăng triglycerid, giảm HDL-C, tăng mỡ bụng, tăng huyết áp, tăng nhẹ đường máu là những yếu tố liên quan đến đề kháng insulin. Đề kháng insulin xuất hiện trước và tạo điều kiện khởi phát TĐTĐ và ĐTĐ týp 2. Tăng đường máu thường xuất hiện khi tế bào tụy không bù trừ được hiện tượng kháng insulin bằng cách phóng thích insulin. Vì vậy TĐTĐ và ĐTĐ týp 2 chỉ là hậu quả của sự kháng insulin và các bất thường chuyển hoá đi trước. Những nghiên cứu dịch tễ học gần đây chỉ ra rằng cần xem xét đến sự hiện diện của HCCH hơn là từng yếu tố của nó, vì nguy cơ tim mạch khi có HCCH lớn hơn nguy cơ tim mạch của từng thành phần riêng lẻ. HCCH làm tăng nguy cơ bệnh mạch vành, nhồi máu cơ tim và đột quy ở cả hai giới, tăng cả bệnh suất và tử suất tim mạch một cách độc lập. Cần lưu ý rằng hội chứng chuyển hóa cũng làm tăng nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân đã bị bệnh tim hoặc người tiền đái tháo đường, đái tháo đường týp 2 và cả ở những người có đường máu bình thường [145].

4.2.2.5. Liên quan với rối loạn lipid máu

Để làm rõ hơn về liên quan giữa rối loạn lipid máu với kháng insulin ở người TĐTĐ, chúng tôi đánh giá các chỉ số kháng insulin ở 2 nhóm có và không có rối loạn lipid máu. Kết quả cho thấy chỉ số HOMA2-IR nhóm nghiên cứu người TĐTĐ có RLLP máu cao hơn nhóm không RLLP máu, HOMA2-%B và HOMA2-%S ở nhóm nghiên cứu người TĐTĐ thấp hơn so với nhóm người TĐTĐ không có RLLP máu, $p < 0,05$. Kết quả nghiên cứu này phù hợp với các kết quả nghiên cứu trong và ngoài nước [158],[159]. Theo cơ chế bệnh sinh thì tăng triglycerid và giảm HDL-C liên quan đến kháng insulin ở cả người thường và người TĐTĐ, ĐTĐ [160],[161]. Rối loạn lipid máu trong nghiên cứu của chúng tôi được xác định ít nhất có 1 thành phần lipid máu bị rối loạn. Tỷ lệ tăng triglycerid trong nghiên cứu này là 48,5%, tỷ lệ giảm HDL-C là 19,8%. Cơ chế về kháng insulin và mô mỡ vẫn còn chưa được biết rõ. Tác dụng trực tiếp của nhiễm độc mỡ có thể giải thích mối liên hệ giữa tăng triglycerid và giảm chức năng tế bào beta. Một số tác giả đã ghi nhận ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 mới chẩn đoán có béo phì kèm tăng HA và tăng triglycerid thì kháng insulin nhiều hơn trong khi trái lại ở bệnh nhân ĐTĐ thể gầy kèm tăng triglycerid và tuổi lớn thì khiếm khuyết tiết insulin là chủ yếu. Tuy nhiên kháng insulin cũng tìm thấy ở bệnh nhân ĐTĐ thể gầy kèm tăng HA và giảm HDL-C.

4.3. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ CAN THIỆP TẠI CỘNG ĐỒNG Ở NGƯỜI TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Dựa theo khuyến cáo của Hội Nội tiết - ĐTĐ thế giới và Việt Nam, chúng tôi đã thực hiện các phương pháp kiểm soát glucose máu và những yếu tố nguy cơ ở người TĐTĐ với 3 phương pháp: Tiết chế ăn uống, rèn luyện thể lực và dùng thuốc metformin. Trong quá trình can thiệp chúng tôi cá thể hoá từng đối tượng, đối tượng được theo dõi và đánh giá sau 2 thời điểm sau 6 tháng và 12 tháng. Những đối tượng thực hiện đúng chỉ định của

nghiên cứu sẽ đưa vào so sánh, đánh giá trên 3 mục: Kết quả chung, thay đổi một số yếu tố nguy cơ và thay đổi các chỉ số kháng insulin, chức năng tế bào bêta và độ nhạy insulin.

4.3.1. Kết quả chung sau 12 tháng can thiệp

4.3.1.1. Biến đổi số lượng và nguyên nhân giảm số lượng người tiền đái tháo đường trong nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy bắt đầu đưa vào can thiệp có 112 trong 202 người TĐTĐ tham gia (90 người ngay từ đầu không cam kết thực hiện đủ các chế độ luyện tập, tiết chế ăn uống và dùng thuốc bởi lý do cá nhân), tuy nhiên trong 6 tháng đầu tiên qua 3 lần phổ biến, kiểm soát chế độ ăn và uống thuốc, **có** 12 người đã không tuân thủ, loại khỏi nghiên cứu hoặc không đến tham gia đánh giá kết quả kiểm soát. Tỷ lệ bỏ trị trong 6 tháng đầu là 10,7%. Trong 6 tháng tiếp theo, có thêm 45 người bỏ trị, như vậy sau 12 tháng số người thực hiện đầy đủ yêu cầu trong nghiên cứu chỉ có 55 người. Tỷ lệ người bỏ trị sau 12 tháng lên tới 50,9%. Khi tìm hiểu về lý do bỏ trị **thì** nhận thấy trong 57 người bỏ trị chỉ có 29,8% do thay đổi nơi ở và làm việc, 14,0% mắc bệnh đi điều trị các bệnh khác và 19,3% người do tác dụng phụ của thuốc, còn lại 36,9% người là không tuân thủ điều trị. Trong nhóm đối tượng có tác dụng phụ của thuốc thì 11 đối tượng bị tiêu chảy, các đối tượng này đều bỏ không tiếp tục uống thuốc. 6 đối tượng có biểu hiện dị ứng, đau bụng, buồn nôn và nôn nhẹ không ảnh hưởng đến sức khỏe và sinh hoạt nên số đối tượng này tự nguyện tiếp tục uống thuốc. Như vậy, lý do không tuân thủ điều trị, không đảm bảo tiêu chuẩn nghiên cứu cho mục tiêu theo dõi điều trị chiếm đa số. Rất nhiều nghiên cứu trên các đối tượng khác nhau đều cho thấy, bỏ trị không tuân thủ thường chiếm đa số. Điều trị TĐTĐ theo khuyến cáo cần kết hợp chế độ ăn và chế độ luyện tập, mỗi ngày người tham gia điều trị cần uống đầy đủ 1700mg metformin. Lý do không tuân thủ điều trị xuất phát từ nhận thức bệnh tật chưa tốt, khiến người tham gia điều trị chưa thấy cần phải tuân thủ nghiêm ngặt. Hơn nữa, những người này thường không có

triệu chứng lâm sàng, do vậy không có lý do là các triệu chứng gây khó chịu cho người TĐTĐ cần phải kiểm soát, nên họ thường có tâm lý chủ quan, lơ là bệnh tật. Vai trò giáo dục truyền thông rất quan trọng, cần phải có cách để người TĐTĐ tuân thủ điều trị hơn.

4.3.1.2. Kết quả điều trị người tiền đái tháo đường

Kết quả nghiên cứu cho thấy có 55 người TĐTĐ có đủ số liệu từ thời điểm bắt đầu vào nghiên cứu, sau 6 tháng và sau 12 tháng kiểm soát. Có 2 người chuyển thành ĐTĐ tít 2 ở thời gian trong 6 tháng và 5 người chuyển từ TĐTĐ sang ĐTĐ tít 2 sau 12 tháng. Sau 6 tháng từ 112 người TĐTĐ còn lại 100 người (giảm 10,7%), sau 12 tháng số người TĐTĐ còn lại 55 người (giảm tới 50,9%). Sau 6 tháng có 38,2% người hết TĐTĐ trở về bình thường và sau 12 tháng con số đối tượng TĐTĐ trở thành người bình thường là 65,4%. Như vậy, khi kiểm soát người TĐTĐ và điều trị hạ glucose máu có tới 65,4% người tiền đái tháo đường trở về người bình thường. Đi sâu vào phân tích các biến đổi trên phân nhóm với các mức glucose máu lúc đói khác nhau cũng như kết quả nghiệm pháp dung nạp glucose thì nhận thấy: có sự khác biệt về diễn tiến TĐTĐ giữa các phân nhóm. Phân nhóm 1 với glucose máu lúc đói: 5,6 - 6,9 mmol/l và glucose máu giờ thứ 2 của nghiệm pháp dung nạp đường uống: 7,8 - 11 mmol/l có tỷ lệ người TĐTĐ trở về người bình thường ít nhất là 56,0%. Phân nhóm 2 với glucose lúc đói: 5,6 - 6,9 mmol/l và glucose máu giờ thứ 2 của nghiệm pháp dung nạp đường uống < 7,8 mmol/l tỷ lệ này là 72,2%. Phân nhóm 3 với glucose lúc đói < 5,6 mmol/l và glucose máu giờ thứ 2 của nghiệm pháp dung nạp đường uống: 7,8 - 11 mmol/l tỷ lệ đối tượng trở về bình thường là 75,0%. Một hạn chế khi phân tích sâu kết quả là số người tham gia đầy đủ thời gian chỉ có 55 người nên chúng tôi chỉ đưa ra những nhận xét ban đầu mà chưa kết luận được.

Trong số 55 người tham gia điều trị TĐTĐ bằng tiết chế ăn uống và dùng metformin thì nhận thấy rằng có 5 người chuyển thành ĐTĐ thực thụ sau 12 tháng kiểm soát. Khi xem xét 5 bệnh nhân này thì tất cả đều dư cân

hoặc béo phì, có 2 bệnh nhân có tiền sử gia đình có người ĐTĐ, 3 bệnh nhân không giảm được cân và kiểm soát huyết áp khó khăn, 4 người rối loạn lipid máu và 2 HCCH. Trong số 5 người này có 03 người thuộc phân nhóm 1, 01 người thuộc phân nhóm 2 và 01 người thuộc phân nhóm 3. Như vậy, chúng tôi cho rằng khi điều trị người TĐTĐ, can thiệp các yếu tố nguy cơ cho thấy yếu tố gia đình khó để can thiệp, và các yếu tố khác như béo phì, rối loạn lipid, THA, nồng độ glucose máu làm giảm kết quả điều trị người TĐTĐ. ĐTĐ tít 2 có rất nhiều yếu tố nguy cơ, trong đó béo phì là một trong những yếu tố đó. Trong bệnh béo phì, mức acid béo tự do tăng mạn tính đã có tác động ức chế sự tiếp nhận các glucose được hoạt hóa bởi insulin. Các nghiên cứu cũng cho thấy tăng mức acid béo tự do trong máu gây ra một khiếm khuyết vận chuyển hoặc phosphoryl hóa, bằng chứng là hoạt tính của glycogen synthase bị ức chế rõ rệt vào đúng thời điểm thu nhận các thay đổi trạng thái lỏng của màng tế bào, gây ảnh hưởng đến thụ thể insulin được gắn vào lớp lipid kép của bào tương [145]. Như vậy, những người béo phì chưa có rối loạn dung nạp glucose cũng rất dễ mắc ĐTĐ tít 2.

4.3.1.3. Biến đổi nồng độ glucose, HbA1c, insulin và C-peptid sau điều trị

Kết thúc nghiên cứu chúng tôi thu được kết quả như sau: Nồng độ trung bình glucose máu lúc đói, HbA1c, insulin và C-peptid, giảm rõ rệt sau điều trị ($p < 0,001$).

Nồng độ glucose máu đói trung bình trước điều trị là $5,87 \pm 0,58$ mmol/l, sau điều trị là $5,26 \pm 0,99$ mmol/l, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$. Nồng độ HbA1c trung bình trước điều trị là $6,05 \pm 0,23\%$ sau điều trị là $5,63 \pm 0,75\%$, $p < 0,001$; nồng độ insulin máu trước điều trị là $14,76 \pm 2,18$ μ U/ml, sau điều trị là $10,63 \pm 2,34$ μ U/ml, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$; tương tự nồng độ C-peptid trước điều trị là $1,72 \pm 0,19$ ng/ml, sau điều trị là $0,82 \pm 0,31$ ng/ml, ($p < 0,001$). Điều này cho thấy ở người TĐTĐ nếu tuân thủ điều trị sẽ dễ kiểm soát glucose máu, HbA1c, insulin và C-peptid. Một kết quả đặc biệt trong nghiên cứu này nhận thấy rằng nồng độ

insulin, C-peptid trung bình sau điều trị có giảm có ý nghĩa thống kê, như vậy có thể thay đổi được nồng độ các chất trực tiếp liên quan đến quá trình chuyển hoá glucose máu. Ở người TĐTĐ do có tình trạng kháng insulin nên có sự tăng tiết insulin mặc dù nồng độ glucose máu còn ở mức bình thường, tình trạng kháng insulin tiếp tục gia tăng và sự tiết insulin tăng dần, khi nồng độ glucose máu tăng cao hơn nữa và kéo dài thì sự tiết insulin giảm dần, do đó sau một năm điều trị nồng độ insulin máu có thể giảm hoặc về bình thường thậm chí có thể tăng lên làm thay đổi nồng độ insulin và C-peptid [68].

4.3.2. Thay đổi một số yếu tố liên quan ở người tiền đái tháo đường

Sử dụng biện pháp rèn luyện thể lực, kết hợp với tiết chế ăn uống và dùng metformin có tác dụng giảm tỷ lệ các yếu tố nguy cơ ở người TĐTĐ. Trong các yếu tố nguy cơ, phương pháp điều trị chỉ có thể tác động lên những yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được như: Béo phì, THA, rối loạn lipid máu. Chúng tôi nhận thấy, các đối tượng tham gia tuân thủ chế độ điều trị đều có kết quả thay đổi các yếu tố nguy cơ rất tốt.

Chỉ số vòng bụng trước điều trị $82,82 \pm 9,55$ cm và sau điều trị là $82,55 \pm 9,25$ cm, khác biệt không có ý nghĩa $p > 0,05$, tuy nhiên chỉ số BMI trung bình trước điều trị $23,98 \pm 3,16$ kg/m² và sau điều trị $23,35 \pm 3,25$ kg/m² khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Vòng bụng nhỏ lại sau một năm điều trị không có ý nghĩa và BMI giảm xuống có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$, có thể giải thích một phần do được bác sĩ tư vấn về các kiến thức chăm sóc TĐTĐ ở mỗi lần tái khám nên đối tượng trong nghiên cứu này tuân thủ luyện tập thể lực đều đặn mỗi ngày và bằng nhiều biện pháp làm cơ bắp săn chắc hơn. Bên cạnh đó do được tư vấn thường xuyên và kỹ lưỡng nên đối tượng cũng ăn uống tiết chế và ăn ít chất béo hơn so với trước điều trị, do đó chỉ số BMI giảm có ý nghĩa thống kê. Vòng bụng là một chỉ số khó giảm hơn bởi đối tượng nghiên cứu tuổi cao nên việc làm cho cơ bụng săn chắc là không thể.

Nhận xét biến đổi các thành phần lipid máu thì nhận thấy sau 12 tháng kiểm soát, các trị số trung bình cholesterol, triglycerid, LDL-C và tỷ lệ phần trăm của từng thành phần cũng đều giảm rõ rệt, tuy nhiên chỉ thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở cholesterol và LDL-C, còn chỉ số triglycerid và HDL-C khác biệt không có ý nghĩa, điều này cho thấy trong thực tế lâm sàng việc điều trị làm tăng HDL-C là một vấn đề khó khăn nan giải như nhiều nhận định của các nghiên cứu [88].

Tỷ lệ bệnh nhân tăng HA trước điều trị là 50,9% sau điều trị chỉ còn 30,9%, như vậy tình trạng huyết áp được cải thiện rõ rệt. Trong nghiên cứu của chúng tôi, người TĐTĐ thường tăng huyết áp nhẹ, nên việc kiểm soát huyết áp bằng chế độ ăn uống và luyện tập hợp lý có hiệu quả.

Như vậy trong năm đầu điều trị thì nhận thấy nồng độ glucose máu đói, HbA1c, C-peptid, BMI, tăng HA và các thành phần lipid máu trừ thành phần HDL-C và triglycerid là cải thiện rõ sau điều trị, còn chỉ số vòng bụng không thay đổi sau điều trị, đây là một thực tế rất hay gặp trên lâm sàng trong công tác điều trị bệnh người TĐTĐ nói riêng và ĐTĐ týp 2 nói chung. Bởi vì đái tháo đường là một bệnh rối loạn chuyển hóa được chi phối bởi nhiều yếu tố nguy cơ như tình trạng béo phì, béo bụng, rối loạn lipid máu, tăng huyết áp, kháng insulin, hội chứng chuyển hóa và yếu tố di truyền của từng cá thể, các yếu tố nguy cơ này đã có trước từ nhiều năm trước khi bệnh ĐTĐ xuất hiện trên lâm sàng, chúng tương tác với nhau tạo thành một vòng xoắn bệnh lý, vì vậy việc điều trị dù tối ưu đến đâu cũng khó lòng kiểm soát tốt tất cả.

Vai trò của chế độ ăn và luyện tập để kiểm soát các yếu tố nguy cơ đã được khẳng định. Ăn uống, luyện tập hợp lý sẽ giúp cho cơ thể cân bằng được lượng năng lượng cung cấp và năng lượng tiêu thụ, làm giảm quá trình tích lũy năng lượng dạng các chất béo. Hoạt động điều độ còn giúp cơ thể thải bớt các chất độc chuyển hoá ra khỏi cơ thể bằng con đường mồ hôi và con đường thải khác, làm cho cơ thể không bị ứ trệ các chất độc, chuyển hoá cơ thể sẽ tốt

lên. Theo kết quả của các công trình nghiên cứu và thử nghiệm lâm sàng, các bác sĩ cho biết tập luyện và tăng cường vận động cơ thể thực sự mang lại nhiều lợi ích về sức khỏe cho bệnh nhân đái tháo đường nói chung và TĐTĐ nói riêng. Luyện tập tốt sẽ giúp cải thiện độ nhạy cảm với insulin, hạ đường máu, giúp người TĐTĐ kiểm soát bệnh tốt hơn. Cụ thể, các tác dụng mà việc tập luyện mang lại cho người TĐTĐ bao gồm: Tăng lượng máu chuyển đến các cơ, từ đó tăng khả năng vận chuyển các vật chất trong máu. Tập luyện và vận động cơ thể giúp tăng cường lưu thông dòng máu, tăng cường khả năng tuần hoàn máu đồng thời làm tăng khả năng giúp các mô cơ chuyển hóa vật chất bên trong. Tập luyện giúp các tế bào của cơ thể hấp thu glucose từ dòng máu và phân hủy nó nhanh hơn, tránh tình trạng đường trong máu cao. Gia tăng sự nhạy cảm của insulin cho người bệnh đái tháo đường, giảm tình trạng kháng insulin. Các cơ cung cấp máu tốt hơn và có mức acid béo thấp hơn, phòng ngừa các bệnh về gan nhiễm mỡ, mỡ máu cao. Loại bỏ được lipid máu và cholesterol trong máu, là các yếu tố nguy cơ cho bệnh tim mạch [60],[86],[162].

Metformin là một thuốc chống đái tháo đường nhóm biguanide, có cơ chế tác dụng khác với các thuốc chống đái tháo đường nhóm sulfonylure. Không giống sulfonylure, metformin không kích thích giải phóng insulin từ các tế bào beta tuyến tụy. Thuốc không có tác dụng hạ đường máu ở người không bị đái tháo đường. Ở người đái tháo đường, metformin làm giảm sự tăng đường máu nhưng không gây tai biến hạ đường máu trừ trường hợp nhịn đói hoặc phối hợp thuốc hiệp đồng tác dụng. Metformin làm giảm nồng độ glucose trong máu khi đói và sau bữa ăn ở người bệnh đái tháo đường tít 2 và TĐTĐ. Cơ chế tác dụng ngoại biên của metformin là làm tăng sử dụng glucose ở tế bào, cải thiện liên kết của insulin với thụ thể và có lẽ cả tác dụng sau thụ thể, ức chế tổng hợp glucose ở gan và giảm hấp thu glucose ở ruột.

Ngoài tác dụng chống đái tháo đường, metformin phần nào có ảnh hưởng tốt trên chuyển hóa lipoprotein, thường bị rối loạn ở người bệnh đái tháo đường không phụ thuộc insulin. Trái với các sulfonylure, thể trọng của người được điều trị bằng metformin có xu hướng ổn định hoặc có thể hơi giảm [10],[163]. Như vậy, khi điều trị bằng metformin không chỉ giảm glucose máu mà metformin còn có tác dụng giảm lipid máu và giảm trọng lượng cơ thể.

4.3.3. Đánh giá thay đổi kháng insulin, chức năng tế bào beta và độ nhạy insulin sau điều trị

Nồng độ insulin và C-peptid máu đều giảm rõ rệt sau 12 tháng điều trị là một kết quả tốt. Tỷ lệ đối tượng có nồng độ insulin tăng lên trong máu giảm từ 87,3% xuống còn 29,1% sau 12 tháng điều trị. Tỷ lệ người tiền đái tháo đường tăng nồng độ C-peptid từ 96,4% giảm xuống còn 7,3% sau 12 tháng điều trị, $p < 0,001$.

Các đối tượng trong nghiên cứu được tính toán các chỉ số HOMA2-IR, HOMA2-%B và HOMA2-%S theo cặp insulin và C-peptid, kết quả cho thấy: Giá trị trung bình của HOMA2-IR giảm, giá trị trung bình của HOMA2-%B và HOMA2-%S tăng lên sau điều trị, $p < 0,001$. Kết quả nghiên cứu này phù hợp với kết quả nghiên cứu can thiệp của các tác giả khác, sau kiểm soát người TĐTĐ và chế độ ăn, kháng insulin sẽ giảm và có quá trình phục hồi chức năng tế bào beta và độ nhạy insulin [147].

Cơ quan kiểm soát và phòng chống bệnh tật ở Mỹ đã ước tính tỷ lệ TĐTĐ ngày càng gia tăng, khuyến cáo những người này cần được điều trị, không nên bỏ qua [37]. Thay đổi có thể giúp ngăn ngừa TĐTĐ biến thành ĐTĐ tít 2 bao gồm giảm cân để mang lại tổng trọng lượng gần mức bình thường, tập thể dục hàng ngày và ăn các bữa ăn cân bằng. Thay đổi lối sống có thể làm giảm sự phát triển của bệnh ĐTĐ trong vòng ba năm lên tới 58% và đặc biệt đối với những người ở độ tuổi từ 60 tuổi trở lên, mức giảm còn cao hơn. Kiểm soát cân nặng, béo phì và những người thừa cân làm giảm

nguy cơ người TĐTĐ chuyển sang ĐTĐ tít 2. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng tập thể dục vừa phải trong 30 phút mỗi ngày, chẳng hạn như bơi lội, đi xe đạp hoặc đi bộ nhanh, giúp ngăn ngừa người tiền đái tháo đường chuyển sang đái tháo đường thực thụ. Chế độ ăn đủ dinh dưỡng, hợp lý kết hợp cân bằng của protein ít béo, rau và ngũ cốc có thể giúp ngăn ngừa tiền đái tháo đường trở thành đái tháo đường tít 2 [60],[62],[63],[162]. Các biện pháp trên được chúng tôi thực hiện triệt để trên 55 người TĐTĐ, làm cho kháng insulin ở nhóm nghiên cứu người tiền đái tháo đường giảm đi rõ rệt.

Dựa vào các kết quả đã thu được có thể nhận định: Người tiền đái tháo đường nếu được kiểm soát các yếu tố nguy cơ, áp dụng biện pháp thay đổi lối sống gồm tiết chế ăn uống và luyện tập thể lực hợp lý, sử dụng thuốc tác động lên độ nhạy cảm insulin có thể giảm được số lượng người TĐTĐ chuyển thành ĐTĐ tít 2, tăng số lượng người TĐTĐ trở về bình thường, giảm kháng insulin nhưng tăng độ nhạy cảm của các mô và tổ chức đối với insulin. Đây là biện pháp dễ áp dụng, có thể thực hiện được rộng rãi trong cộng đồng đối với những người được xác định là tiền đái tháo đường.

MỘT SỐ HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

Mặc dù các kết quả thu được phù hợp với tên đề tài đã lựa chọn, đáp ứng yêu cầu mục tiêu nghiên cứu đã nêu, tuy vậy chúng tôi nhận thấy đề tài còn một số hạn chế sau:

- Biểu hiện tiền đái tháo đường đã được xác định tại thời điểm nghiên cứu song khó hoặc không có thể xác định được thời gian đối tượng đã mắc TĐTĐ trước đó do vậy biểu hiện TĐTĐ phục vụ nghiên cứu cho mục tiêu 1 chỉ là khảo sát cắt ngang.

- Do nhiều nguyên nhân khác nhau nên đối tượng nghiên cứu chỉ được lựa chọn và khu trú trong khoảng 35 – 75 tuổi. Do đó kết quả thu được chỉ phản ánh những biểu hiện thuộc lứa tuổi đã lựa chọn, chưa thể áp dụng, suy diễn cho tất cả các lứa tuổi > 18.

- Đối với nhóm can thiệp do đề ra các tiêu chuẩn lựa chọn, loại trừ từ thời điểm bắt đầu đến khi kết thúc là rất khắt khe, do đó số lượng đối tượng giảm dần theo thời gian. Khi kết thúc nghiên cứu số lượng chỉ còn 55 trường hợp cũng là một hạn chế của nghiên cứu can thiệp.

- Các biện pháp can thiệp mặc dù đã được nêu rất chi tiết. Đối tượng nghiên cứu đã cam kết thực hiện và tuân thủ song do là can thiệp trong cộng đồng nên không tránh khỏi một số đối tượng, tại một số thời điểm việc chấp hành có thể chỉ mang tính chất tương đối.

- Thời gian can thiệp chỉ tương ứng với mức trung bình, chưa đủ dài để có thể đưa ra những kết luận tương ứng.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 202 người TĐTĐ trong đó có 55 người được can thiệp bằng thay đổi lối sống kết hợp sử dụng Metformin sau 12 tháng tại Kiên Giang có kết luận sau:

1. Tình trạng kháng insulin và mối liên quan với một số yếu tố ở người tiền đái tháo đường tại tỉnh Kiên Giang

1.1. Đặc điểm chỉ số kháng insulin

- Có biểu hiện KI, giảm độ nhạy insulin và chức năng tế bào beta với các tỷ lệ và mức độ khác nhau.

- Mức độ và tỷ lệ biến đổi các chỉ số dựa vào cặp glucose – insulin và glucose – C-peptid có sự khác nhau.

- Tỷ lệ KI hoặc giảm độ nhạy insulin dựa vào cặp Glucose-C-peptid cao hơn; giảm chức năng tế bào beta thấp hơn so với các chỉ số tương ứng xác định dựa vào cặp Glucose-insulin.

- Dựa vào cặp glucose – C-peptid nhận thấy ở đối tượng khi phối hợp tăng glucose máu và RLDNG có chỉ số kháng insulin tăng, độ nhạy insulin và chức năng tế bào beta giảm so với khi chỉ có tăng glucose máu hoặc rối loạn dung nạp glucose đơn thuần.

1.2. Mối liên quan kháng insulin với một số yếu tố

- Chỉ số kháng insulin và độ nhạy insulin liên quan có ý nghĩa với tuổi, tăng huyết áp, dư cân, RLLP máu, HCCH trong đó chỉ số kháng insulin tăng dần, độ nhạy insulin giảm dần theo tuổi, khi có THA, dư cân hoặc béo phì, RLLP máu và HCCH.

- Chức năng tế bào beta tăng chỉ khi có THA, RLLP máu.

2. Kết quả can thiệp tại cộng đồng bằng phương pháp thay đổi lối sống phối hợp với metformin ở người tiền đái tháo đường sau 12 tháng

- Biến đổi tỷ lệ đối tượng sau điều trị: 65,4% không còn biểu hiện TĐTĐ; 25,5% giữ nguyên trạng thái TĐTĐ; 9,1% chuyển sang ĐTĐ tít 2.

Đối tượng phối hợp tăng glucose máu lúc đói và RLDNG thì tỷ lệ trở về bình thường thấp hơn so với khi có biểu hiện đơn độc.

- Nồng độ cholesterol LDL giảm có ý nghĩa.
- Nồng độ insulin, C-peptid sau điều trị giảm có ý nghĩa.
- Chỉ số kháng insulin và chức năng tế bào beta giảm, độ nhạy insulin tăng. Tỷ lệ đối tượng tăng chỉ số kháng insulin hoặc giảm độ nhạy insulin đều giảm sau điều trị.
- Giá trị trung bình BMI và tỷ lệ dư cân giảm có ý nghĩa.
- Chu vi vòng bụng biến đổi chưa có ý nghĩa.
- Tỷ lệ đối tượng bỏ trị liên quan đến tác dụng không mong muốn: 19,3%; không tuân thủ chế độ can thiệp: 36,9%.

KIẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu người tiền đái tháo đường có kiến nghị sau:

- Người tiền đái tháo đường cần được quan niệm là giai đoạn sớm của đái tháo đường tít 2, tuy vậy có thể thay đổi được trạng thái hoặc tiến triển, do đó cần phát hiện các yếu tố liên quan, chỉ số kháng insulin làm cơ sở cho chẩn đoán, điều trị.

- Các đối tượng tiền đái tháo đường sau khi được phát hiện cần áp dụng biện pháp can thiệp gồm tiết chế ăn uống, thay đổi lối sống và sử dụng metformin sẽ giúp giảm được tỷ lệ mắc bệnh, cải thiện chỉ số kháng insulin. Cần theo dõi các tác dụng không mong muốn khi sử dụng metformin.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ KẾT QUẢ NGHIÊN
CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN**

1. **Phan Văn Đoàn, Hoàng Trung Vinh, Nguyễn Văn Tiến (2016)**, "Nghiên cứu một số yếu tố nguy cơ, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân tiền đái tháo đường", *Tạp chí y học Việt Nam*, 443(01), tr. 3-7.
2. **Phan Văn Đoàn, Hoàng Trung Vinh, Nguyễn Văn Tiến (2016)**, "Kết quả điều trị bệnh nhân tiền đái tháo đường bằng tiết chế ăn uống, luyện tập thể lực kết hợp metformin", *Tạp chí y học Việt Nam*, 443(01), tr. 28-33.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lê Văn Bằng (2008)**, Tiền đái tháo đường. *Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học – Hội nghị nội tiết & đái tháo đường miền Trung lần thứ VI*, 79 – 89.
2. **Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I., et al. (2013)**, American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement--executive summary. *Endocr Pract.* 19(3):536-57.
3. **Akter S., Rahman M.M., Abe S.K., et al. (2014)**, Prevalence of diabetes and prediabetes and their risk factors among Bangladeshi adults: a nationwide survey. *Bull World Health Organ.* 92(3):204 – 213.
4. **Shukla A., Kumar K., Singh A. (2014)**, Association between obesity and selected morbidities: a study of BRICS countries. *PLoS One.* 9(4):e94433. doi: 10.1371/journal.pone.0094433. eCollection 2014.
5. **Li Y.F., Linda S.G., Nilka R.B, et al. (2013)**, Awareness of prediabetes--United States, 2005-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 62(11): 209-212.
6. **Trần Hữu Dàng, Nguyễn Văn Viên, Ngô Minh Đạo (2011)**, Nghiên cứu tiền đái tháo đường chưa được chẩn đoán ở nhóm đối tượng có nguy cơ trong độ tuổi 30-69 tuổi tại các thị trấn, thị xã, thành phố tỉnh Quảng Trị năm 2011. *Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học – Hội nghị nội tiết & đái tháo đường toàn quốc lần thứ VI*: 375 – 382.
7. **Phạm Hồng Phương, Lê Quang Tòa (2011)**, Thực trạng bệnh đái tháo đường type 2 và TĐTĐ tại tỉnh Quảng Ngãi năm 2011. *Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học – Hội nghị nội tiết & đái tháo đường toàn quốc lần thứ VI*, 48 – 55.
8. **Diabetes State, Pre-diabetes (IFG and IGT)**, Revised 2012.

9. **Trần Ngọc Thanh (2011)**, Tỷ lệ mắc tiền đái tháo đường và khả năng rút ngắn thời gian thực hiện nghiệm pháp dung nạp glucose. *Luận văn Thạc sĩ y học*, 1 – 55.
10. **Nguyễn Hải Thủy (2008)**, Đe kháng Insulin. In: *Bệnh Tim Mạch Trong Rối Loạn Nội Tiết Và Chuyển Hóa*, Nxb Đại Học Huế, 9 – 56.
11. **Yang G., Li C., Gong Y., et al. (2016)**, Assessment of Insulin Resistance in Subjects with Normal Glucose Tolerance, Hyperinsulinemia with Normal Blood Glucose Tolerance, Impaired Glucose Tolerance, and Newly Diagnosed Type 2 Diabetes (Prediabetes Insulin Resistance Research)., *J Diabetes Res.* 9270768. doi: 10.1155/2016/9270768.
12. **DeFronzo R.A., Abdul-Ghani M. (2011)**, Type 2 diabetes can be prevented with early Pharmacological Intervention, *Diabetes care*, 34(Suppl 2).
13. **Bansal N. (2015)**, Prediabetes diagnosis and treatment: A review, *World J Diabetes.* 6(2):296-303.
14. **Kelly A.S., Bergenstal R.M., Gonzalez-Campoy J.M., et al. (2012)**, Effects of exenatide vs. metformin on endothelial function in obese patients with pre-diabetes: a randomized trial. *Cardiovasc Diabetol.* 11:64. doi: 10.1186/1475-2840-11-64.
15. **Phan Hường Dương và cs (2011)**, Điều tra dịch tễ học bệnh đái tháo đường và yếu tố nguy cơ tình Kiên Giang năm 2004. *Y học thực hành*, 771(6).
16. **Garber A.J., Yehuda H. (2008)**, Diagnosis and management of prediabetes in the continuum of hyperglycemia when do the risks of diabetes begin?. *Endocrine practice*, 14:933-946.

17. **Al-Sinani S., Al-Shafae M., Al-Mamari A., et al. (2014)**, Impaired Fasting Glucose in Omani Adults with no Family History of Type 2 Diabetes. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 14(2):183 – 189.
18. **Alberti K. G. MM, Immet P, Shaw J (2007)**, International Diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention, *Diabetes medicine*, 24: 451 - 63
19. **James C., Bullard K.M., Rolka D.B., et al. (2011)**, Implications of alternative definitions of prediabetes for prevalence in U.S. adults. *Diabetes Care*. 34(2):387-91.
20. **Ferrannini E. (2014)**, Definition of intervention points in prediabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2(8):667-75.
21. **Perez C.M., Soto-Salgado M., Suárez E., et al. (2014)**, High Prevalence of Diabetes and Prediabetes and Their Coexistence with Cardiovascular Risk Factors in a Hispanic Community, *J Immigrant Minority Health* DOI 10.1007/s10903-014-0025-8.
22. **Anjana R.M., Pradeepa R., Deepa M., et al. (2010)**, Prevalence of diabetes and prediabetes (impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance) in urban and rural India: Phase I results of the Indian Council of Medical Research-India DIAbetes (ICMR-INDIAB) study, *Diabetologia*, 54:3022-3027 DOI 10.1007/s00125-011-2291-5.
23. **Davidson M.B., Saul G. (2007)**, “American Diabetes Association Consensus Statement on IFG and IGT”, *Clinical Insights in Diabetes*, 10(4).
24. **Phan Long Nhon, Đặng Xuân Hòa, Hoàng Thị Kim Nhung (2012)**, Nghiên cứu thực trạng TĐTĐ chưa được chẩn đoán tại BVĐKKV Bồng Sơn Bình Định. *Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học – Hội nghị nội tiết & đái tháo đường toàn quốc lần thứ VI*, 22 – 27.

25. **Trần Thị Đoàn, Nguyễn Vinh Quang (2012)**, Mối liên quan giữa rối loạn Lipid máu và một số yếu tố ở bệnh nhân tiền đái tháo đường. *Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học – Hội nghị nội tiết & đái tháo đường toàn quốc lần thứ VI*, 739 – 745.
26. **Nguyễn Văn Lành (2014)**, *Thực trạng bệnh đái tháo đường, tiền đái tháo đường ở người Khmer tỉnh Hậu Giang và đánh giá hiệu quả một số biện pháp can thiệp*. Luận án Tiến sĩ y học, ĐHY TP.HCM, 1 – 139.
27. **Tran Quang Binh, Pham Tran Phuong, Bui T N., et al. (2012)** Prevalence and correlates of hyperglycemia in a rural population, Vietnam: implications from a cross-sectional study. *Quang Binh et al. BMC Public Health* 2012, 12:939.
28. **Huỳnh Nhân Hải, Trần Hữu Dàng, Trần Thừa Nguyên (2012)**, Tỷ lệ đái tháo đường type 2 không được chẩn đoán tại thành phố Vĩnh Long. *Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học – Hội nghị nội tiết & đái tháo đường toàn quốc lần thứ VI*, ngày 10-12 tháng 5 năm 2012, Huế, 349 – 353.
29. **American Diabetes Association (2016)**, Diabetes Guidelines Summary Recommendations from NDEI (2016). *Diabetes care* 2016, 39(suppl 1): S1-S106.
30. **Wang H., Shara N.M., Calhoun D., et al. (2010)**, Incidence Rates and Predictors of Diabetes in Those with Prediabetes: The Strong Heart Study. *Diabetes Metab Res Rev*, 26(5): 378-85.
31. **Tạ Văn Bình (2012)**, Các yếu tố nguy cơ. *Dịch tễ học bệnh đái tháo đường ở Việt Nam, Các phương pháp điều trị và biện pháp dự phòng*. Nhà xuất bản Y học, 9 – 66.
32. **American Diabetes Association (2007)**, Standards of Medical Care in the Diabetes - 2007, *Diabetes Care*, 30(Suppl1).

33. **Amador L.F., Al Snih S., Markides K.S., et al. (2006)**, Body mass index and change in blood pressure over a 7-year period in older Mexican Americans. *Clin Interv Aging*. 1(3):275-82.
34. **Henderson K.E. (2012)**, Nội tiết học trong thực hành lâm sàng (Nguyễn Khoa Diệu Vân chủ biên), *Nhà xuất bản Y học*, Hà Nội.
35. **Mackenzie Lisa (2005)**, The Obesity Pandemic, Resmed
36. **Xu S., Xue Y. (2016)**, Pediatric obesity: Causes, symptoms, prevention and treatment. *Exp Ther Med*. 11(1):15-20.
37. **Zapico A.G., Benito P.J., González-Gross M., et al. (2012)**, Nutrition and physical activity programs for obesity treatment (PRONAF study): methodological approach of the project. *BMC Public Health*. 12:1100. doi: 10.1186/1471-2458-12-1100.
38. **Nguyễn Văn Trí, Trương Thị Tâm (2006)**, Đánh giá một số yếu tố nguy cơ tim mạch và hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân béo phì dạng nam. *Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học – Hội nghị nội tiết & đái tháo đường toàn quốc lần thứ V*, 400 – 405.
39. **Knight J.A. (2011)**, “Diseases and Disorders Associated with Excess Body Weight”, *Annals of Clinical Laboratory Science*, 41(2).
40. **Egger G., Dixon J. (2014)**, Beyond Obesity and Lifestyle: A Review of 21st Century Chronic Disease Determinants. *Biomed Res Int*. 731685. doi: 10.1155/2014/731685.
41. **Emanuela F., Grazia M., Marco de R., et al. (2012)**, Inflammation as a link between obesity and metabolic syndrome. *J Nutr Metab*. 476380. doi: 10.1155/2012/476380.
42. **Đỗ Trung Quân (2010)**, Bệnh Béo phì. In: *Bệnh Nội tiết chuyển hóa*. NXB Giáo dục Việt Nam, 313 – 324.

43. **Karageorgi S., Alsmadi O., Behbehani K.A. (2013)**, A Review of Adult Obesity Prevalence, Trends, Risk Factors, and Epidemiologic Methods in Kuwait. *J Obes.* 378650. doi: 10.1155/2013/378650.
44. **Rivera J.Á., de Cossío T.G., Pedraza L.S., et al (2014)**, Childhood and adolescent overweight and obesity in Latin America: a systematic review, *Lancet Diabetes Endocrinol* , 321-32.
45. **Abraham P.A., Kazman J.B., Zeno S.A., et al. (2013)**, Obesity and African Americans: Physiologic and Behavioral Pathways. *ISRN Obes.* 314295. doi: 10.1155/2013/314295. eCollection 2013.
46. **Weinsier R.L., Hunter G.R., Zuckerman P.A., et al. (2000)**, Energy expenditure and free-living physical activity in black and white women: comparison before and after weight loss, *Am J Clin Nutr*; 71:1138-46.
47. **Su W., Chen F., Dall T.M., et al. (2016)**, Return on Investment for Digital Behavioral Counseling in Patients With Prediabetes and Cardiovascular Disease. *Prev Chronic Dis.* 13:E13. doi: 10.5888/pcd13.150357.
48. **Kannel W.B., Wilson P.W., Nam B.H., et al. (2002)**, Risk Stratification of Obesity as a Coronary Risk Factor, *The American Journal of Cardiology*, 90(1).
49. **Sadeghi M., Roohafza H., Shirani S., et al. (2007)**, Diabetes and Associated Cardiovascular Risk Factors in Iran: The Isfahan Healthy Heart Programme, *Annals Academy of Medicine*, 36(3).
50. **Mokdad A.H., Ford E.S., Bowman B.A., et al (2001)**, Prevalence of Obesity, Diabetes and Obesity-Related Healthy Risk Factors, *JAMA*, 289(1).

51. **Folsom A.R., Kushi L., Anderson K.E., et al. (2000)**, Associations of General and Abdominal Obesity with Multiple Health Outcomes in Older Women, The Iowa Women's Health Study, *Arch Intern Med.* 2000; 160:2117-2128.
52. **Hu F.B., Manson J.E., Stampfer M.J., et al. (2001)**, Diet, Lifestyle, and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Women. *The New England Journal of Medicine.* 345(11): 790-797.
53. **Sinha R., Fisch G., Teague B., et al. (2002)**, Prevalence of Impaired Glucose Tolerance among Children and Adolescents with Marked Obesity, *N Engl J Med*, 346(11).
54. **Bộ Y tế (2015)**, Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội tiết – chuyển hóa, *Nhà xuất bản Y học*, Hà Nội.
55. **Phillip T., MD, FACP, FASN (2014)**, Prediabetes and Lifestyle Modification: Time to Prevent a Preventable Disease, *Perm J 2014 Summer*, 18(3):88-93.
56. **Nguyễn Hải Thủy (2006)**, Đặc điểm kháng Insulin trong bệnh đái tháo đường. *Hội nghị nội tiết & đái tháo đường miền Trung lần thứ V. Kỷ yếu các đề tài nghiên cứu khoa học.* (548):17 – 27.
57. **World Health Organization (2006)**, Definition and Diagnosis of Diabetes mellitus and Intermediate Hyperglycaemia, *WHO Document Production Services*, Geneva, Switzerland.
58. **WHO (1980)**, Impaired glucose tolerance and diabetes, *British Medical Journal*, 281(6).
59. **ADA (2010)**, Diagnosis of Diabetes, Quality tip, *ADA Guideline Updates*.
60. **Thái Hồng Quang (2008)**, Dự phòng hoặc làm chậm xuất hiện bệnh đái tháo đường typ 2. *Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học – Hội nghị nội tiết & đái tháo đường toàn quốc lần thứ VI*, 69-79.

61. **National Diabetes Information Clearinghouse (2008)**, Diabetes Prevention Program, *NIH Publication* No. 09-5099, October 2008
62. **Katula J.A., Vitolins M.Z., Morgan T.M., et al. (2013)**, The Healthy Living Partnership to Prevent Diabetes study: 2-year outcomes of a randomized controlled trial. *Am J Prev Med.* 44(4 Suppl 4):S324-32.
63. **Tabák A.G., Herder C., Rathmann W., et al. (2012)**, Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet.* 379(9833):2279-90.
64. **Nguyễn Văn Vy Hậu, Nguyễn Hải Thủy (2012)**, Tầm soát và dự báo TĐTĐ và đái tháo đường chưa được chẩn đoán ở đối tượng trên 45 tuổi qua một số thang điểm. *Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học – Hội nghị nội tiết & đái tháo đường toàn quốc lần thứ VI. Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học – Hội nghị nội tiết & đái tháo đường toàn quốc lần thứ VI*, 58 – 72.
65. **Cao Mỹ Phượng, Nguyễn Hải Thủy, Đinh Thanh Huê, Lý Thị Mỹ Huê (2012)**, Thang điểm FINDRISC và dự báo nguy cơ đái tháo đường trong 10 năm trong cộng đồng. *Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học – Hội nghị nội tiết & đái tháo đường toàn quốc lần thứ VI*, 2 – 10.
66. **Glenn G., Richard E. (2010)** Advances in the treatment of prediabetes, *Ther Adv Endocrinol Metab*, 1(1): 5-14.
67. **Kanat M., DeFronzo R.A., Abdul-Ghani M.A. (2015)**, Treatment of prediabetes. *World J Diabetes.* 6(12):1207-22.
68. **National Diabetes Information Clearinghouse (2014)**, Insulin Resistance and Prediabetes, *NIH Publication* No.14-4893, June 2014.
69. **Ebenezer A.N., Terri W.J., Guillermo E., et al. (2011)**, Management of type 2 diabetes: evolving strategies for the treatment of patients with type 2 diabetes, *Metabolism*, 60(1):1-23. Doi: 10.1016.

70. **Wadden T.A., Volger S., Tsai A.G., et al. (2013)**, Managing obesity in primary care practice: an overview with perspective from the POWER-UP study. *Int J Obes (Lond)*. 37(Suppl 1):S3-11. doi: 10.1038/ijo.2013.90.
71. **Gower B.A., Goss A.M. (2015)**, A lower-carbohydrate, higher-fat diet reduces abdominal and intermuscular fat and increases insulin sensitivity in adults at risk of type 2 diabetes. *J Nutr*. 145(1):177S-83S. doi: 10.3945/jn.114.195065.
72. **Clinical Practice Guidelines (2004)**, Management of Obesity 2004.
73. **Mario C. (2007)**, Nutritional recommendations for people with diabetes, *Journal of the Malta College of Pharmacy Practice*, (12).
74. **Bredly U., Spence M., Courtney C.H., et al. (2009)**, Low-fat versus low-carbohydrate weight reduction diets: effects on weight loss, insulin resistance, and cardiovascular risk: a randomized control trial. *Diabetes*, 58:2741-2748.
75. **Kristeen C. (2015)**, Simple Carbohydrates vs. Complex Carbohydrates, *Food and Nutrition*.
76. **The British Nutrition Foundation (2009)**, Oils and Fats in the Diet.
77. **Pan X.R., Li G.W. (1997)**, Effects of Diet and Exercise in Preventing NIDDM in People with Impaired Glucose Tolerance, *The Da Qing IGT and Diabetes Study*, *Diabetes Care*, Vol 20, Number 4, April 1997.
78. **Nguyễn Đức Hình, Trần Thị Thanh Hương (2012)**, Hoạt động thể lực trong phòng và điều trị bệnh. Nhà xuất bản Y học.
79. **Rector R.S., Warner S.O., Liu Y., et al. (2007)**, Exercise and diet induced weight loss improves measures of oxidative stress and insulin sensitivity in adults with characteristics of the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 293(2):E500-6.

80. **Ye J. (2013)**, Mechanisms of Insulin resistance in obesity, *Insulin resistance in obesity*, DOI 10.1007/s11684-013-0262-6
81. **Balkau B., Mhamdi L. (2008)**, Physical Activity and Insulin Sensitivity, *the RISC study, Diabetes*, 57.
82. **Nathalie J., Farpour L., Yacine A., et al. (2009)**, Physical Activity Reduces Systemic Blood Pressure and Improves Early Markers of Atherosclerosis in Pre-Pubertal Obese Children, *Journal of the American College of Cardiology*, 54(25).
83. **Colberg S.R., Sigal R.J. (2010)**, The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Exercise and Type 2 Diabetes, Diabetes Care* 33: e147-e167, 2010.
84. **Robergs R.A., Landwehr R. (2002)**, The surprising history of the “ $H_{rmax}=220-age$ ” Equation, JEP online Journal of Exercise Physiologyonline. *ISN 1097-9751, An International Electronic Journal*, 5(2).
85. **National Institutes of Heart (2000)**, The Practical Guide Identification Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. *NHLBI Obesity Education Initiative*.
86. **Klein S., Sheard N.F., Pi-Sunyer X., et al. (2004)**, Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies. A statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr.* 80(2):257-63.
87. **Scott J., Gavin J., Egan A.M., et al. (2013)**, The prevalence of diabetes, pre-diabetes and the metabolic syndrome in an Irish regional homeless population. *QJM.* 106(6):547-53.

88. **Hermann L., Wiernperger N. (2002)**, Impaired glucose tolerance and metformin: clinical and mechanistic aspects. *A-Z of Diabetes*. 2(3): 177-183.
89. **Alkhalaf F., Soliman A., Sanctis V.D. (2014)**, Metformin Use in Adolescents: Old and New Therapeutic Perspectives. *Diabetes & Metabolism*, ISSN: 2155-6156 JDM.
90. **Berne C., Campbell I.W. (2011)**, Metformin is the lifelong partner in diabetes management: true or false?. *A report from a symposium held on the occasion of the 46th Annual Meeting of the EASD*, Stockholm, 20-24 September, 2010.
91. **American Diabetes Association (2007)**, Nutrition recommendation and intervention for diabetes: a position statement by American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 30(Suppl 1):S48-65.
92. **International Diabetes Federation (2013)**, Global Guideline for type 2 Diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, Elsevier.
93. **Lonn E.M., Gerstein H.C., Sheridan P., et al. (2009)**, Effect of ramipril and of rosiglitazone on carotid intima-media thickness in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: STARR (STudy of Atherosclerosis with Ramipril and Rosiglitazone). *J Am Coll Cardiol*. 53(22):2028-35.
94. **Knowler W.C., Hamman R.F., Edelstein S.L., et al. (2005)**, Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes*. 54(4):1150-6.
95. **Rosak C., Mertes G. (2012)**, Critical evaluation of the role of acarbose in the treatment of diabetes: patient considerations. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2012,5:357-367.
96. **Thomas R., Stacy B., Bipand C., et al. (2010)**, Bariatric surgery may cure type 2 diabetes in some patients. February 2010

97. **Geloneze B., Vasques A.C., Stabe C.F., et al. (2009)**, HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome - Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS) , *Arq Bras Endocrinol Metab.* 53(2): 281 - 287.
98. **Masharani U. (2011)**, Pancreatic hormones and Diabetes mellitus. In: *Gardner D.G., Shoback D.: Greenspan's basic & clinical endocrinology*, Ed: 9th, The McGraw-Hill company, Inc, 590 - 600.
99. **Richard S.L., Diane F., Andrea D. (1998)**, A Fasting Glucose to Insulin Ratio is a Useful Measure of Insulin Sensitivity in Women with Polycystic Ovary Syndrome, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83(8).
100. **Festa A., Williams K., Hanley A.J.G., et al. (2008)**, Comparison of Surrogate Markers With First-Phase Insulin Secretion From an Intravenous Glucose Tolerance Test, β -cell Dysfunction in Subjects with Impaired Glucose Tolerance and Early Type 2 Diabetes, *Diabetes*, 57.
101. **U.K. Prospective Diabetes Study Group (1995)**, Overview of 6 Years's Therapy of Type II Diabetes: A progressive Disease, *Diabetes* 44.
102. **Lindheim S.R., Whigham L. (2012)**, Polycystic ovary syndrome: How are obesity and insulin resistance involved, *Part 2 of A 4-Part E- Series*, 24(10).
103. **Lee S., Choi S., Kim H.J., et al. (2006)**, Cutoff values of surrogate measures of insulin resistance for metabolic syndrome in korean non-diabetic adults, *J Korean Med Sci*, 21(4): 695 - 700.
104. **The Oxford Center for Diabetes (2016)**, Endocrinology and Metabolism, "HOMA caculator: Home page, http://www.dtu.ox.ac.uk/homa_calculator/index.php.

- 105. Homeostatic Model Assessment (2014)**, *Innersense 154*, April 15, 2014
- 106. Van der Aa M.P., Fazeli Farsani S., Knibbe C.A., et al. (2015)**, Population-Based Studies on the Epidemiology of Insulin Resistance in Children. *J Diabetes Res.* 362375. doi: 10.1155/2015/362375.
- 107. Ariel D., Reaven G. (2014)**, Modulation of coronary heart disease risk by insulin resistance in subjects with normal glucose tolerance or prediabetes. *Acta Diabetol.* 51(6):1033-9.
- 108. Liu J., Wu Y.Y., Huang X.M., et al. (2014)**, Ageing and type 2 diabetes in an elderly Chinese population: the role of insulin resistance and beta cell dysfunction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 18(12):1790-7.
- 109. Jonathan E.S., Richard W.S. (2009)**, Prevention of Type 2 Diabetes, Contemporary Diabetes: Diabetes and Exercise, DOI: 10.1007/978-1-59745-260-1_2
- 110. Ramachandran A., Snehalatha C., Mary S., et al. (2006)**, The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian India subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia*, 49 (2):289-297.
- 111. Kosaka K., Mitsuihiko N., Takeshi K. (2005)**, Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males, *Diabetes Research and Clinical Practice*, 67:152-162.
- 112. Bosch J., Yusuf S., Gerstein H.C., et al. (2007)**, Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med*, 355:1551-1562.
- 113. Gerstein H.C., Yusuf S., Bosch J., et al. (2006)**, Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*, 368 (9541):1096-1105.

114. **Torgerson J.S., Hauptman J. (2004)**, A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients, *XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study, Diabetes care*, 27(1).
115. **DeFronzo R.A., Tripathy D., Schwenke D.C., et al. (2011)**, Pioglitazone for Diabetes Prevention in Impaired Glucose Tolerance, *N ENGL J MED*, 364(12).
116. **Chason J.L., Josse R.G., Gomis R., et al. (2003)**, Acarbose Treatment and the Risk of Cardiovascular Disease and Hypertension in Patients With Impaired Glucose Tolerance, *The Stop- Niddm Trial, JAMA*, 290(4).
117. **Portero M. (2014)**, *Therapeutic interventions to reduce the risk of progression from prediabetes to type 2 diabetes mellitus*, Dovepress, Therapeutics and Clinical Risk Management 2014: 173-188.
118. **Zhang C., Gao F., Luo H., et al. (2015)**, Differential response in levels of high-density lipoprotein cholesterol to one-year metformin treatment in prediabetic patients by race/ethnicity. *Cardiovasc Diabetol.* 14:79. doi: 10.1186/s12933-015-0240-1.
119. **Moin T., Li J., Duru O.K., et al. (2015)**, Metformin prescription for insured adults with prediabetes from 2010 to 2012: a retrospective cohort study. *Ann Intern Med.* 162(8):542-8.
120. **Konopka A.R., Esponda R.R., Robinson M.M., et al. (2016)**, Hyperglucagonemia Mitigates the Effect of Metformin on Glucose Production in Prediabetes. *Cell Rep.* pii: S2211-1247(16)30437-5.
121. **Nguyễn Văn Vy Hậu, Nguyễn Hải Thủy (2012)**, Khảo sát các giá trị nồng độ G0, G2 và HbA1c ở bệnh nhân tiền đái tháo đường, *Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học, Hội nghị nội tiết và đái tháo đường toàn quốc lần thứ 6*, Huế, 10-12/5/2012

- 122. Đỗ Văn Dũng (2014)**, Đánh giá tình trạng kháng insulin ở người tiền đái tháo đường tại khoa khám bệnh theo yêu cầu bệnh viện Bạch Mai. *Luận văn bác sĩ chuyên khoa cấp II*, ĐHY Hà Nội.
- 123. Nguyễn Thị Thanh Hải, Lê Nhân, Hồ Thuý Mai,... (2013)**, Nghiên cứu tình hình bệnh đái tháo đường và tiền đái tháo đường ở cán bộ diện bảo vệ sức khoẻ cán bộ tỉnh Thừa Thiên Huế năm 2013. *Luận văn thạc sĩ y học*.
- 124. Nguyễn Thị Thắm, Phạm Minh Khuê, Phạm Văn Hán (2013)**, Tỷ lệ tiền đái tháo đường, đái tháo đường và một số yếu tố liên quan ở người trưởng thành có nguy cơ tại một phường, quận Hồng Bàng, Hải Phòng năm 2013. *Tạp chí y học dự phòng*, Tập XXIV, 9(158) :104.
- 125. Trần Hữu Dàng, Lê Đình Thao, Nguyễn Đức Hoàng, Dương Vĩnh Hồng,... (2012)**, Nghiên cứu tình hình tiền đái đường và các yếu tố liên quan ở người trên 45 tuổi đến khám tại bệnh viện Hương Trà tỉnh Thừa Thiên Huế - năm 2012. *Luận văn thạc sĩ y học*. ĐHYD Huế.
- 126. Cao Mỹ Phượng (2012)**, Nghiên cứu kết quả can thiệp cộng đồng phòng chống tiền đái tháo đường - đái tháo đường tít 2 tại Huyện Cầu Ngang, Tỉnh Trà Vinh. *Luận án tiến sĩ y học*. Đại học Y dược Huế.
- 127. Phan Hương Dương (2016)**, Thực trạng tiền đái tháo đường và hiệu quả can thiệp có bổ sung metformin ở người có BMI ≥ 23 kg/m² tại thành phố Hải Phòng năm 2012 – 2014. *Luận án tiến sĩ y học*. Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.
- 128. Inoue S. (2002)**, The Asia - Pacific perspective: Redefining obesity and its treatment. *Health Communications Australia Pty Limited*, 18 - 25.
- 129. Chan J. (2006)**, The Meatabolic Syndrome: an Asian perspective, *Diabetes Voice*, 5(Special Issue).

- 130. Chobanian A.V. (2003),** Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, *Hypertension*, 42:1206-1252.
- 131. Phạm Mạnh Hùng (2010),** *Rối loạn lipid máu và nguy cơ bệnh tim mạch*, Hội tim mạch quốc gia Việt Nam.
- 132. International Diabetes Federation (2006),** *The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome*, IDF Communications.
- 133. Sliem H., Nasr G. (2011),** Left ventricular structure and function in prediabetic adults: Relationship with insulin resistance. *J Cardiovasc Dis Res.* 2(1):23-8.
- 134. Onishi Y., Hayashi T., Sato K.K., et al. (2010),** Fasting tests of insulin secretion and sensitivity predict future prediabetes in Japanese with normal glucose tolerance. *J Diabetes Investig.* 1(5):191-5.
- 135. Tạ Văn Bình, Hoàng Kim Ước (2004),** Báo cáo tóm tắt những kết quả chính của nghiên cứu Dịch tễ học bệnh đái tháo đường, các yếu tố nguy cơ và vấn đề liên quan đến quản lý bệnh đái tháo đường trong phạm vi toàn quốc. *Một số công trình nghiên cứu khoa học tiêu biểu của các Dự án Quốc gia thực hiện tại Bệnh viện Nội tiết 1969 – 2003*, NXB Y Học: tr. 339 – 352.
- 136. Nguyễn Thy Khê, Trần Minh Triết (2012),** Tỷ lệ đái tháo đường và các yếu tố nguy cơ ở nhóm công chức viên chức quận 10 thành phố Hồ Chí Minh. *Nội tiết đái tháo đường. Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học – Hội nghị nội tiết & đái tháo đường toàn quốc lần thứ VI*, 333 – 341.
- 137. Trần Thị Đoàn (2012),** *Nghiên cứu rối loạn lipid máu ở bệnh nhân tiền đái tháo đường được chẩn đoán lần đầu tại Bệnh viện Nội tiết Trung ương*, Luận văn cao học, Trường ĐH Y Hà nội: 34-48.

- 138. Biswas S.K., Mohtarin S., Mudi S.R., et al. (2015)** Relationship of Soluble RAGE with Insulin Resistance and Beta Cell Function during Development of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res.* 150325. doi: 10.1155/2015/150325.
- 139. Guenther B. (2011),** 45 Obesity, Insulin Resistance and Free Fatty Acids, *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011 April; 18(2): 139-143. Doi: 10.1097/MED.
- 140. Karpe F., Dickmann J.R., Frayn K. (2011),** Fatty Acids, Obesity, and Insulin Resistance: Time for a Reevaluation, *Diabetes*, 60.
- 141. Weijers Rob N.M (2012),** Lipid Composition of Cell Membranes and Its Relevance in Type 2 Diabetes Mellitus, *Current Diabetes Reviews* 8(5), Bentham Science Publishers.
- 142. Steinberger J., Daniels S.R. (2003),** *Obesity, Insulin Resistance, diabetes and Cardiovascular Risk in Children*, AHA Scientific Statement, *Circulation*, March 18, 2003, doi 10.1161.
- 143. Goldberg R.B., Mather K. (2012),** Targeting the consequences of the metabolic syndrome in the Diabetes Prevention Program. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 32(9):2077-90.
- 144. Ljiljana L., Lalic N.M. (2014),** *Hypertension in Obese type 2 Diabetes Patients is Associated with Increases in Insulin Resistance and IL-6 Cytokine Levels: Potentil Targets for an Efficent Preventive Intervention.* International Journal of Enviromental Research and Public Health ISSN 1660-4601.
- 145. National Diabetes Information Clearinghouse (2009),** Cause of Diabetes, *Diabetes Care, Lancet* 2009; 374 (9702):1677-1686.
- 146. Sales V., Patti M.E. (2013),** The Ups and Downs of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes: Lessons from Genomic Analyses in Humans., *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 7(1):46-59.

147. **Bergman R.N., Ader M., Huecking K., et al. (2002)**, Accurate assessment of β cell function: The hyperbolic correction, *Diabetes*, 51(Suppl. 1): S212 - S220.
148. **Akuri S.R., Ravi P. (2014)**, C-Peptide is the better marker to rule out prediabetes in chronic pancreatic disorder patients, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 7(4).
149. **Mizokami-Stout K., Cree-Green M., Nadeau K.J., (2012)**, Insulin resistance in type 2 diabetic youth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 19(4):255-62.
150. **Decio L.E, Stellan S., Jerpy P.P. (1993)**, Perspectives in Diabetes Repair of Pancreatic β -cells A Relevant Phenomenon in Early IDDM ? , *Diabetes*, 42.
151. **Gotto A. (2011)**, Cholesterol, Inflammation and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Is it all LDL?, *Jeremiah Metzger Lecture, American clinical and climatological association*, 122.
152. **Ye L., Kleiner S. (2012)**, *TRPV4 is a Regular of Adipose Oxidative Metabolism, Inflammation and Energy Homeostasis*, Cell 151, 96-110, September 28, 2012.
153. **Kahn B.B., Flier J.S. (2000)**, Obesity and Insulin resistance, *The Journal of Clinical Investigation*, 106(4).
154. **Christina L.A, Pharm D., Joseph P.V, et al. (2010)** *Metabolic syndrome, Pharmacotherapy Self-Assessment Program*, 6th Edition.
155. **Haemer M.A., Grow H.M., Fernandez C., et al. (2011)**, Addressing prediabetes in childhood obesity treatment programs: support from research and current practice, *Child Obes.* 10(4):292-303.
156. **National Cholesterol Education Program (2001)**, *ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference*, NIH Publication No. 01-3305, May 2001.

- 157. Rutherford P.A., Thomas T.H., Wilkinson R. (1991),** *Insulin resistance and hypertension – implications for treatment*, The Fellowship of Postgraduate Medicine, 1991.
- 158. Tamayo T., Schipf S., Meisinger C., et al. (2014),** Regional differences of undiagnosed type 2 diabetes and prediabetes prevalence are not explained by known risk factors. *PLoS One*. 9(11):e113154. doi: 10.1371/journal.pone.0113154. eCollection 2014.
- 159. Nagle B.J., Holub C.K., Barquera S., et al. (2013),** Interventions for the treatment of obesity among children and adolescents in Latin America: a systematic review. *Salud Publica Mex*. 55(Suppl 3):434-40.
- 160. Reaven G.M. (1988)** *Role of Insulin Resistance in Human Disease*, Banting Lecture 1988, Diabetes, vol 37, December 1988.
- 161. Rashid S., Watanabe T., Sakaue T., et al. (2003),** Mechanisms of HDL lowering in insulin resistant, hypertriglyceridemic states: the combined effect of HDL triglyceride enrichment and elevated hepatic lipase activity. *Clinical Biochemistry*, 36:421 - 429.
- 162. Sakane N., Sato J., Tsushita K., et al. (2011),** *Prevention of type 2 diabetes in a primary healthcare setting: three-year results of lifestyle intervention in Japanese subjects with impaired glucose tolerance*. BMC Public Health. 11(1):40. doi: 10.1186/1471-2458-11-40.
- 163. Yanovski J.A., Krakoff J. (2011),** *Effects of Metformin on Body Weight and Body Composition in Obese Insulin-Resistant Children*, Diabetes Vol 60, February 2011.

PHỤ LỤC

Phụ lục 1**PHIẾU ĐIỀU TRA, TƯ VẤN SỨC KHỎE
ĐỐI TƯỢNG TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TẠI TỈNH KIÊN GIANG LẦN**

.....

I. THÔNG TIN CÁ NHÂN

Họ tên: Nam/nữ.....

Điện thoại liên lạc của người được phỏng vấn và tư vấn:

Qua nghe và hiểu được tầm quan trọng của việc điều trị bệnh tiền đái tháo đường và dự phòng bệnh đái tháo đường, bản thân tôi tự nguyện tham gia nghiên cứu này và cam kết thực hiện đúng theo sự hướng dẫn của người nghiên cứu.

II. PHẦN ĐIỀU TRA

Thông tin về dân số học cơ bản			
Cột	Câu hỏi	Mã hóa	Phần trả lời
A1	Giới tính	1. Nam 2. Nữ
A2	Năm sinh	Ghi đầy đủ năm sinh
A3	Trình độ học vấn	1. Mù chữ 2. Tiểu học 3. THCS - THPT 4. Cao đẳng/ ĐH
A4	Nghề nghiệp	1. Công chức - viên chức 2. Nông dân 3. Buôn bán 4. Nội trợ 5. Cán bộ hưu trí 6. Già 7. Mất sức lao động 8. Khác (ghi rõ)
A5	Khu vực	1. Thành thị 2. Nông thôn
Sử dụng thuốc lá (phần T)			
Cột	Câu hỏi	Mã hóa	Phần trả lời
T1	Hiện nay bạn có hút thuốc không ?	1. Có 2. Không
T2	Bạn hút thuốc loại nào ?	1. Thuốc lá đầu lọc (điếu) 2. Thuốc vắn tay 3. Thuốc lòn

		4. Thuốc khác (ghi rõ)	
T3	Bạn hút thuốc lá bao lâu rồi ?	Tính bằng năm, bằng tháng hoặc bằng ngày
T4	Trung bình bạn hút bao nhiêu thuốc trong một ngày (ghi nhận cho mỗi loại) ?	1. Thuốc lá đầu lọc (điều) 2. Thuốc vắn tay 3. Thuốc lòn 4. Thuốc khác (ghi rõ)
T5	Trước đây bạn có bao giờ hút thuốc mỗi ngày không ?	1. Có 2. Không (nếu không chuyển sang phần R)
T6	Đã bao lâu rồi từ khi bạn ngưng thuốc mỗi ngày ?	Tính bằng năm, bằng tháng hoặc bằng ngày
Lượng rượu tiêu thụ (phần R)			
Cột	Câu hỏi	Mã hóa	Phần trả lời
R1	Bạn có bao giờ uống rượu/ bia không? (kể cả rượu trái cây) ?	1. Có 2. Không (nếu không chuyển sang phần L)
R2	Trong 1 năm qua bạn có uống rượu/ bia không ?	1. Có 2. Không (nếu không chuyển sang phần L)
R3	Trong 1 năm qua, mức độ thường xuyên mà bạn uống ít nhất 1 ly rượu/ bia ?	1. ≥ 5 ngày/ tuần 2. 1 - 4 ngày/ tuần 3. 1 -3 ngày/ tháng 4. < 1 lần/ tháng
Hoạt động thể lực (phần L)			
Cột	Câu hỏi	Mã hóa	Phần trả lời
L1	Công việc thường ngày của bạn có thường ngồi hoặc đứng một chỗ (với thời gian đi lại không quá 10 phút mỗi lần) ?	1. Có 2. Không
L2	Công việc của bạn liên quan đến hoạt động nặng nhọc ít nhất 10 phút một lần (ví dụ như: nâng vật nặng, đào bới hoặc công việc xây dựng, công việc	1. Có 2. Không

	làm nông ...) ?		
L3	Công việc của bạn có liên quan đến hoạt động với cường độ trung bình như là đi nhanh (hoặc là nâng vật nhẹ..) ít nhất 10 phút một lần không ?	1. Có 2. Không
L4	Bạn có hay đi bộ, đi xe đạp, bơi xuống hay chèo xuống liên tục từ 10 phút trở lên ?	1. Có 2. Không
L5	Trong một tuần điển hình, có bao nhiêu ngày bạn đi bộ, đi xe đạp, bơi xuống hay chèo xuống liên tục từ 10 phút trở lên ?	1. Có 2. Không
L6	Trong thời gian rảnh rỗi bạn có bất kỳ hoạt động thể lực nặng từ 10 phút trở lên một lần không (chạy bộ hoặc các môn thể thao gắng sức, cử tạ..) ?	1. Có 2. Không
L6a	Nếu có: Trong một tuần điển hình, có mấy ngày bạn hoạt động thể lực nặng trong lúc rảnh rỗi ?	Số ngày trong tuần
L6b	Trong một ngày điển hình, hoạt động thể lực nặng trong lúc rảnh rỗi của bạn là bao nhiêu ?	Tính bằng giờ và phút
L7	Trong thời gian rảnh rỗi, bạn có hoạt động nào với cường độ vừa phải, 1 lần từ 10 phút trở lên không (đi nhanh, đạp xe hoặc bơi lội...) ?	1. Có 2. Không
L7a	Nếu có: Trong một tuần điển hình, có bao nhiêu ngày bạn có hoạt động với cường độ vừa phải (trong lúc rảnh rỗi) ?	Số ngày trong tuần
L7b	Trong một ngày điển hình, hoạt động nặng trong lúc rảnh rỗi	Tính bằng giờ và phút

	của bạn là bao nhiêu lâu ?		
Tiền sử đối tượng nghiên cứu			
Cột	Câu hỏi	Mã hóa	Phần trả lời
S1	Trong vòng 12 tháng qua bạn có được đo đường huyết không ?	1. Có 2. Không
S2	Có bao giờ bạn được bác sĩ hoặc nhân viên y tế nói rằng bạn bị tiền đái tháo đường không ?	1. Có 2. Không
S3	Gia đình bạn (ba, mẹ, con, anh, chị) có ai bị bệnh tiểu đường không ?	1. Có 2. Không
S4	Lần gần đây nhất bạn được nhân viên y tế đo huyết áp là khi nào ?	1. Trong vòng 12 tháng 2. 1 - 5 năm 3. Không đo trong 5 năm
S5	Có bao giờ bạn được bác sỹ hoặc nhân viên y tế nói là bạn bị cao huyết áp không ?	1. Có 2. Không
S6	Có bao giờ bạn được bác sỹ hoặc nhân viên y tế nói là bạn bệnh tim không (thí dụ đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim) ?	1. Có (nêu rõ) 2. Không
S7	Có bao giờ bạn được bác sỹ hoặc nhân viên y tế nói là bạn bệnh khác không ?	1. Có (nêu rõ) 2. Không
Thói quen ăn uống			
Cột	Câu hỏi	Mã hóa	Phần trả lời
Q1	Mỗi ngày bạn thường ăn bao nhiêu chén cơm ?	Ghi rõ số lượng
Q2a	Ngoài cơm bạn còn ăn thực phẩm nào chứa tinh bột không (bắp, nếp, bánh mì, bún bánh bao, khoai lang, khoai mỳ...)?	1. Có 2. Không
Q2b	Nếu có: Số lượng cụ thể thức ăn bạn ăn ?	Ghi rõ số lượng
Q3	Mỗi ngày bạn ăn bao nhiêu thịt,	Ghi rõ số lượng

	cá ?		
Q4a	Ngoài thị, cá bạn còn ăn thực phẩm nào chứa protein không (trứng, sữa, tép, tôm, tàu hũ, ...)?	1. Có 2. Không
Q4b	Nếu có: Số lượng cụ thể từng loại ?	Ghi rõ số lượng
Q5	Mỗi ngày ăn dùng bao nhiêu rau xanh ?	Ước lượng số lượng tính bằng ký, gam
Q6	Mỗi ngày bạn ăn bao nhiêu cà phê muối hoặc nước mắm ?	Số lượng cụ thể (có thể tính theo đơn vị gam, muỗng cà phê, muỗng canh)
Q7	Mỗi ngày bạn ăn bao nhiêu dầu, mỡ (dầu thực vật, dầu cá, mỡ heo, mỡ bò, dầu dừa ...)?	Số lượng cụ thể (có thể tính theo đơn vị gam, muỗng cà phê, muỗng canh)
Q8	Mỗi ngày bạn ăn bao nhiêu trái cây ?	Số lượng cụ thể hoặc ước lượng tương đương
Q9	Thói quen ăn uống của bạn ?	1. Ngọt 2. Mặn 3. Dầu mỡ 4. Nhạt

II. PHẦN TƯ VẤN

1. Sử dụng thuốc lá

.....
.....

2. Lượng rượu tiêu thụ

.....
.....
.....
.....
.....

3. Hoạt động thể lực

.....
.....
.....
.....

.....
4. Thói quen ăn uống

Glucid:

.....
Protid:

.....
Lipid:

.....
5. Khác

.....
.....
.....

Kiên Giang, ngày tháng năm 201...

ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

NGHIÊN CỨU VIÊN

XÁC NHẬN CỦA Y TẾ CƠ SỞ

KHÁM BỆNH LẦN

Họ tên:..... **Năm sinh:**.....**Nam/nữ**.....

Ngày khám:...../...../..... **Tháng nghiên cứu:**.....

1. Hỏi bệnh

- Lý do đi khám bệnh:
- Các triệu chứng cơ năng:
- Các triệu chứng ĐTD :
- Tiền sử gia đình; Có người ĐTD không (ai?):**

2. Lâm sàng

Toàn thân

- Ý thức:.....
- Phù:
- Da, niêm mạc:
- Sốt:
- Chiều cao:.....m - Cân nặng:.....kg - BMI: .. kg/m²
- Vòng bụng:cm - Vòng hông:.....cm - WHR:.....

Tuần hoàn

- Huyết áp TT:..... mmHg - Huyết áp TTr:..... mmHg - Nhịp tim..... ck/phút
- Tiếng thổi tại tim:.....
- Khác:

Hô hấp

- Nhịp thở:.....ck/phút
- Nghe phổi:.....
- Khác

Tiêu hoá

- Bụng:.....
- Gan:.....
- Lách:.....
- Khác:

Tiết niệu

- Thận:
- Niệu quản
- Bàng quang:

Thần kinh

- Thần kinh trung ương:
- Thần kinh ngoại vi:

Mắt

- Tồn thương (Loại gì?):.....

Cơ - xương - khớp:

Các cơ quan khác:

3. Cận lâm sàng

a. Xét nghiệm huyết học:

- BC:..... - N: - TC:

- HC:..... - HST:..... - Hct:

b. Xét nghiệm sinh hoá:

- Glucose huyết:..... mmol/l - GGT: U/l

- Ure:..... mmol/l - Cholesterol: mmol/l

- Creatinin:..... µmol/l - Triglycerid:..... mmol/l

- Acid uric:..... µmol/l - HDL-C: mmol/l

- SGOT (AST): U/l - LDL-C :..... mmol/l

- SGPT (ALT): U/l - HbA1C: %

- Insulin:..... pmol/l..... µU/ml

- C-peptid:..... nmol/l..... ng/ml

c. Kết quả nghiệm pháp dung nạp glucose:

- Glucose lúc đói: mmol/l - Glucose giờ thứ 2: mmol/l

. Chẩn đoán:

5. Tư vấn, điều trị:

- Tư vấn thay đổi lối sống:

+ Luyện tập thể lực:.....

+ Thay đổi chế độ ăn:

Glucid:

Protid:

Lipid:

- Dùng thuốc

+ Loại thuốc:

+ Liều:

6. Ghi chú:

....., ngày..... tháng năm 20....

Học viên nghiên cứu

Một số quy định BN cần thực hiện khi tham gia nghiên cứu điều trị**1. Quy định chung**

+ Bệnh nhân tự nguyện, tự giác và đồng ý tham gia chấp hành tốt tất cả các quy định nghiên cứu điều trị.

+ Tuân thủ nghiêm chế độ điều trị đã lựa chọn và quy định, không tự ý thay đổi phác đồ điều trị nếu không có lý do chính đáng.

+ Thời gian tham gia nghiên cứu từ 6 đến 12 tháng. Nếu vì lý do bất khả kháng thì bệnh nhân có quyền ngừng tham gia và báo cho nghiên cứu viên.

+ Tất cả chi phí cho xét nghiệm, thuốc uống đều miễn phí. Hàng tháng phải thông tin cho nghiên cứu viên tình hình sức khỏe chung qua điện thoại. Cứ hai tháng sẽ đến tái khám, trả vỏ thuốc đã dùng, lĩnh thuốc cho hai tháng tiếp theo.

+ Nghiên cứu viên chịu trách nhiệm đối với những biểu hiện bất thường về sức khỏe liên quan đến điều trị và sẽ hỗ trợ khi cần thiết hoặc nhập viện.

+ Nghiên cứu viên có trách nhiệm (nếu bệnh nhân có nhu cầu và cần thiết) tiếp tục tư vấn, theo dõi và điều trị sau khi kết thúc nghiên cứu.

2. Một số quy định về tiết chế ăn uống cho thời gian nghiên cứu**2.1. Đối với đối tượng có BMI < 23kg/m²**

+ Áp dụng chế độ ăn giảm chất béo mức độ vừa, nhiều carbohydrat với tỷ lệ năng lượng: chất béo: 30 – 40%, carbohydrate: 45 – 55%, protein: 15 – 20% (có phiếu hình ảnh minh họa kèm theo).

+ Số lượng tương đương: carbohydrate (gạo, bột mì, bột ngũ cốc) 300 – 400 g/ngày; chất béo (mỡ động vật, thực vật): 50 – 70 ml/ ngày (tính ra dung dịch); protein (thịt, cá, trứng) 100 – 200 g/ngày.

+ Muối ăn: 2 – 2,5 g/ngày.

+ Rau xanh các loại: 300 – 400g/ngày.

+ Hoa quả: 50 – 100g/ngày.

+ Khuyến khích không sử dụng bia, rượu. nếu sử dụng thì chỉ dùng <300 ml bia/ngày; hoặc <100 ml rượu vang/ngày hoặc <30 ml rượu mạnh/ngày.

2.2. Đối với đối tượng có BMI: 23,0 – 24,9 kg/m²

+ Áp dụng chế độ ăn giảm chất béo mức độ vừa, giảm carbohydrat với tỷ lệ năng lượng: chất béo: 20 – 30%; carbohydrate: 30 – 40%; protein: 25 – 30% (có phiếu hình ảnh minh họa kèm theo).

+ Số lượng tương đương: carbohydrate (gạo, bánh mì, bột ngũ cốc): 200 – 300g/ngày; chất béo (mỡ động vật, thực vật tính ra dung dịch): 50 – 70 ml/ngày; protein (thịt, cá, trứng): 150 – 250g/ngày.

+ Muối ăn: <2g/ngày.

+ Rau xanh các loại: 400 – 600g/ngày.

+ Hoa quả: 50 – 100 g/ngày.

+ Khuyến khích không sử dụng rượu bia, Nếu sử dụng thì chỉ dùng <300 ml bia/ ngày; hoặc < 100 ml rượu vang/ngày hoặc <30 ml rượu mạnh/ ngày.

2.3. Đối với đối tượng có BMI \geq 25 kg/m²

+ Áp dụng chế độ ăn giảm chất béo mức độ nhiều với tỷ lệ năng lượng: chất béo: 10 – 20%; carbohydrate: 60%; protein; 15 – 20% (có phiếu hình ảnh minh họa kèm theo).

+ Số lượng tương đương: carbohydrate (gạo, bánh mì, bột ngũ cốc): 400 – 600g/ngày; chất béo (mỡ động vật, thực vật tính ra dung dịch): 20 – 30 ml/ngày, protein (thịt, cá, trứng): 100 – 200 g/ngày.

+ Muối ăn < 2g/ngày.

+ Rau xanh các loại: 600 – 1000g/ngày

+ Hoa quả: 40 – 60g/ngày.

+ Khuyến cáo: không sử dụng bia rượu. Nếu sử dụng thì chỉ dùng <300ml bia/ngày; hoặc < 100 ml rượu vang/ngày hoặc < 30 ml rượu mạnh/ ngày.

3. Một số quy định luyện tập thể lực

3.1. Đối với đối tượng có BMI < 25kg/m²

Thời gian luyện tập \geq 150 phút/tuần, tương đương \geq 5 ngày/ tuần.

+ Thời gian mỗi ngày > 30 phút:

+ Hình thức luyện tập: Có thể áp dụng tất cả các hình thức luyện tập tùy thuộc vào sự yêu thích, điều kiện, thói quen bao gồm đi bộ đạp xe, cầu lông, bóng bàn, bóng chuyền, tennis, bơi, chạy, thể dục nhịp điệu, làm vườn, bóng đá, ...

+ Đối với những người lao động chân tay thì được coi là tương đương với luyện tập thể lực.

+ Duy trì cân nặng bình thường, tránh gia tăng BMI > 25 kg/m².

3.2 Đối với đối tượng có BMI ≥ 25 kg/m²

+ Thời gian luyện tập ≥ 210 phút/tuần, tương đương 7 ngày/tuần.

+ Thời gian mỗi ngày > 30 phút.

+ Hình thức luyện tập: Có thể áp dụng tất cả hình thức luyện tập tùy thuộc vào sự yêu thích, điều kiện, thói quen bao gồm: đi bộ, đạp xe, cầu lông, bóng bàn, bóng chày, tennis, bơi, chạy, thể dục nhịp điệu, làm vườn, bóng đá...

+ Đối với những người lao động chân tay thì được coi là tương đương với luyện tập thể lực.

+ Giảm cân nặng dư thừa để đạt cân nặng phù hợp, ít nhất giảm cân nặng 0.7 – 1kg/ tháng. Tuyệt đối không để tăng cân so với trước khi nghiên cứu.

4. Sử dụng thuốc

Thuốc sử dụng Glucophage 850mg x 2 viên/ngày.

+ Thời gian uống : Chia sáng chiều trong hoặc ngay sau bữa ăn.

+ Sử dụng liên tục tất cả các ngày trong thời gian nghiên cứu.

Tôi cam đoan thực hiện đầy đủ và nghiêm chỉnh tất cả các quy định trên đây trong thời gian nghiên cứu!

Ngày.....tháng.....năm.....








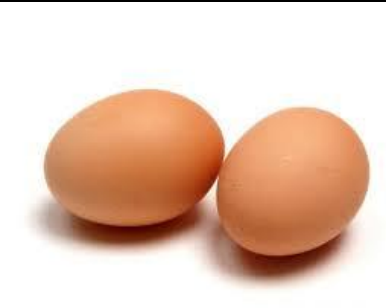

XÁC NHẬN Y TẾ CƠ SỞ

Đối tượng nghiên cứu










(Ký và ghi rõ họ tên)

HÌNH ẢNH MINH HỌA MỘT SỐ ĐƠN VỊ THỰC PHẨM

Phần 1: 200Kcal tương đương

Một chén cơm đầy (60g gạo)	1 ổ bánh mì loại vừa (80g)	1 đĩa bún vừa (200g)
		
1 trái măng cầu xiêm vừa (400g)	3/4 quả đu đủ thường (600g)	1 củ khoai lang vừa (150g)
		
3 con mực loại trung (100g/con)	2 trứng gà thường	2 trứng vịt thường
		

Phần 2: 500 Kcal tương đương

1 đùi vịt vừa (200g)	1 miếng thịt ba chỉ vừa (200g)	1 đĩa ốc bươu lớn (500g)
		
2 cái đùi gà ta loại nhỏ (250g)	10 con cá rô đồng loại vừa (400g)	1 con cá lóc lớn (500g)
		
1 chén đậu xanh lụng (150g)	2 trái bắp vừa (125g/trái)	1 tô mì 1 gói + 1 trứng vịt hoặc gà
		

Phụ lục 5



TƯ VẤN MỨC ĐỘ HOẠT ĐỘNG THỂ LỰC






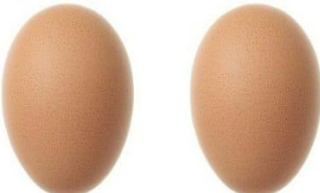


The following is in accordance with CDC and ACSM guidelines










HOẠT ĐỘNG NHẸ (< 3,5KCAL/PHÚT)	HOẠT ĐỘNG TB (3,5-7 KCAL/PHÚT)	HOẠT ĐỘNG NẶNG (> 7 KCAL/PHÚT)
Đi dạo, < 5km/giờ; Đi mua sắm	Đi bộ nhịp nhanh hoặc trung bình, 5-7 km/giờ; Đi học, đi chợ.; Trượt patin, nhịp thông thả	Thi đi bộ, ≥ 8 km/giờ; Chạy; Bước và leo nhanh lên dốc
Đạp xe < 8 km/giờ	Đạp xe 8-14 km/giờ, đường địa hình.	Đạp xe > 16km/ giờ hoặc đạp xe, leo dốc đứng địa hình
Tập kéo giãn, làm nóng chậm	Tập thể lực, tập nhẹ	Tập thể lực: chống đẩy, gắng sức cao.
Nhảy trong phòng, khiêu vũ, rất chậm	Nhảy trong phòng khiêu vũ, nhảy dân gian; Khiêu vũ hiện đại: disco, bale	Khiêu vũ chuyên nghiệp, cuồng nhiệt
Bóng bàn: giải trí	Bóng bàn: thi đấu; Quần vợt, đánh đôi	Quần vợt: đánh đơn
Bóng chày: giải trí	Bóng chày: thi đấu	Bóng chày: bãi biển
Bơi: thả trôi	Bơi: giải trí, đạp nước, chậm, cố gắng vừa phải; Bơi nhịp điệu; Lặn; Lướt ván; Lướt sóng	Bơi: nhịp điệu, nhiều vòng; Bơi đồng bộ; Bóng rổ dưới nước; Lặn có bình khí
Ngồi đọc sách, viết vẽ, sử dụng máy tính	Chơi ở sân trường; Leo trèo	Nhảy dây; Chạy
Làm vườn, dọn sân: cắt cỏ có tư thế đứng hoặc quỳ	Làm vườn, dọn sân: cào cỏ, đào đất, xúc đất, tĩa cây, bẻ cành,..	Làm vườn, dọn sân: xúc đất nhanh và nhiều, đào đất, vận chuyển, mang vác nặng, đốn cây, vác gỗ, trèo tĩa cây.
Việc nhẹ trong gia đình: lau nền, quét bụi, dọn giường, nấu ăn, rửa bát, gấp quần áo	Cọ rửa sàn nhà, phơi quần áo, chuyển đồ, xách nước	Vận chuyển đồ đạc nặng, mang vác lên cầu thang
Chăm sóc trẻ: mặc quần áo, tắm, cho ăn	Chơi tích cực với trẻ: kéo đẩy xe nôi, trông coi trẻ nghịch ngợm	Chơi gắng sức với trẻ

“Luyện tập thể lực thường xuyên là một biện pháp hữu hiệu được áp dụng cho bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ tim mạch, chuyển hóa nói chung và tiền đái tháo đường nói riêng.”




















Phụ lục 6**QUY ĐỊNH VỀ TIẾT CHẾ ĂN UỐNG TRONG THỜI
GIAN NGHIÊN CỨU
ĐỐI TƯỢNG BMI < 23KG/M²**

Loại thực phẩm	Số lượng	Hình ảnh minh họa
Gạo, bột mỳ, bột ngũ cốc	300 - 400g/ ngày	<p>5 - 8 chén cơm đầy</p>  <p>hoặc 4 - 6 ổ bánh mì vừa</p>  <p>hoặc 3 đĩa bún vừa</p> 
Chất béo (mỡ động vật, thực vật)	50 - 70 ml/ngày	<p>10 muỗng canh dầu, mỡ</p>  <p>hoặc 2 giá nhỏ dầu, mỡ</p> 
Protein (thịt, cá, trứng...)	100 - 200g/ngày	<p>2 quả trứng</p>  <p>hoặc 1 khúc cá trung bình</p>  <p>hoặc 1 miếng thịt thăn vừa</p> 









<p>Muối ăn</p>	<p>2 - 2,5g/ ngày</p>	<p>1 muỗng cà phê muối</p>  <p>hoặc 2 muỗng canh nước mắm</p> 
<p>Rau xanh các loại</p>	<p>300 - 400g/ ngày</p>	<p>Hai bó rau nhỏ</p>  <p>Hoặc 1 rổ rau loại vừa</p> 
<p>Hoa quả</p>	<p>50 - 100g/ngày</p>	<p>1 chùm nho nhỏ</p>  <p>hoặc nửa trái táo vừa</p> 
<p>Bia rượu</p>	<p>KHUYẾN KHÍCH KHÔNG SỬ DỤNG < 300ml bia/ngày hoặc <100ml rượu vang hoặc <30ml</p>	<p>ít hơn một lon bia</p>  <p>hoặc ít hơn 2 cốc rượu trắng</p>  <p>hoặc một ly đầy loại nhỏ rượu vang</p> 










**QUY ĐỊNH VỀ TIẾT CHẾ ĂN UỐNG TRONG THỜI
 GIAN NGHIÊN CỨU
 ĐỐI TƯỢNG BMI 23,0 - 24,9KG/M²**

Loại thực phẩm	Số lượng	Hình ảnh minh họa
Gạo, bột mỳ, bột ngũ cốc	200 - 300g/ngày	<p>3 - 5 chén cơm đầy</p>  <p>hoặc 3 - 4 ổ bánh mì vừa</p>  <p>hoặc 2 đĩa bún vừa</p> 
Chất béo (mỡ động vật, thực vật)	50 - 70 ml/ngày	<p>10 muỗng canh dầu, mỡ</p>  <p>hoặc 2 giá nhỏ dầu, mỡ</p> 
Protein (thịt, cá, trứng...)	150 - 250g/ngày	<p>2 - 3 quả trứng</p>  <p>hoặc 1 khúc cá lớn</p>  <p>hoặc 1 miếng thịt thăn vừa</p> 

<p>Muối ăn</p>	<p>< 2 g/ ngày</p>	<p>Nửa muỗng cà phê muối</p>  <p>hoặc 1 muỗng canh nước mắm</p> 
<p>Rau xanh các loại</p>	<p>400 - 600g/ ngày</p>	<p>3 bó rau nhỏ</p>  <p>Hoặc 1 rổ rau loại lớn</p> 
<p>Hoa quả</p>	<p>50 - 100g/ngày</p>	<p>1 chùm nho nhỏ</p>  <p>hoặc nửa trái táo vừa</p> 
<p>Bia rượu</p>	<p>KHUYẾN KHÍCH KHÔNG SỬ DỤNG < 300ml bia/ngày hoặc <100ml rượu vang hoặc <30ml</p>	<p>ít hơn một lon bia</p>  <p>hoặc ít hơn 2 cốc rượu trắng</p>  <p>hoặc một ly đầy loại nhỏ rượu vang</p> 

Phụ lục 8**QUY ĐỊNH VỀ TIẾT CHẾ ĂN UỐNG TRONG THỜI
GIAN NGHIÊN CỨU
ĐỐI TƯỢNG BMI ≥ 25 KG/M²**

Loại thực phẩm	Số lượng	Hình ảnh minh họa
Gạo, bột mỳ, bột ngũ cốc	400 - 600g/ ngày	<p>6 - 9 chén cơm đầy</p>  <p>hoặc 5 - 7 ổ bánh mì vừa</p>  <p>hoặc 4 đĩa bún vừa</p> 
Chất béo (mỡ động vật, thực vật)	20 - 30 ml/ngày	<p>10 muỗng canh dầu, mỡ</p>  <p>hoặc 1 giá nhỏ lượng dầu, mỡ</p> 
Protein (thịt, cá, trứng...)	100 - 200g/ngày	<p>1 quả trứng</p>  <p>hoặc 1 khúc cá nhỏ</p>  <p>hoặc 1 miếng thịt thăn nhỏ</p> 

<p>Muối ăn</p>	<p>< 2 g/ ngày</p>	<p>Nửa muỗng cà phê muối</p>  <p>hoặc 1 muỗng canh nước mắm</p> 
<p>Rau xanh các loại</p>	<p>600 - 1000g/ ngày</p>	<p>4 bó rau nhỏ</p>  <p>Hoặc 1 rổ rau loại lớn</p> 
<p>Hoa quả</p>	<p>40 - 60g/ngày</p>	<p>Nửa chùm nho nhỏ hoặc nửa trái táo vừa</p>  
<p>Bia rượu</p>	<p>KHUYẾN KHÍCH KHÔNG SỬ DỤNG < 300ml bia/ngày hoặc <100ml rượu vang hoặc <30ml</p>	<p>ít hơn một lon bia hoặc ít hơn 2 cốc rượu trắng</p>   <p>hoặc một ly đầy loại nhỏ rượu vang</p> 

THỰC ĐƠN 1: Năng lượng 1200 - 1400 Kcal

Thời gian	Món ăn	Số lượng	Năng lượng (Kcal)
Sáng (6h - 7h)	Hũ tiêu thịt heo nạt	1 tô vừa	208
Trưa (11h - 12h)	- Cơm - Sườn ram - Sườn - Dầu ăn - Canh rau ngót thịt nạc - Rau - Thịt - Dưa leo	1 chén 30g 3 múng và phê 50g 1 trái (150g)	206 146 24 33
Chiều (18h)	- Cơm - Cà lóc kho tộ - Cà lóc - Dầu ăn - Rau muống luộc - Canh chua tép - Táo	1 chén 1/2 khúc 1,5 múng cà phê 1 đĩa (100g) 1 chén 1/2 trái	206 133 23 20 63
Tối (21h)	Sữa bò tươi không đường	180 ml	133

THỰC ĐƠN 2: Năng lượng 1600 - 1800 Kcal

Thời gian	Món ăn	Số lượng	Năng lượng (Kcal)
Sáng (6h - 7h)	Bún mọc	1 tô	384
Trưa (11h - 12h)	- Cơm - Canh cua rau dầy - Tép rang - Tép - Dầu ăn - Su su xào - Su su - Dầu ăn	1,5 chén 50g rau/ 50g cua 50g 3 múng cà phê 100g 1,5 múng cà phê	310 34 120 63
Chiều (18h)	- Cơm - Canh cải ngọt tôm khô - Thịt gà kho gừng - Thịt gà - Dầu ăn - Mướp xào nấm rom - Mướp - Nấm - Dầu ăn	1,5 chén 50g cải 80g 1 múng cà phê 1 chén 100g 20g 1 múng cà phê	310 17 220 72
Tối (21h)	Nho ta	150g	21

ĂN ƯỚNG THỂ NÀO KHI TIỀN ĐÀI THẢO ĐƯỜNG?



SỞ Y TẾ
TRUNG TÂM Y TẾ DỰ PHÒNG

D11 Lạc Hồng, P. Vĩnh Lạc, TP. Rạch Giá
ĐT: 0773.862132 - Fax: 0773.860787

10 BÍ QUYẾT ĂN ĐỦ CHẤT NHƯNG KHÔNG TĂNG ĐƯỜNG HUYẾT



1. Ăn nhiều loại thực phẩm (15 đến 20 loại)

2. Chia thành nhiều bữa nhỏ trong ngày: 3 bữa chính, từ 2 đến 3 bữa phụ.

3. Không để quá đói sẽ gây hạ đường huyết. Không ăn quá no, quá nhiều trong 1 bữa sẽ gây tăng đường huyết sau khi ăn.

4. Hạn chế các thực phẩm gây tăng đường huyết

- Gạo ngà trắng, bánh mì, khoai tây.
- Trái cây ngọt, nước ép trái cây, chuối chiên...
- Đường tinh luyện, mật ong, bánh, kẹo, chè, nước ngọt.



5. Có thể ăn thường xuyên với số lượng vừa đủ theo nhu cầu những thực phẩm ít gây tăng đường huyết như:

- Cải, thịt nạc, đậu hũ...
- Gạo không chà xát quá trắng, các loại đậu nguyên hạt...



- Rau, củ, trái cây ít ngọt (thanh long, bưởi, lê, mận, táo...)
- Yaourt, sữa ít béo và không đường.

6. Hạn chế ăn mặn và các thực phẩm chế biến sẵn: Mì gói, chả giò, chả lụa...

7. Hạn chế mỡ động vật (trừ mỡ cá), da, phủ tạng (tim, gan, thận...)

8. Khi chế biến thức ăn cần chú ý:

- Không xay nhuyễn và hầm quá nhừ,
- Không chế biến thức ăn ở nhiệt độ cao như chiên, nướng

9. Hạn chế bia, rượu; uống đủ nước (6-8 ly mỗi ngày).

10. Tập luyện thể dục thường xuyên, đều đặn và phù hợp với tình trạng sức khỏe

CÁC BƯỚC TÍNH NHU CẦU NĂNG LƯỢNG

BƯỚC 1: Tính cân nặng lý tưởng (CNLT) = (chiều cao (cm) - 100) x 0.9

BƯỚC 2: Tính nhu cầu năng lượng (NCNL)

Lao động	Nhu cầu năng lượng	
	Nam	Nữ
Nhẹ	CNLT x 30 Kcal/Kg/ngày	CNLT x 26 Kcal/Kg/ngày
Trung bình	CNLT x 35 Kcal/Kg/ngày	CNLT x 30 Kcal/Kg/ngày
Nặng	CNLT x 45 Kcal/Kg/ngày	CNLT x 40 Kcal/Kg/ngày

Ví dụ: Nam cao 170cm, lao động nhẹ

Nhu cầu năng lượng được tính như sau:

Bước 1: Cân nặng lý tưởng = (1700 - 100) x 0.9 = 63kg

Bước 2: Nhu cầu năng lượng = 63 x 30 Kcal/kg/ngày = 1890 Kcal/ngày