BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ QUỐC PHÒNG

**HỌC VIỆN QUÂN Y**

---🙡 **🕮** 🙣---

NGUYỄN THỊ THANH MAI

**NGHIÊN CỨU HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA,**

**NỒNG ĐỘ LEPTIN, IL-1β HUYẾT TƯƠNG**

**Ở BỆNH NHÂN THOÁI HÓA KHỚP GỐI NGUYÊN PHÁT**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

**HÀ NỘI - 2019**

­BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ QUỐC PHÒNG

**HỌC VIỆN QUÂN Y**

---🙡 **🕮** 🙣---

NGUYỄN THỊ THANH MAI

**NGHIÊN CỨU HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA,**

**NỒNG ĐỘ LEPTIN, IL-1β HUYẾT TƯƠNG**

**Ở BỆNH NHÂN THOÁI HÓA KHỚP GỐI NGUYÊN PHÁT**

|  |  |
| --- | --- |
| Chuyên ngành | : Nội khoa |
| Mã số | : 9 72 01 07 |

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

1. PGS.TS. Đỗ Trung Quân

2. PGS.TS. Đào Hùng Hạnh

**HÀ NỘI - 2019**

**LỜI CẢM ƠN**

Luận án này được hoàn thành với rất nhiều sự giúp đỡ to lớn, sự chỉ dạy tận tình của quí Thầy Cô Học viện Quân y, trường Đại học Y Hà Nội và Bệnh viện Bạch Mai.

***Tôi xin chân thành bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến:*** Đảng ủy, Ban Giám đốc, Phòng Đào tạo sau đại học, Bộ môn Khớp - Nội Tiết, Bộ môn Sinh lý bệnh Học viện Quân y là các cơ sở đào tạo đã tạo mọi điều kiện giúp đỡ để tôi hoàn thành luận án này.

***Tôi xin chân thành bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến:*** Đảng ủy, Ban Giám đốc, Khoa Khám chữa bệnh theo yêu cầu Bệnh viện Bạch Mai là đơn vị công tác đã cho phép, động viên, giúp đỡ và tạo điều kiện tốt nhất cho tôi học tập.

***Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc nhất đến:*** PGS.TS. Đỗ Trung Quân - Trưởng khoa Khám chữa bệnh theo yêu cầu Bệnh viện Bạch Mai - Giảng viên cao cấp trường Đại học Y Hà Nội và PGS.TS. Đào Hùng Hạnh - Phó trưởng khoa Khám chữa bệnh theo yêu cầu Bệnh viện Bạch Mai là những người thầy đã dày công hướng dẫn, truyền dạy cho tôi nhiều kinh nghiệm quí báu trong nghiên cứu khoa học và thực hành lâm sàng.

***Tôi trân trọng gửi lời cảm ơn đến:*** GS.TS. Nguyễn Lĩnh Toàn, Trưởng phòng Đào tạo sau đại học. PGS.TS. Đoàn Văn Đệ, nguyên chủ nhiệm bộ môn; PGS.TS. Nguyễn Thị Phi Nga chủ nhiệm bộ môn; PGS.TS. Nguyễn Minh Núi phó chủ nhiệm bộ môn; PGS.TS. Nguyễn Ngọc Châu phó chủ nhiệm bộ môn Khớp - Nội Tiết, Học viện Quân y cùng toàn thể quí Thầy, Cô trong các Hội đồng chấm và phản biện, đã dành nhiều thời gian và công sức, tận tình góp ý giúp tôi hoàn thiện bản luận án này.

Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành tới TS. Bùi Tuấn Anh trưởng khoa Hóa sinh Bệnh viện Bạch Mai, TS. Bùi Hải Bình, TS. Hoàng Văn Dũng, TS. Nguyễn Huy Thông, TS. Hoàng Trung Dũng, nghiên cứu sinh Ngô Thu Hằng cùng nhiều quí đồng nghiệp đã trực tiếp giúp đỡ tôi thực hiện luận án. Tôi cũng xin gửi lời cảm ơn sâu sắc tới tập thể người bệnh đã đồng ý tham gia, các bác chính là động lực thôi thúc tôi thực hiện nghiên cứu này.

Cuối cùng, tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới cha mẹ cùng chồng và các con là những người luôn động viên, cổ vũ tôi, là động lực thúc đẩy tôi trong suốt chặng đường dài vừa qua.

*Hà Nội, ngày 02 tháng 12 năm 2019*

Nguyễn Thị Thanh Mai

**LỜI CAM ĐOAN**

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của tôi với sự hướng dẫn khoa học của tập thể cán bộ hướng dẫn.

Các kết quả nêu trong luận án là trung thực và được công bố một phần trong các bài báo khoa học. Luận án chưa từng được công bố. Nếu có điều gì sai, tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm.

Tác giả

Nguyễn Thị Thanh Mai

**MỤC LỤC**

Trang phụ bìa

Lời cảm ơn

Lời cam đoan

Mục lục

Danh mục chữ viết tắt trong luận án

Danh mục các bảng

Danh mục các biểu đồ

Danh mục các sơ đồ

Danh mục các hình

[ĐẶT VẤN ĐỀ 1](#_Toc26256346)

[CHƯƠNG 1:](#_Toc26256347) [TỔNG QUAN TÀI LIỆU 3](#_Toc26256348)

[1.1. ĐẠI CƯƠNG VỀ BỆNH THOÁI HÓA KHỚP 3](#_Toc26256349)

[1.1.1. Khái niệm 3](#_Toc26256350)

[1.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán thoái hóa khớp gối 4](#_Toc26256351)

[1.1.3. Bệnh sinh 4](#_Toc26256353)

[1.1.4. Quan điểm mới trong cơ chế bệnh sinh của thoái hóa khớp 6](#_Toc26256354)

[1.1.5. Leptin 10](#_Toc26256355)

[1.1.6. Interleukin-1β 17](#_Toc26256356)

[1.2. HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA 19](#_Toc26256357)

[1.2.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng chuyển hóa 19](#_Toc26256358)

[1.2.2. Bệnh nguyên, yếu tố thuận lợi, sinh lý bệnh của hội chứng chuyển hóa 20](#_Toc26256359)

[1.2.3. Vai trò của leptin trong hội chứng chuyển hóa 23](#_Toc26256364)

[1.3. LIÊN QUAN GIỮA HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA VÀ THOÁI HÓA KHỚP 23](#_Toc26256365)

[1.3.1. Béo phì và thoái hóa khớp 23](#_Toc26256366)

[1.3.2. Đường huyết, kháng insulin và thoái hóa khớp 25](#_Toc26256367)

[1.3.3. Lipid máu và thoái hóa khớp 27](#_Toc26256368)

[1.3.4. Tăng huyết áp và thoái hóa khớp 28](#_Toc26256369)

[1.4. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA, LEPTIN, IL-1β Ở BỆNH NHÂN THOÁI HÓA KHỚP GỐI 29](#_Toc26256370)

[1.4.1. Nghiên cứu hội chứng chuyển hóa và thoái hóa khớp 29](#_Toc26256371)

[1.4.2. Nghiên cứu leptin và thoái hóa khớp 31](#_Toc26256372)

[1.4.3. Nghiên cứu leptin, hội chứng chuyển hóa và thoái hóa khớp 33](#_Toc26256373)

[1.4.4. Nghiên cứu IL-1β và thoái hóa khớp 35](#_Toc26256374)

[1.4.5. Tình hình nghiên cứu hội chứng chuyển hóa, leptin, IL-1β và thoái hóa khớp gối tại Việt Nam và trong năm năm gần đây 36](#_Toc26256375)

[CHƯƠNG 2:](#_Toc26256376) [ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 38](#_Toc26256377)

[2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU 38](#_Toc26256378)

[2.1.1. Nhóm bệnh 38](#_Toc26256379)

[2.1.2. Nhóm chứng 40](#_Toc26256380)

[2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 41](#_Toc26256381)

[2.2.1. Thiết kế nghiên cứu 41](#_Toc26256382)

[2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu 41](#_Toc26256383)

[2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu 43](#_Toc26256385)

[2.2.4. Các chỉ tiêu nghiên cứu và tiêu chuẩn sử dụng 58](#_Toc26256386)

[2.2.5. Đạo đức nghiên cứu 62](#_Toc26256387)

[2.3. PHÂN TÍCH VÀ XỬ LÝ SỐ LIỆU 63](#_Toc26256388)

[2.4. SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU 65](#_Toc26256390)

[CHƯƠNG 3:](#_Toc26256391) [KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 66](#_Toc26256392)

[3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA CÁC NHÓM NGHIÊN CỨU 66](#_Toc26256394)

[3.2. TỈ LỆ HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI CÁC GIAI ĐOẠN THOÁI HÓA KHỚP GỐI NGUYÊN PHÁT 72](#_Toc26256395)

[3.2.1. Tỉ lệ hội chứng chuyển hoá 72](#_Toc26256396)

[3.2.2. Mối liên quan giữa hội chứng chuyển hóa với giai đoạn thoái hóa khớp gối 78](#_Toc26256397)

[3.3. NỒNG ĐỘ LEPTIN VÀ IL-1β HUYẾT TƯƠNG 80](#_Toc26256398)

[3.3.1. So sánh một số đặc điểm giữa các nhóm nghiên cứu 80](#_Toc26256399)

[3.3.2. Nồng độ leptin, IL-1β huyết tương và tỉ số IL-1β/leptin trong bệnh thoái hóa khớp gối nguyên phát, so sánh với nhóm chứng 81](#_Toc26256400)

[3.3.3. Liên quan giữa nồng độ leptin, IL-1β huyết tương, IL-1β/leptin với một số chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát 87](#_Toc26256401)

[CHƯƠNG 4:](#_Toc26256402) [BÀN LUẬN 98](#_Toc26256403)

[4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM BỆNH NHÂN THOÁI HÓA KHỚP GỐI 98](#_Toc26256405)

[4.1.1. Các đặc điểm nhân trắc 98](#_Toc26256406)

[4.1.2. Triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng 100](#_Toc26256408)

[4.2. HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI CÁC GIAI ĐOẠN THOÁI HÓA KHỚP GỐI NGUYÊN PHÁT 106](#_Toc26256409)

[4.2.1. Tỉ lệ hội chứng chuyển hóa trong bệnh thoái hóa khớp gối 106](#_Toc26256410)

[4.2.2. Liên quan giữa béo phì và thoái hóa khớp gối 108](#_Toc26256411)

[4.2.3. Liên quan giữa tăng huyết áp và thoái hóa khớp gối 109](#_Toc26256412)

[4.2.4. Liên quan giữa đường huyết, kháng insulin và thoái hóa khớp gối 111](#_Toc26256413)

[4.2.5. Liên quan giữa rối loạn lipid và thoái hóa khớp gối 114](#_Toc26256414)

[4.3. NỒNG ĐỘ LEPTIN, IL-1β HUYẾT TƯƠNG VÀ TỈ SỐ IL-1β/LEPTIN 115](#_Toc26256415)

[4.3.1. So sánh một số đặc điểm giữa nhóm bệnh, nhóm bệnh\*, nhóm chứng 116](#_Toc26256416)

[4.3.2. Nồng độ leptin huyết tương trong bệnh thoái hóa khớp gối 116](#_Toc26256417)

[4.3.3. Nồng độ IL-1β huyết tương trong bệnh thoái hóa khớp gối 127](#_Toc26256418)

[KẾT LUẬN 133](#_Toc26256423)

[KIẾN NGHỊ 135](#_Toc26256424)

[NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN](#_Toc26256425)

[DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ](#_Toc26256426)

[KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN](#_Toc26256427)

[TÀI LIỆU THAM KHẢO](#_Toc26256428)

PHỤ LỤC

**DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT TRONG LUẬN ÁN**

| **TT** | **Phần viết tắt** | **Phần viết đầy đủ** | |
| --- | --- | --- | --- |
|  | ADAMTS | | A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin motif |
|  | AGEs | | Advanced glycation end products  (Sản phẩm glycat hóa bền vững) |
|  | BMI | | Body Mass Index (Chỉ số khối cơ thể) |
|  | cs | | Cộng sự |
|  | CRP | | C-reactive protein (Protein C phản ứng) |
|  | ĐTĐ | | Đái tháo đường |
|  | ELISA | | Enzyme-linked Immunosorbent assay  (Phương pháp miễn dịch hấp thụ liên kết enzyme) |
|  | FFA | | Free fatty acid (acid béo tự do) |
|  | HATT | | Huyết áp tâm thu |
|  | HATTr | | Huyết áp tâm trương |
|  | HCCH | | Hội chứng chuyển hóa |
|  | HDL-C | | High Density Lipoprotein - Cholesterol  (Cholesterol tỉ trọng cao) |
|  | HOMA-IR | | Homeostatic model assessment - insulin resistance  (Chỉ số kháng insulin) |
|  | IDF | | International Diabetes Federation  (Liên đoàn đái tháo đường quốc tế) |
|  | IL | | Interleukin |
|  | LDL-C | | Low Density Lipoprotein - Cholesterol  (Cholesterol tỉ trọng thấp) |
|  | MMP | | Matrix Metalloproteinase |
|  | NCEP | | National Cholesterol Education Program  (Chương trình giáo dục quốc gia về cholesterol) |
|  | NHANES | | National Health and Nutrition Examination Survey  (Khảo sát sức khỏe và dinh dưỡng quốc gia) |
|  | NO | | Nitric Oxide |
|  | ROS | | Reactive oxigen species  (Các chủng oxy phản ứng) |
|  | THA | | Tăng huyết áp |
|  | THK | | Thoái hóa khớp |
|  | TNF | | Tumor Necrosis Factor (Yếu tố hoại tử u) |
|  | VAS | | Visual Analog Scale (Thang cường độ đau được đánh giá bằng mắt thường) |
|  | WOMAC | | The Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (Thang điểm WOMAC) |
|  | XQ | | X quang |

**DANH MỤC CÁC BẢNG**

| **Bảng** | **Tên bảng** | **Trang** |
| --- | --- | --- |

[3.1. Tuổi, giới, BMI nhóm bệnh nhân thoái hóa khớp 66](#_Toc26256609)

[3.2. Phân bố bệnh nhân theo số khớp gối bị thoái hoá 67](#_Toc26256610)

[3.3. Phân bố bệnh nhân theo thời gian phát hiện thoái hóa khớp 67](#_Toc26256611)

[3.4. Các triệu chứng cơ năng, thực thể thoái hóa khớp gối 68](#_Toc26256649)

[3.5. Điểm VAS, điểm WOMAC theo từng bên khớp gối 69](#_Toc26256650)

[3.6. Đặc điểm phân bố tuổi, chỉ số nhân trắc, xét nghiệm theo giới 70](#_Toc26256651)

[3.7. Phân bố giai đoạn x quang của các bệnh nhân thoái hóa khớp 71](#_Toc26256652)

[3.8. Tỉ lệ hội chứng chuyển hóa và từng thành phần theo giới 72](#_Toc26256653)

[3.9. Tỉ lệ hội chứng chuyển hóa theo giới và béo phì 73](#_Toc26256669)

[3.10. Tỉ lệ thoái hóa khớp gối hai bên](#_Toc26256670) [theo hội chứng chuyển hóa, béo phì 74](#_Toc26256671)

[3.11. So sánh một số tiêu chí giữa mắc hội chứng chuyển hóa hoặc không 75](#_Toc26256672)

[3.12. Phân bố hội chứng chuyển hóa và các thành phần](#_Toc26256673) [theo giai đoạn thoái hóa khớp gối 78](#_Toc26256674)

[3.13. Phân bố thành phần hội chứng chuyển hóa theo giai đoạn sớm, muộn 79](#_Toc26256675)

[3.14. Đặc điểm của nhóm chứng 80](#_Toc26256676)

3.15. So sánh nhóm bệnh, nhóm bệnh\* và nhóm chứng 80

[3.16. Nồng độ leptin, IL-1β huyết tương và tỉ số IL-1β/leptin theo giới](#_Toc26256706) [trong nhóm bệnh\* 81](#_Toc26256707)

[3.17. Nồng độ leptin, IL-1β huyết tương và tỉ số IL-1β/leptin theo béo phì trong nhóm bệnh\* 82](#_Toc26256708)

[3.18. Nồng độ leptin, IL-1β huyết tương và tỉ số IL-1β/leptin theo hội chứng chuyển hóa trong nhóm bệnh\* 82](#_Toc26256709)

[3.19. Nồng độ leptin, IL-1β huyết tương trong nhóm bệnh\*](#_Toc26256710)[theo giới, hội chứng chuyển hóa 83](#_Toc26256711)

| **Bảng** | **Tên bảng** | **Trang** |
| --- | --- | --- |

[3.20. Nồng độ leptin, IL-1β huyết tương trong nhóm bệnh\*](#_Toc26256712) [theo giới và tình trạng béo phì 84](#_Toc26256713)

[3.21. Nồng độ leptin, IL-1β huyết tương và tỉ số IL-1β/leptin của nhóm chứng theo giới 85](#_Toc26256714)

[3.22. So sánh nồng độ leptin, IL-1β huyết tương và tỉ số IL-1β/leptin](#_Toc26256715) [giữa nhóm bệnh\* và nhóm chứng 86](#_Toc26256716)

[3.23. So sánh nồng độ leptin, IL-1β huyết tương và tỉ số IL-1β/leptin giữa nhóm chứng và thoái hóa khớp mắc hội chứng chuyển hóa hoặc không 86](#_Toc26256717)

[3.24. Tương quan giữa nồng độ leptin với các thành phần hội chứng chuyển hóa và một số chỉ tiêu khác 87](#_Toc26256718)

[3.25. Phương trình hồi qui đa biến giữa leptin và biến độc lập, nhóm nữ 89](#_Toc26256719)

[3.26. Tương quan giữa nồng độ IL-1β huyết tương và tỉ số IL-1β/leptin với chỉ số viêm CRP và một số chỉ số khác 90](#_Toc26256720)

[3.27. So sánh nồng độ leptin, IL-1β theo giai đoạn x quang và số tiêu chuẩn hội chứng chuyển hóa trong nhóm bệnh\* 91](#_Toc26256721)

[3.28. So sánh nồng độ leptin, IL-1β, theo phân nhóm tuổi, nhóm BMI, nhóm số khớp thoái hóa, nhóm thời gian mắc bệnh của nhóm bệnh\* 92](#_Toc26256722)

[3.29. Tỉ lệ một số chỉ số theo phân mức leptin 94](#_Toc26256723)

[3.30. Tỉ lệ một số chỉ số theo phân mức IL-1β 95](#_Toc26256724)

[3.31. So sánh điểm VAS, WOMAC trung bình theo mức leptin, IL-1β 95](#_Toc26256725)

[3.32. Điểm cắt nồng độ leptin huyết tương dự báo mắc hội chứng chuyển hóa 96](#_Toc26256726)

[4.1. Nồng độ leptin trong một số nghiên cứu về thoái hóa khớp gối 117](#_Toc26256727)

**DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Biểu đồ** | **Tên biểu đồ** | **Trang** |

[3.1. Tỉ lệ hội chứng chuyển hóa](#_Toc26256882) [và từng thành phần của hội chứng chuyển hóa theo béo phì. 73](#_Toc26256883)

[3.2. Tỉ lệ và tỉ suất chênh của năm thành phần hội chứng chuyển hóa giữa hai nhóm thoái hóa khớp gối mắc hội chứng chuyển hóa hoặc không 76](#_Toc26256884)

[3.3. Tỉ lệ và tỉ suất chênh của một số tiêu chí giữa hai nhóm](#_Toc26256885) [thoái hóa khớp gối mắc hội chứng chuyển hóa hoặc không 77](#_Toc26256886)

[3.4. Tỉ lệ mắc hội chứng chuyển hóa trong các giai đoạn thoái hóa khớp gối 79](#_Toc26256888)

[3.5. Tương quan giữa nồng độ leptin và BMI ở nhóm nữ 88](#_Toc26256889)

[3.6. Tương quan giữa nồng độ leptin và vòng eo ở nhóm nam 89](#_Toc26256890)

[3.7. Nồng độ leptin huyết tương trong từng nhóm BMI 93](#_Toc26256891)

[3.8. Đường cong ROC của nồng độ leptin huyết tương dự báo mắc hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân nam thoái hóa khớp gối. 96](#_Toc26256892)

[3.9. Đường cong ROC của nồng độ leptin huyết tương dự báo mắc hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân nữ thoái hóa khớp gối. 97](#_Toc26256894)

**DANH MỤC SƠ ĐỒ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Sơ đồ** | **Tên sơ đồ** | **Trang** |
|  | Sơ đồ nghiên cứu | 65 |

**DANH MỤC CÁC HÌNH**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Hình** | **Tên hình** | **Trang** |

[1.1. Quá trình truyền tín hiệu nội bào của leptin 14](#_Toc26257235)

[1.2. Sơ đồ tác dụng của leptin đối với sụn khớp và tế bào sụn 16](#_Toc26257236)

[1.3. Cơ chế sinh lý bệnh của hội chứng chuyển hóa 22](#_Toc26257237)

[1.4. Sơ đồ vai trò leptin trong mối liên quan giữa béo phì và thoái hóa khớp 24](#_Toc26257238)

[2.1. Thiết bị cân, huyết áp kế thủy ngân dùng trong nghiên cứu. 43](#_Toc26257240)

[2.2. Thước đánh giá cường độ đau bằng mắt thường. 44](#_Toc26257241)

[2.3. Trục chi. 48](#_Toc26257242)

[2.4. Nguyên lý xét nghiệm định lượng cytokine máu](#_Toc26257243) [bằng phương pháp ELISA Sandwich. 51](#_Toc26257244)

[2.5. Máy Diagnostic Automation đo mật độ quang 52](#_Toc26257245)

[2.6. Bộ kit Human leptin ELISA của hãng Sigma 53](#_Toc26257246)

[2.7. Pha các nồng độ chuẩn leptin 54](#_Toc26257247)

[2.8. Đường chuẩn định lượng leptin. 55](#_Toc26257248)

[2.9. Bộ kit Human IL-1β ELISA của hãng Melsin. 56](#_Toc26257249)

[2.10. Pha các nồng độ chuẩn IL-1β 57](#_Toc26257250)

[2.11. Bốn giai đoạn thoái hóa khớp gối theo Kellgren và Lawrence. 61](#_Toc26257251)

[4.1. Trục mô mỡ - tụy nội tiết 123](#_Toc26257252)

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thoái hóa khớp là bệnh rất phổ biến, ảnh hưởng đến khoảng 15% dân số và khoảng 60% người già trên 65 tuổi [[1](#_ENREF_1)]. Tỉ lệ thoái hóa khớp có xu hướng tăng dần vì tuổi thọ trung bình tăng. Ở Việt Nam, khoảng 34,2% người đau khớp gối bị mắc thoái hóa khớp gối [[2](#_ENREF_2)]. Bệnh thoái hóa khớp gối được đặc trưng bởi suy giảm tính toàn vẹn của toàn bộ cấu trúc khớp, bao gồm: biến đổi cấu trúc sụn, xương dưới sụn, hình thành gai xương vùng rìa khớp, tổn thương dây chằng, sụn chêm, viêm màng hoạt dịch và tràn dịch khớp [[3](#_ENREF_3)]. Trước đây thoái hóa khớp được cho là hậu quả hao mòn cơ học trong tiến trình lão hóa thông thường. Hiện nay, người ta nhận thấy cơ chế bệnh sinh của thoái hóa khớp phức tạp hơn nhiều, nó là kết quả tương tác giữa các yếu tố cơ sinh học và viêm mạn tính cấp độ thấp.

Hội chứng chuyển hóa gồm các đặc trưng: béo phì, kháng insulin, rối loạn lipid máu và tăng huyết áp, trong đó béo phì là yếu tố quan trọng nhất [[4](#_ENREF_4)]. Tỉ lệ hội chứng chuyển hóa ở nhóm mắc thoái hóa khớp là 59%, cao hơn nhóm không mắc là 23% [[5](#_ENREF_5)]. Trong xã hội hiện đại, nguồn cung cấp thực phẩm dồi dào và con người ngày càng sống tĩnh tại nên tỉ lệ này có xu hướng tăng. Béo phì là yếu tố nguy cơ đáng kể của thoái hóa khớp gối. Các nghiên cứu gần đây nhận thấy béo phì gây thoái hóa khớp gối thông qua cơ chế tăng tải trọng cơ học và viêm mạn tính cấp độ thấp, trong đó nổi bật nhất là leptin - một adipocytokine (chất có nguồn gốc mô mỡ) có vai trò chủ đạo duy trì viêm loét sụn, suy thoái chất nền [[6](#_ENREF_6)].

Bản chất leptin là một hormone peptide có vai trò quan trọng trong việc giảm cân, điều chỉnh trọng lượng cơ thể [[7](#_ENREF_7)]. Tuy nhiên ở bệnh nhân béo phì, xảy ra hiện tượng kháng leptin, nồng độ leptin tăng cao tương quan với tổng khối lượng mỡ mà không điều chỉnh được cân nặng [[8](#_ENREF_8)], khi đó leptin phát huy các tác động không mong muốn của một cytokine gây viêm, gây viêm mạn tính cấp độ thấp. Leptin cũng được coi là một yếu tố gây viêm, yếu tố tạo mạch và phân bào, được tăng cường tác động khi tương tác với cytokine gây viêm khác như interleukin (IL)-1β thúc đẩy quá trình thoái hóa khớp [[9](#_ENREF_9)].

Nghiên cứu mối liên quan giữa hội chứng chuyển hóa và thoái hóa khớp thông qua các chất chuyển hóa trung gian là cần thiết trong thực hành lâm sàng. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về mối liên quan giữa hội chứng chuyển hóa, các adipokine và cytokine gây viêm với thoái hóa khớp. Ở Việt Nam, có một số nghiên cứu về vai trò của IL-1β, nhưng chưa có công trình nào nghiên cứu đồng thời hội chứng chuyển hóa, leptin, IL-1β trong bệnh thoái hóa khớp, vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài **“****Nghiên cứu hội chứng chuyển hóa, nồng độ leptin, IL-1β huyết tương ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát”** nhằm 2 mục tiêu sau:

1. *Xác định tỉ lệ hội chứng chuyển hóa, tỉ lệ từng thành phần và mối liên quan với các giai đoạn thoái hóa khớp gối.*
2. *Phân tích mối liên quan giữa nồng độ leptin, IL-1β huyết tương với một số chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát.*

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. ĐẠI CƯƠNG VỀ BỆNH THOÁI HÓA KHỚP

1.1.1. Khái niệm

Thoái hóa khớp (THK) trước đây được xem là bệnh lý của riêng sụn khớp, hiện nay người ta cho rằng THK đặc trưng bởi mất tính toàn vẹn của toàn bộ cấu trúc khớp gồm: sụn khớp, xương dưới sụn, sụn chêm, màng hoạt dịch, dây chằng, bao khớp và cơ cạnh khớp [[3](#_ENREF_3)]. Ước tính 40% nam, 47% nữ mắc THK gối, tần suất THK tăng khi tăng tuổi thọ và tăng tỉ lệ bệnh béo phì [[1](#_ENREF_1)]. Theo một nghiên cứu ở Việt Nam, tỉ lệ THK gối dựa trên x quang (XQ) ở người trên 40 tuổi là 34,2% [[2](#_ENREF_2)].

Có nhiều cách phân loại THK, theo cách có tìm được nguyên nhân hay không người ta chia THK thành hai loại: THK nguyên phát khi không tìm thấy nguyên nhân rõ ràng; THK thứ phát khi tìm thấy nguyên nhân cụ thể như chấn thương, bất thường trục khớp bẩm sinh, viêm xương sụn vô khuẩn, gút, viêm khớp dạng thấp, bệnh hệ thống, nhiễm khuẩn khớp, lao… Nhưng sự phân biệt đôi khi khó khăn.

THK có rất nhiều yếu tố bệnh nguyên, được chia làm hai loại là nhóm các yếu tố không thể thay đổi (tuổi, giới, chủng tộc, gen di truyền…) và nhóm các yếu tố có thể thay đổi (béo phì, thiếu hụt dinh dưỡng khoáng chất, mức hoạt động thể lực…). Trong nhóm các yếu tố không thể thay đổi, tuổi là yếu tố nguy cơ mạnh nhất, tuy nhiên THK không phải là hệ quả tất yếu của quá trình lão hóa, lão hóa chỉ làm khớp dễ bị tổn thương hơn. Tỉ lệ THK tăng theo tuổi ở tất cả các vị trí khớp. Trong nhóm các yếu tố có thể thay đổi, béo phì là yếu tố nguy cơ mạnh nhất. Béo phì được đặc trưng bởi tình trạng viêm mạn tính cấp độ thấp, ảnh hưởng đến nhiều cơ quan. Béo phì là yếu tố nguy cơ cao của một loạt bệnh mạn tính. Tác động đáng kể nhất của béo phì lên hệ thống xương khớp là gây THK ở cả khớp chịu tải trọng (như khớp gối) và khớp không chịu tải (như khớp bàn tay) thông qua cơ chế cơ sinh học (tăng lực đè lên khớp, giảm cơ lực quanh khớp) và viêm (thông qua chất chuyển hóa trung gian là các cytokine, hormone…) [[10](#_ENREF_10)]. Giảm cân giúp cải thiện đáng kể các triệu chứng lâm sàng, giảm tổn thương cấu trúc khớp [[11](#_ENREF_11)].

1.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán thoái hóa khớp gối

THK gối được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của Hội thấp khớp học Mỹ (American College of Rheumatology) 1991 [[12](#_ENREF_12)]. Chẩn đoán xác định khi có các yếu tố 1, 2 hoặc 1, 3, 5, 6 hoặc 1, 4, 5, 6. Độ nhạy 94%, độ đặc hiệu 88%.

(1). Đau khớp gối trong hầu hết các ngày của tháng trước

(2). Gai xương ở rìa khớp (trên XQ)

(3). Dịch khớp là dịch thoái hoá

(4). Tuổi ≥ 40

(5). Cứng khớp buổi sáng ≤ 30 phút

(6). Lạo xạo khi cử động

Chẩn đoán xác định THK luôn cần chẩn đoán phân biệt với các bệnh khớp khác vì hình ảnh XQ THK tồn tại ở người lớn tuổi, song triệu chứng có thể do nhiều nguyên nhân khác.

1.1.3. Bệnh sinh

Mặc dù tổn thương sụn là vấn đề cơ bản của THK, nhưng tất cả các mô khớp cùng bị ảnh hưởng, thứ tự mô khớp bị tổn thương phụ thuộc vào yếu tố khởi phát, thường rất khó biết chính xác thứ tự này. THK không tiến triển với cùng tốc độ ở các cá nhân nên không phải cứ mắc bệnh sớm thì sau này sẽ bị nặng hơn. Việc dự đoán ai bị nặng, ai nhẹ vẫn là một thách thức của y học.

***1.1.3.1. Sụn khớp***

Sụn là chất “hấp thụ shock”. Những thay đổi bệnh lý sớm nhất thường thấy ở bề mặt sụn tại vùng chịu tải trọng lớn. Ban đầu sụn ​​dày lên do mạng collagen lỏng lẻo cho phép các proteoglycan ưa nước hút nước sưng phồng lên, thể hiện nỗ lực sửa chữa của mô sụn, duy trì chức năng khớp ổn định trong nhiều năm. Tế bào sụn là loại tế bào duy nhất trong mô sụn, không hoạt động sinh sản trong điều kiện bình thường. Trong THK người ta thấy tế bào sụn thoái hóa có thể phân bào ở mức độ vừa, tạo thành các cụm tế bào, tăng sản xuất collagen, proteoglycan, acid hyaluronic với chất lượng thấp [[13](#_ENREF_13)]. Đồng thời các cytokine gây viêm thúc đẩy sản xuất protease liên tục; các mảnh protein chất nền gây phản hồi ngược, kích thích tế bào sụn tạo ra nhiều cytokine gây viêm và protease hơn, tạo thành vòng xoắn bệnh lý. Khi tổn thương chất nền ngoại bào đáng kể, có thể thấy chết tế bào sụn, tạo thành vùng không có tế bào sụn. Các cụm tế bào sụn xen kẽ các vùng vô bào sẽ tạo thành bề mặt sụn gồ ghề.

***1.1.3.2. Xương***

Gai xương hình thành ở vùng rìa khớp, thường không kèm bào mòn xương. Xơ cứng xương dưới sụn là do tăng collagen và khoáng hóa không đúng cách. Nang xương hình thành tại nơi bè xương chịu tải trọng bị đứt gãy kèm hoại tử ở trung tâm và xơ hóa cục bộ vùng xung quanh. Nếu chỉ có gai xương đơn độc mà không có các biến đổi đi kèm như nang xương, xơ cứng xương dưới sụn thì có thể biểu hiện THK lão hóa đơn thuần [[13](#_ENREF_13)].

***1.1.3.3. Bao khớp và màng hoạt dịch***

Tăng sản tế bào lót, thâm nhiễm kết tập lympho bào cạnh mạch máu, viêm màng hoạt dịch nhưng không gây bào mòn sụn tại rìa khớp, không tạo màng máu thâm nhiễm vào bề mặt sụn khớp. Sự dày lên của bao khớp gây hạn chế vận động. Tràn dịch khớp, mất sự hòa hợp của bao khớp dẫn đến thoát vị màng hoạt dịch như kén Baker…[[13](#_ENREF_13)].

***1.1.3.4. Mô mềm***

Trong giai đoạn đầu, dây chằng bị sưng phù do tăng tổng hợp proteoglycan và collagen. Sau đó dây chằng bị xơ hóa lớp nội, ngoại mạc, giãn dây chằng bên, tràn dịch khớp mạn có thể dẫn tới lỏng khớp. Teo yếu cơ cạnh khớp do giảm vận động chi đau hoặc do phản xạ thần kinh [[13](#_ENREF_13)].

* + 1. Quan điểm mới trong cơ chế bệnh sinh của thoái hóa khớp

Trước đây người ta coi thoái hóa khớp (Osteoarthrosis hay Degeneration) là do lão hóa kết hợp quá trình hao mòn cơ học “sờn và rách” đơn thuần, nhưng cơ chế bệnh sinh thực sự của THK phức tạp hơn nhiều. Hiện nay, người ta dùng thuật ngữ “Osteoarthritis” với hậu tố “-itis” có nghĩa là viêm. Các yếu tố cơ sinh học và các chất trung gian gây viêm đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của THK [[14](#_ENREF_14)].

***1.1.4.1. Viêm mạn tính hệ thống cấp độ thấp***

Năm 1993, Hotamisligil lần đầu đưa ra khái niệm viêm chuyển hóa (metabolic inflammation) khi thấy chất tumor necrosis factor alpha (TNF-α) tăng ở người béo phì, sau đó người ta đưa khái niệm viêm mạn tính cấp độ thấp khi thấy có nhiều cytokine gây viêm khác cùng tăng. Các tế bào mỡ tiết ra các adipokine (leptin, resistin, visfatin…); các đại thực bào trong mô mỡ tiết cytokine gây viêm (TNF-α, IL-1β, IL-6…) trong đó IL-6 nguồn gốc mô mỡ chiếm 1/3 lượng IL-6 tuần hoàn và tương quan mạnh với mức béo phì [[13](#_ENREF_13)], [[15](#_ENREF_15)]. Các adipokine và cytokine gây viêm đều liên quan đến hình thành phát triển các thành phần của hội chứng chuyển hóa (HCCH) và THK [[16](#_ENREF_16)]. Tương quan thuận giữa nồng độ leptin dịch khớp với chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index - BMI) [[17](#_ENREF_17)], tăng nồng độ leptin cả trong dịch khớp và máu của bệnh nhân THK, liên quan với mức độ nặng của THK [[18](#_ENREF_18)], [[19](#_ENREF_19)]. Viêm mạn tính cấp độ thấp giúp giải thích tăng nguy cơ THK bàn tay - một khớp không chịu tải trọng - ở những người béo phì. Có mối liên quan giữa nồng độ protein C phản ứng độ nhạy cao (high sensitivity C reactive protein - hsCRP) và thay đổi cấu trúc THK dựa trên XQ, tuy nhiên tăng hsCRP liên quan mạnh với các triệu chứng THK hơn là các thay đổi XQ [[20](#_ENREF_20)].

Viêm mạn tính cấp độ thấp cũng liên quan đến tuổi và lão hoá tế bào, đặc biệt là dưới ảnh hưởng của các chủng oxy phản ứng (reactive oxygen species - ROS), đáp ứng với stress oxy hoá [[21](#_ENREF_21)]. Thuật ngữ viêm do lão hóa (inflammaging) chỉ sự kết hợp của lão hóa và viêm [[22](#_ENREF_22)].

Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy HCCH liên quan với THK nhưng cơ chế vẫn chưa được biết đầy đủ, HCCH liên quan đến THK do có chung cơ chế bệnh sinh mà không tìm được liên quan trực tiếp nào. Gần đây, những nghiên cứu thực nghiệm đáng tin cậy trên động vật giúp củng cố giả thuyết về vai trò độc lập của viêm mạn tính hệ thống cấp độ thấp do béo phì và HCCH gây ra THK dù có tình trạng thừa cân hay không. Điều trị THK hiệu quả cần kiểm soát tốt tình trạng rối loạn chuyển hóa đi kèm [[23](#_ENREF_23)].

***1.1.4.2. Các cytokine gây viêm***

Viêm là cơ chế bệnh sinh quan trọng của THK, có thể viêm cục bộ trong màng hoạt dịch hoặc viêm hệ thống với nhiều cytokine trong máu. Các cytokine gây viêm (pro-inflammatory cytokine) quan trọng gồm IL-1β, TNF-α, IL-6; ngoài ra còn có các cytokine gây viêm khác như IL-15, IL-18… cũng có vai trò phá hủy sụn gây THK [[24](#_ENREF_24)], [[25](#_ENREF_25)].

**IL-1β** là cytokine gây viêm quan trọng trong cơ chế bệnh sinh THK vì ức chế tổng hợp collagen týp II và aggrecan dẫn tới thoái hóa chất nền ngoại bào, dị hóa sụn. IL-1β kích thích sản xuất một số cytokine và chemokine khác như IL-6 và IL-8 góp phần gây ra tình trạng viêm [[26](#_ENREF_26)], [[27](#_ENREF_27)].

**TNF-α** kích thích sản xuất cytokine gây viêm IL-6, IL-8… Các thụ thể TNF hòa tan trong máu bệnh nhân THK tương quan thuận với mức độ đau, cứng khớp và mức độ tổn thương trên XQ [[24](#_ENREF_24)].

**IL-6:** Sụn bình thường khỏe mạnh rất ít sản xuất IL-6, khi tiếp xúc với cytokine gây viêm (IL-1β, TNF-α) tế bào sụn tăng sản xuất IL-6, nồng độ IL-6 dịch khớp không tương quan với BMI, tuổi. Nồng độ IL-6 tương quan thuận với số lượng gai xương. IL-6 có thể đóng một vai trò quan trọng trong việc mất sụn giai đoạn sớm [[24](#_ENREF_24)], [[26](#_ENREF_26)].

***1.1.4.3.*** ***Các cytokine chống viêm***

Các cytokine chống viêm (anti-inflammatory cytokine) như IL-2, IL-4 và IL-10 góp phần ức chế viêm màng hoạt dịch. Bằng cách chống viêm, chúng hỗ trợ sản xuất sụn, hoạt động như các tác nhân đồng hóa làm chậm tiến triển THK. Cytokine chống viêm còn ít được nghiên cứu [[24](#_ENREF_24)].

***1.1.4.4. Chemokine và các yếu tố tạo mạch***

Một số cytokine khác nguồn gốc tế bào sụn: IL-7, IL-8, IL-15, IL-17, IL-18, oncostatin M… là các chất thu hút các đại thực bào vào khớp, thúc đẩy thoái hóa chất nền ngoại bào bằng cách kích thích các protease khác nhau nên chúng còn được gọi là chemokin. Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (vascular endothelial growth factor) là cytokine tạo mạch, được tạo ra bởi các tế bào sụn tăng sản, đại thực bào và nguyên bào sợi màng hoạt dịch, nồng độ yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu trong dịch khớp và máu đều tương quan thuận với mức độ nặng của THK [[13](#_ENREF_13)].

***1.1.4.5. Các adipokine***

**Leptin** là hormone điều hòa tiêu hao năng lượng tác động lên vùng dưới đồi làm giảm tiêu thụ thực phẩm đồng thời tăng tiêu hao năng lượng. Nồng độ leptin chủ yếu phụ thuộc vào lượng mỡ trong cơ thể, tương quan thuận với vòng eo. Nồng độ leptin ở bệnh nhân béo phì cao hơn nhóm không béo phì từ 2 đến 30 lần [[28](#_ENREF_28)]; ở nhóm mắc HCCH cao hơn nhóm không mắc HCCH. Nhiều nghiên cứu dịch tễ thấy leptin liên quan đến THK gối nhưng không phải khớp bàn tay [[29](#_ENREF_29)]. Leptin cũng được coi là yếu tố gây viêm gây viêm và dị hóa tế bào sụn thông qua đồng kích thích với các chất trung gian gây viêm khác như IL-1β, TNF-α. Leptin là adipokine duy nhất mà nồng độ trong dịch khớp gối cao hơn trong máu vì mô mỡ dưới xương bánh chè sản xuất leptin [[30](#_ENREF_30)].

**Adiponectin** là adipokine có nồng độ cao nhất trong máu và có vai trò bảo vệ khỏi THK. Matrix metalloproteinase (MMP) là enzyme chính gây phân hủy collagen týp II dẫn tới phá vỡ chất nền ngoại bào, hoạt động của MMP bị ức chế một phần bởi chất ức chế mô của metalloproteinase (tissue inhibitor of metalloproteinase - TIMP) -1 và 2. Adiponectin làm tăng biểu hiện TIMP-1, TIMP-2 đồng thời giảm biểu hiện MMP-13 [[31](#_ENREF_31)]. Trong nguyên bào sợi màng hoạt dịch của người THK gối, adiponectin làm tăng phân tử kết dính giữa các tế bào -1 (intercellular adhesion molecule - ICAM), là một phân tử bám dính làm thâm nhiễm các tế bào đơn nhân, có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của THK. Adiponectin điều biến chuyển dạng đại thực bào, từ dạng đại thực bào hoạt hóa gây viêm cổ điển thành dạng đại thực bào hoạt hóa chống viêm có tác dụng bảo vệ khỏi các rối loạn chuyển hóa liên quan đến béo phì. Nồng độ adiponectin huyết tương có tương quan nghịch với BMI. Nồng độ adiponectin huyết tương và dịch khớp ở bệnh nhân THK thấp hơn so với nhóm chứng khỏe mạnh. Khi người béo phì giảm cân thì nồng độ adiponectin tăng và leptin giảm trong huyết tương. Như vậy, bệnh xảy ra khi nồng độ adiponectin thấp, khi nồng độ adiponectin cao thì nó có đặc tính chống viêm, một tác động mang tính bảo vệ [[32](#_ENREF_32)].

Tương quan nghịch giữa adiponectin và CRP cho thấy adiponectin có vai trò chống viêm. So với leptin, adiponectin tương quan chặt hơn với các thành tố của HCCH nên nó là yếu tố dự báo HCCH tốt hơn [[33](#_ENREF_33)]. Tỉ số leptin/adiponectin thấp dự báo mắc HCCH và mức đau do THK gối thấp [[32](#_ENREF_32)], [[34](#_ENREF_34)].

**Visfatin** được phát hiện trong gan, tủy xương, cơ, đại thực bào, mô mỡ tạng, tế bào sụn. Visfatin có thể là một yếu tố gây viêm và gây kháng insulin, có chức năng dị hóa sụn, làm tăng biểu hiện của chất ADAMTS-4, ADAMTS-5 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs) và MMP-3, MMP-13 là những enzyme phân hủy sụn nên nó có thể có vai trò trong sinh lý bệnh THK [[34](#_ENREF_34)].

**Resistin** là protein 12,5 kDa nguồn gốc mô mỡ trắng và đại thực bào, có vai trò trong THK do chấn thương.

Ngoài ra còn có chemerin, lipocalin 2, serum amyloid A, vaspin, omentin… cũng góp phần trong cơ chế bệnh sinh của THK và HCCH [[24](#_ENREF_24)]. Dưới đây chúng tôi trình bày kĩ hơn về hai cytokine có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của THK là leptin và IL-1β.

1.1.5. Leptin

***1.1.5.1. Cấu tạo, nguồn gốc của leptin và thụ thể***

Leptin là chuỗi peptide 167 amino acid có khối lượng phân tử nhỏ16kD, leptin được sản xuất chủ yếu bởi mô mỡ trắng, các đại thực bào xâm nhập vào mô mỡ trắng trong béo phì, nồng độ leptin tương quan thuận với khối mỡ trong cơ thể. Ngoài ra mỡ nâu, nhau thai, buồng trứng, dạ dày, cơ trơn thành mạch, tế bào biểu mô tuyến vú, tế bào mô xương khớp… cũng sản xuất leptin [[14](#_ENREF_14)]. Leptin do 4 gen Ob (hay *leptoob*) nằm trên vùng q31.3 nhiễm sắc thể số 7 mã hóa. Nồng độ leptin trong máu người béo phì tăng từ 2 đến 30 lần so với người không béo phì [[28](#_ENREF_28)]. Leptin vừa là một adipokin vừa là một cytokine gây viêm [[35](#_ENREF_35)]. Nhờ cấu trúc ba chiều của leptin rất giống với cấu trúc của các cytokine chuỗi dài, như IL-6, IL-11, IL-12 nên nó có chức năng điều chỉnh phản ứng miễn dịch [[32](#_ENREF_32)]. Leptin có cấu trúc, chức năng gần giống [IL-6](https://en.wikipedia.org/wiki/Interleukin_6) [[6](#_ENREF_6)].

Leptin tương tác với sáu loại thụ thể (Ob-Ra, b, c, d, e, f hoặc LEPRa, b, c, d, e, f), trong đó có bốn đồng phân ngắn (Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd và Ob-Rf), một đồng phân hòa tan (Ob-Re) và một đồng phân dài nhất (Ob-Rb) đồng thời là dạng duy nhất có thể truyền tín hiệu nội bào thông qua quá trình dẫn truyền tín hiệu JAK-STAT và MAPK. Thụ thể Ob-Rb nằm ở nhiều cơ quan, nhưng quan trọng nhất là ở vùng dưới đồi và các nhân não khác. Sáu dạng đồng phân Ob-R cùng được mã hóa bởi một gen db (gen *LEPR*) duy nhất. Một số đột biến của gen ob hoặc gen db có thể dẫn đến béo phì.

***1.1.5.2. Tác dụng***

- Tác dụng trung ương: vai trò chuyển hóa năng lượng.

Leptin tác động lên thụ thể vùng dưới đồi bên ngoài để ức chế cảm giác đói thông qua ức chế peptide thần kinh gây ăn ngon là neuropeptide Y và agouti related peptide. Leptin tác động lên thụ thể vùng dưới đồi bên trong để gây cảm giác no thông qua kích thích chất gây chán ăn alpha melanocortin stimulating hormone. Khi thiếu leptin hay tổn thương thụ thể sẽ dẫn đến đói không kiểm soát, cuồng ăn cuối cùng dẫn tới béo phì. Tóm lại khi mức leptin đủ là tín hiệu báo cho não biết cơ thể đã tích trữ đủ chất béo, không cảm thấy đói, không cần phải ăn nhiều đồng thời cơ thể không cần phải lười biếng vì năng lượng dự trữ đủ để tiêu hao ở tốc độ bình thường. Ngược lại, khi giảm béo thì nồng độ leptin giảm phát tín hiệu, báo não biết dự trữ lipid giảm, não phát ra tín hiệu tăng cảm giác đói để tăng ăn đồng thời cơ thể phải giảm tiêu hao năng lượng (người đó cảm thấy lười biếng uể oải) [[7](#_ENREF_7)].

- Tác dụng ngoại vi gây phản ứng viêm và miễn dịch.

Vì thụ thể leptin (Ob-R) phân bố rộng rãi trong nhiều mô ngoại vi nên leptin liên quan đến nhiều quá trình sinh lý như cân bằng lipid, insulin, sinh sản, sinh nhiệt, tạo mạch máu, đáp ứng miễn dịch và viêm… Khi lượng calo dư thừa làm tăng kích thước, số lượng tế bào mỡ dẫn đến viêm ở mức tế bào, lắng đọng chất béo lạc chỗ trong tạng, động mạch hoặc cơ. Gia tăng insulin đáp ứng với tăng lượng calo làm tăng leptin. Khi năng lượng ăn vào vượt quá khả năng lưu trữ của tế bào mỡ dẫn đến phản ứng tăng leptin, ngăn tiếp tục ăn, ngăn tích lũy lipid lạc chỗ - một phản ứng bảo vệ [[6](#_ENREF_6)].

***1.1.5.3.*** ***Biến đổi sinh lý***

Nồng độ leptin tăng dần khi trẻ lớn lên, đặc biệt ở trẻ gái và trẻ béo phì. Sau dậy thì, nồng độ leptin ở trẻ trai bắt đầu giảm do đáp ứng với testosterone; ở trẻ gái tiếp tục tăng do đáp ứng với estrogen nên phụ nữ có nồng độ leptin cao hơn nam giới. Ở người trưởng thành, nồng độ leptin không bị ảnh hưởng bởi tuổi. Nhau thai và sữa mẹ sản xuất leptin nên nồng độ leptin tăng ở phụ nữ mang thai. Leptin tăng lúc nửa đêm gần sáng, cao hơn 20 - 40% so với ban ngày để làm giảm cảm giác thèm ăn vào ban đêm. Leptin giảm khi nhịn ăn ngắn hạn (24 - 72 giờ), ngay cả khi khối lượng chất béo chưa giảm. Leptin tăng khi căng thẳng, giảm khi thiếu ngủ, khi tập luyện mạnh. Nồng độ leptin thay đổi theo cấp số nhân với khối lượng chất béo. Chủng tộc không ảnh hưởng đến nồng độ leptin [[36](#_ENREF_36)].

***1.1.5.4. Kháng leptin***

Leptin là hormone làm giảm thèm ăn, tăng tiêu hao năng lượng nhằm giảm ăn và giảm cân. Sinh tổng hợp hexosamine và tăng kích thước tế bào mỡ góp phần tăng tổng hợp leptin trong tế bào mỡ ở người béo phì. Kháng leptin là tác động của leptin gây giảm ăn, giảm cân bị thất bại ở những người thừa cân béo phì khi nồng độ leptin tăng [[8](#_ENREF_8)]. Hai vị trí kháng leptin là tại thần kinh trung ương hoặc ngoại biên. Cho tới nay cơ chế kháng leptin chưa thực sự được hiểu rõ, chưa có phương pháp đo lường. Các nhà nghiên cứu đã đưa ra một số giả thuyết về cơ chế kháng leptin dưới đây [[37](#_ENREF_37)], [[38](#_ENREF_38)].

- Giảm vận chuyển leptin qua hàng rào máu não. Tỉ lệ leptin dịch não tủy/máu ở người béo phì thấp hơn người bình thường do triglyceride cao làm giảm vận chuyển leptin qua hàng rào máu não hoặc do bão hòa chất vận chuyển leptin, nhưng nồng độ leptin dịch não tủy người béo phì vẫn cao hơn 30% so với người bình thường. Người có leptin cao vẫn mắc béo phì do số lượng thụ thể leptin ở vùng dưới đồi không tăng, leptin thừa không phát huy hiệu quả sinh học.

- Ob-Rb là đồng phân duy nhất có thể truyền tín hiệu nội bào qua các kênh JAK-STAT. Đa số người béo thụ thể Ob-Rb không bị tổn thương nhưng khiếm khuyết ở quá trình truyền tín hiệu nội bào, một số protein có thể ức chế truyền tín hiệu từ các thụ thể cytokine như chất ức chế tín hiệu cytokine 3 (suppressor of cytokine signaling – SOCS).

- Tăng stress lưới nội chất.

- Viêm vùng dưới đồi gây ra những thay đổi cấu trúc dẫn đến giảm hiệu quả kiểm soát khối lượng thức ăn.

- Các chất trung gian gây viêm (TNF-α, IL-1β, CRP) tăng cao trong béo phì có thể làm tăng nồng độ leptin. Ở chuột, bất hoạt thụ thể IL-1β và thụ thể TNF-α giúp chuột không mắc chứng béo phì do chế độ ăn giàu chất béo.

- Tăng leptin có thể gây bài tiết các cytokine gây viêm.

- Thay đổi protein liên kết với leptin trong tuần hoàn.

Hiện chưa có cách đánh giá độ nhạy leptin trong thực hành lâm sàng. Độ nhạy leptin lớn nhất ở những người có khối mỡ thấp. Tuy nhiên, khối mỡ và nồng độ leptin không phải là yếu tố duy nhất dự báo độ nhạy leptin. Sự khác biệt di truyền về khả năng phản ứng đối với tình trạng thiếu dinh dưỡng hoặc béo phì… cũng là yếu tố dự báo độ nhạy leptin.

Metreleptin (Myalept) hiện nay là thuốc duy nhất chứa leptin người tái tổ hợp, đã được cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Mỹ phê duyệt điều trị biến chứng do thiếu leptin trong hội chứng loạn dưỡng mỡ [[8](#_ENREF_8)].

***Cách dự phòng giảm kháng leptin***

Tránh ăn các thực phẩm chế biến sẵn, nên ăn nhiều chất xơ hòa tan, tập thể dục đều đặn, ngủ đủ giấc, ăn nhiều protein, làm giảm nồng độ triglyceride. Nồng độ triglyceride cao có thể ngăn sự vận chuyển leptin từ máu vào trong não. Cách tốt nhất để giảm triglyceride là giảm lượng carbonhydrate.

******

Hình A: Sáu dạng đồng phân của thụ thể leptin Ob-Ra,b,c,d,e,f . Ob-Rb là dạng dài nhất kích hoạt quá trình STAT3. Hình B: Liên kết giữa leptin với Ob-Rb làm kích hoạt ba đường truyền tín hiệu nội bào là JAK-STAT, PI3K và MAPK, trong đó quá trình truyền qua kênh JAK-STAT3 chiếm ưu thế.

*Viết tắt: AKT: protein kinase B, AMP: adenosinmonophosphat, IRS: insulin receptor substrate, JAK: janus kinase, MAPK: mitogen-activated protein kinases, NPY: neuropeptide Y, PDE3B: phosphodiesterase 3B, PI3K: phosphoinositide 3-kinases, POMC: proopiomelanocortin, SHP SH2 domain containing tyrosine phosphatase, SOCS: suppressor of cytokine signaling, STAT: signal transducer and activator of transcription proteins.*

Hình 1.1. Quá trình truyền tín hiệu nội bào của leptin

*\* Nguồn: theo Gao Q. và Horvath T.L. (2008) [*[*39*](#_ENREF_39)*].*

***1.1.5.5. Vai trò của leptin trong bệnh thoái hóa khớp***

Leptin là một yếu tố viêm, yếu tố tạo mạch và phân bào, tăng cường tác động khi tương tác chéo với IL-1 thúc đẩy quá trình thoái hóa khớp thông qua hệ nitric oxide (NO) gây chết tế bào theo chương trình [[9](#_ENREF_9)].

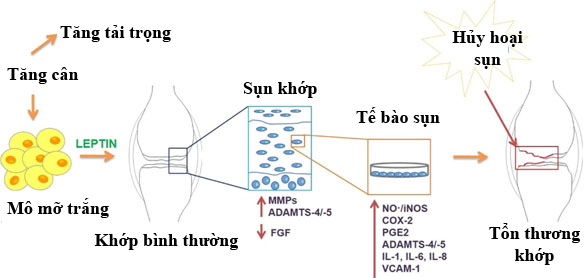
***Trên sụn:*** Leptin tác động trên cả quá trình đồng hóa và dị hóa sụn. Simopoulou T. và cộng sự (cs) [[40](#_ENREF_40)] thấy có biểu hiện leptin trong tế bào sụn, tăng tín hiệu leptin RNA trong tế bào sụn ở những người béo phì; sự tăng này không tương quan khi tổn thương sụn nhẹ nhưng tương quan khi tổn thương sụn nặng. Leptin tác động lên tế bào sụn thông qua cơ chế viêm và dị hóa, tạo ra IL-1β, MMP-9, MMP-13… góp phần gây suy thoái sụn. Theo Vuolteenaho K. và cs [[41](#_ENREF_41)], tế bào sụn bị kích thích bởi leptin và IL-1β làm tăng tổng hợp nitric oxid syntase, tăng sản xuất NO, do đó giảm điều hòa tổng hợp chất nền, tăng điều hòa hoạt tính MMP. Hơn nữa, leptin làm tăng sản xuất NO, prostaglandin E2, IL-6, IL-8, hình thành môi trường viêm trong sụn thoái hóa. Ngược lại, theo Dumond H. và cs [[6](#_ENREF_6)], leptin gây tăng sinh tạo cốt bào, tăng tổng hợp collagen, kích thích calci hóa nội sụn, tăng khoáng hóa xương, tăng tổng hợp yếu tố tăng trưởng giống insulin-1 (insulin like growth factor) và yếu tố tăng trưởng chuyển dạng-β1 (transforming growth factor) trong sụn. Do đó vẫn còn tranh cãi leptin gây thoái hoá hay sửa chữa sụn khớp.

Tế bào sụn người thoái hóa sản xuất nhiều leptin hơn tế bào sụn bình thường, cao nhất trong giai đoạn THK tiến triển [[42](#_ENREF_42)], nồng độ leptin liên quan đến mức độ tổn thương sụn [[6](#_ENREF_6)]. Leptin duy trì quá trình thoái hóa sụn bằng cách gây ra biểu hiện phân tử kết dính tế bào mạch máu-1 (vascular cell adhesion molecule), làm tăng thâm nhiễm bạch cầu và đơn bào ở các khớp bị viêm. Leptin là yếu tố quan trọng gây khởi phát và tiến triển THK do béo phì. Suy giảm tín hiệu leptin gây béo phì cực độ nhưng không làm tăng tỉ lệ mắc THK, chứng tỏ béo phì đơn độc không đủ để gây ra THK, béo phì cần kết hợp tăng leptin gây THK [[43](#_ENREF_43)].

Leptin có tác dụng kép trên sụn. Leptin hiệp đồng IL-1β dẫn đến tăng biểu hiện bất thường nitric oxide synthase, thúc đẩy quá trình tế bào sụn chết theo chương trình, gây ra sản xuất enzyme dị hóa MMP và prostaglandin nên thúc đẩy tiến triển THK. Ngoài việc thúc đẩy tiến triển THK, leptin cũng thúc đẩy quá trình tổng hợp proteoglycan. Biểu hiện leptin trong tạo cốt bào bệnh nhân THK cao hơn 5 lần ở người bình thường; tương tự với tế bào sụn [[44](#_ENREF_44)]. Sau khi được kích thích bằng leptin, tạo cốt bào và tế bào sụn tăng tạo transforming growth factor-β, insulin like growth factor-1 thúc đẩy tổng hợp proteoglycan. Leptin ở nồng độ thấp thúc đẩy tổng hợp proteoglycan và collagen týp II, ở nồng độ cao gây tăng sinh tế bào sụn khớp.

***Trên xương:*** Leptin điều hòa tăng trưởng xương gián tiếp thông qua mạng lưới thần kinh, giải phóng neuropeptide Y, một chất ức chế hình thành xương. Leptin trực tiếp làm tăng sinh tạo cốt bào, tổng hợp collagen, khoáng hóa xương, kích thích cốt hóa nội sụn [[6](#_ENREF_6)]. Leptin gắn với thụ thể tại các tế bào đệm tủy xương, tạo cốt bào, hủy cốt bào để làm tăng hoạt động tạo cốt bào, giảm hoạt động hủy cốt bào, giảm biệt hóa tế bào mỡ trong tủy xương. Leptin có thể làm giảm khối lượng xương bè, tăng khối xương vỏ [[45](#_ENREF_45)]. Nghiên cứu trên động vật, leptin làm thúc đẩy chu chuyển xương dưới sụn diễn ra nhanh, xương dưới sụn mỏng, là các đặc điểm của THK giai đoạn sớm [[46](#_ENREF_46)].

***Trên hệ cơ:*** nồng độ leptin cao là yếu tố tiên lượng suy giảm chức năng vận động ở phụ nữ trung niên, làm kéo dài thời gian leo cầu thang, thời gian ngồi xuống đứng lên, nâng nhấc vật nặng hơn một cân… nhưng leptin cao không là yếu tố tiên lượng giảm trương lực cơ đáy chậu, cơ tứ đầu đùi [[47](#_ENREF_47)].



Hình 1.2. Sơ đồ tác dụng của leptin đối với sụn khớp và tế bào sụn

*\*Nguồn: theo Scotece M., Mobasheri A. (2015) [*[*48*](#_ENREF_48)*].*

1.1.6. Interleukin-1β

***1.1.6.1. Nguồn gốc***

Nguồn gốc chủ yếu của IL-1β là bạch cầu đơn nhân hoạt hóa, thứ yếu là bạch cầu trung tính, đại thực bào, tế bào biểu mô, tế bào nội mô, nguyên bào sợi, mô xương khớp… Có ba cấu trúc trong khớp sản xuất IL-1β [[49](#_ENREF_49)], đó là:

- Tế bào màng hoạt dịch: sự tổng hợp IL-1β được kích hoạt bởi sụn tái hấp thu mảnh proteoglycan vỡ xuất hiện trong khoang khớp. IL-1β có mặt trong dịch khớp, thâm nhập vào các vết nứt sụn để đến các lớp sâu của sụn.

- Tạo cốt bào ở các khu vực xương tiếp xúc trực tiếp với sụn calci hoá.

- Tế bào sụn khi bị kích thích cơ học.

***1.1.6.2. Tác dụng, hoạt tính sinh học***

IL-1 là một peptide trọng lượng phân tử thấp được giải phóng từ tế bào màng hoạt dịch có tác dụng dị hóa sụn thông qua việc thúc đẩy tạo ra collagenase và prostaglandin E2, làm suy giảm cả collagen và proteoglycan sụn. IL-1β trong màng hoạt dịch và dịch khớp ở người mắc THK gối giai đoạn đầu và giai đoạn cuối có nồng độ rất thấp, cao hơn so với nhóm chứng, nhưng vẫn thấp hơn đáng kể so với viêm khớp dạng thấp. IL-1β đóng một vai trò quan trọng trong việc thúc đẩy sản xuất các enzyme phân giải protein như MMP và ADAMTS-4 trong THK [[50](#_ENREF_50)].

Có hai loại IL-1 là α và β, khi gắn thụ thể đặc hiệu chúng gây hoạt tính sinh học như nhau nhưng khác nhau về điện tích. Có hai gene độc lập mã hoá hai loại IL-1, tương đồng 27%. IL-1 là một peptide có trọng lượng phân tử rất thấp, được sản xuất dưới dạng tiền chất 33 kD và mảnh cắt 17 kD. Dạng hoạt động của IL-1β chỉ là mảnh cắt 17 kD. Đa số IL-1 tìm thấy trong tuần hoàn là IL-1β. IL-1 không có hoạt tính enzyme. IL-1β hoạt động với số lượng rất nhỏ (picomole) theo cơ chế cận tiết hoặc tự tiết [[49](#_ENREF_49)].

IL-1β và TNF-α cấu trúc không giống nhau nhưng tác dụng rất giống nhau, phối hợp với nhau, hoạt tính sinh học phụ thuộc vào nồng độ. Ở nồng độ thấp, IL-1β tác động lên tế bào nội mô để tăng bộc lộ các phân tử bề mặt kết dính bạch cầu gây phản ứng viêm tại chỗ. Ở nồng độ cao, IL-1β đi vào máu phát huy tác dụng như hormone.

***1.1.6.3. Vai trò của IL-1β trong bệnh thoái hóa khớp***

IL-1β là một cytokine gây viêm mạnh rất quan trọng trong giai đoạn sớm của THK vì nó vừa tăng dị hóa sụn vừa ức chế đồng hóa sụn. IL-1β làm tăng dị hóa sụn và chất nền ngoại bào do điều hòa tăng các enzyme chính dị hóa sụn là MMP, ADAMTS và cảm ứng các chất trung gian gây viêm [[51](#_ENREF_51)]. IL-1β làm ức chế đồng hóa sụn: giảm đồng hóa sụn, giảm mật độ tế bào sụn, giảm tổng hợp chất nền ngoại bào, làm giảm hoạt động của các yếu tố tăng trưởng như transforming growth factor-β. IL-1β ức chế tổng hợp collagen týp II, proteoglycan (như aggrecan). IL-1β kích thích các tế bào sụn thoái hóa tăng hoạt động inducible nitric oxide synthase sinh nhiều NO, gây cảm ứng tế bào sụn chết theo chương trình [[51](#_ENREF_51)], [[52](#_ENREF_52)]. Ức chế NO làm giảm đáng kể tiến triển bệnh.

Theo Kapoor M. và cs [[26](#_ENREF_26)], IL-1β kích thích tăng sản xuất một số cytokine như IL-6, IL-8 góp phần gây ra tình trạng viêm. Tế bào sụn là tế bào đích chính của IL-1β, tế bào sụn thoái hóa rất nhạy cảm với tác dụng của IL-1β, cao gấp 3 - 4 lần tế bào sụn bình thường. Chỉ cần 1% các thụ thể IL-1β có trên bề mặt sụn hoạt động có thể biến đổi tế bào sụn thành dạng có hoạt động dị hóa mạnh. IL-1β tập trung nhiều ở lớp sụn bề mặt. Tế bào sụn bình thường sản xuất rất ít IL-1β, nhưng IL-1β tăng đáng kể trong dịch khớp và tế bào sụn thoái hóa [[52](#_ENREF_52)].

IL-1β converting enzyme là enzyme chuyển đổi IL-1β giúp chuyển tiền IL-1β thành IL-1β trưởng thành hoạt động. Nồng độ IL-1β converting enzyme tăng lên trong các mô THK. Theo Boileau C. và cs [[53](#_ENREF_53)], IL-1β converting enzyme là một enzyme quan trọng trong quá trình kích hoạt IL-1β và IL-18, hai cytokine gây viêm liên quan đến tiến triển THK.

***1.1.6.4. Thuốc ức chế IL-1β trong điều trị bệnh thoái hóa khớp***

Mặc dù IL-1β có liên quan đến cơ chế bệnh sinh của THK nhưng các thử nghiệm lâm sàng về thuốc ức chế IL-1 thường không có hiệu quả lâm sàng đáng kể [[54](#_ENREF_54)]. Thuốc diacerein (Artrodar 50mg) được chỉ định điều trị bệnh THK. Chế phẩm máu tự thân đối kháng thụ thể IL-1 tiêm nội khớp có thể cải thiện chức năng và thang điểm đau cho bệnh nhân THK gối, có thể là một liệu pháp hiệu quả cho những người không đáp ứng với tiêm nội khớp truyền thống [[55](#_ENREF_55)]. Mặc dù chất ức chế IL-1 có hiệu quả điều trị THK trong nhiều nghiên cứu tiền lâm sàng, nhưng cần thêm các thử nghiệm lâm sàng [[56](#_ENREF_56)].

1.2. HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA

HCCH bao gồm kháng insulin, béo phì, rối loạn lipid máu và THA. HCCH là yếu tố nguy cơ quan trọng của bệnh tim mạch và ĐTĐ [[57](#_ENREF_57)]. Liên đoàn đái tháo đường quốc tế (International Diabetes Federation - IDF) ước tính trên thế giới có khoảng 1/4 người mắc HCCH. Tỉ lệ HCCH khác biệt theo tuổi, giới, chủng tộc, trình độ học vấn, điều kiện kinh tế xã hội và rất thay đổi do áp dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán khác nhau [[58](#_ENREF_58)].

1.2.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng chuyển hóa

***1.2.1.1. Tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới (1999)***

- Kháng insulin là tiêu chí bắt buộc. Đánh giá kháng insulin trực tiếp bằng kĩ thuật “kẹp insulin” (kìm giữ đẳng đường huyết cường insulin - euglycemic hyperinsulinemic clamp) có nguyên lý dựa trên nồng độ glucose được kẹp chặt hay cố định, đồng thời nâng nồng độ insulin lên cao nhằm ức chế tiết insulin nội sinh, mức độ chuyển hóa glucose của cơ thể sẽ phản ánh mức độ kháng insulin. Đây là một phương pháp phức tạp nên khó thực hiện thường qui.

- Microalbumin niệu khó xác định, tần suất albumin niệu ở bệnh nhân HCCH không cao, mức độ kháng insulin không liên quan với microalbumin niệu.

- Đánh giá béo bụng, Tổ chức Y tế Thế giới dùng chỉ số eo/hông hoặc BMI phản ánh lượng mỡ tạng ít chính xác hơn vòng eo [[59](#_ENREF_59)].

***1.2.1.2. Tiêu chuẩn của Nhóm châu Âu nghiên cứu kháng insulin (1999)***

**-** Kháng insulin là tiêu chí bắt buộc. Đơn giản đo kháng insulin gián tiếp bởi HOMA-IR, không yêu cầu làm nghiệm pháp tăng đường huyết để xác định rối loạn dung nạp glucose. Tuy nhiên, người mắc ĐTĐ týp 2 không thể được chẩn đoán mắc HCCH.

- Đánh giá béo bụng bằng vòng eo và đang điều trị rối loạn lipid máu, THA thì được xem là có bất thường tương ứng [[59](#_ENREF_59)].

***1.2.1.3. Tiêu chuẩn NCEP ATPIII (2004)***

- Chẩn đoán khi có ít nhất ba trong năm tiêu chí (béo bụng, tăng triglyceride, giảm HDL-C, THA và tăng đường huyết).

- Sử dụng các xét nghiệm thường qui, các đo lường đơn giản dễ nhớ nên nó được sử dụng rộng rãi trong nhiều nghiên cứu dịch tễ [[59](#_ENREF_59)].

***1.2.1.4. Tiêu chuẩn IDF (2004)***

Béo bụng là tiêu chí bắt buộc. IDF đưa ra các ngưỡng điểm cắt vòng eo cho các tộc người khác nhau, đảm bảo độ chính xác cao hơn khi áp dụng chẩn đoán trên toàn cầu. Xét nghiệm glucose huyết lúc đói, không cần nghiệm pháp tăng đường huyết [[59](#_ENREF_59)].

1.2.2. Bệnh nguyên, yếu tố thuận lợi, sinh lý bệnh của hội chứng chuyển hóa

HCCH không phải là một bệnh vì chưa biết nguyên nhân chính xác, nhưng béo bụng có thể là nguyên nhân. HCCH có yếu tố thuận lợi là thừa năng lượng kèm giảm hoạt động thể lực. Béo bụng và kháng insulin là hai vấn đề cốt lõi trong sinh lý bệnh của HCCH cũng như của từng thành phần riêng lẻ trong HCCH. Cơ chế bệnh sinh của HCCH gồm: kháng insulin, hoạt hóa hệ thần kinh nội tiết và viêm mạn tính cấp độ thấp [[60](#_ENREF_60)], [[61](#_ENREF_61)].

***1.2.2.1. Kháng insulin***

Insulin làm tăng hấp thu glucose ở mô gan, cơ, mỡ, đồng thời ức chế li giải mô mỡ và tăng tổng hợp glucose ở gan. Trong kháng insulin, sự hấp thu glucose phụ thuộc insulin, đường phân và tổng hợp glycogen đều yếu do giảm hoặc mất tác dụng sinh học giữa insulin với thụ thể tại tế bào đích [[4](#_ENREF_4)]. Kháng insulin làm tăng acid béo tự do (free fatty acid - FFA) là vấn đề then chốt trong sinh bệnh học của HCCH [[60](#_ENREF_60)].

**Kháng insulin trong mô mỡ:** Mô mỡ tăng dẫn đến FFA tăng. Trong kháng insulin, insulin không thể ức chế quá trình li giải mô mỡ, dẫn đến tăng FFA. Ngược lại, tăng FFA cũng gây kháng insulin. Catecholamine kích thích li giải mỡ tạng mạnh hơn mỡ dưới da. Sản phẩm li giải mỡ tạng được dẫn thẳng vào tĩnh mạch cửa, nên gan của người béo tạng được “tắm bằng acid béo” trở nên kháng insulin hơn. Vai trò của mô mỡ trong HCCH là tăng tiết adipocytokine gây viêm, trong mô mỡ các adipocytokine này gây tác dụng cận tiết làm thay đổi hoạt động của insulin [[58](#_ENREF_58)].

Insulin làm tăng sử dụng glucose ngoại biên, tăng trương lực mạch máu và lưu lượng máu. Các cơ chế góp phần gây kháng insulin bao gồm tăng đường huyết, tăng tạo các sản phẩm glycat hóa bền vững (advanced glycation end products - AGEs), độc tính từ acid béo tự do, béo phì, rối loạn lipid máu và các tình trạng viêm khác [[4](#_ENREF_4)]. Kháng insulin tương quan với số lượng yếu tố chuyển hóa bất thường, liên quan yếu với THA, hầu hết các bệnh nhân mắc HCCH đều có kháng insulin.

**Kháng insulin ở gan:** Tăng FFA gây giảm tác dụng của insulin ở gan, bao gồm tăng lượng glucose đến gan, tăng tổng hợp cytokine gây viêm và thay đổi chuyển hóa lipoprotein. Trong gan bình thường, FFA tăng sẽ được oxy hóa hoặc dự trữ vì insulin làm tăng tổng hợp triglyceride, giảm lipoprotein tỉ trọng rất thấp (Very-low-density lipoprotein), giảm apolipoprotein B, giảm phân hủy mô mỡ. Trong gan bệnh nhân kháng insulin, FFA tăng, tổng hợp và dự trữ triglyceride tăng, triglyceride được lipoprotein tỉ trọng rất thấp đưa ra khỏi gan. Rối loạn lipid máu kết hợp với kháng insulin là hậu quả trực tiếp của tăng bài tiết lipoprotein tỉ trọng rất thấp ở gan. Điều này giúp giải thích tại sao HCCH liên quan đến tăng apolipoprotein B huyết tương trong trường hợp không tăng LDL-C [[58](#_ENREF_58)].

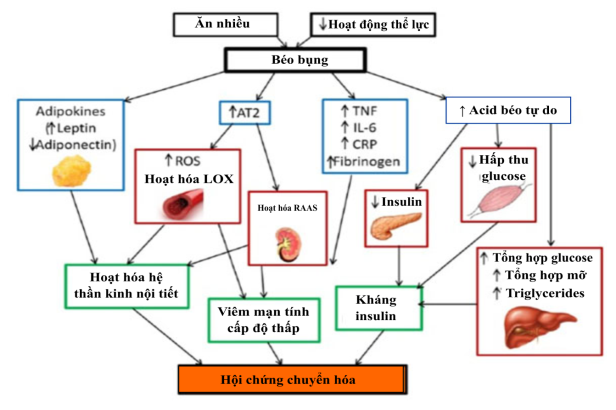
**Kháng insulin tại cơ:** Trong cơ, FFA tăng làm gián đoạn chu trình axit béo - glucose. Triglyceride tăng tại cơ cũng có vai trò trong kháng insulin [[58](#_ENREF_58)].

***1.2.2.2.*** ***Hoạt hóa hệ thần kinh nội tiết***

Adipokine (leptin, adiponectin) nguồn gốc mỡ tạng liên quan đến HCCH. Béo phì làm tăng leptin (một cytokine gây viêm), đồng thời giảm adiponectin (một adipokine chống viêm), cân bằng nghiêng về phía viêm, gây HCCH. Béo phì và kháng insulin làm tăng sản xuất angiotensin II, kích hoạt hệ thống renin-angiotensin, tạo ra nhiều ROS. ROS làm giảm oxy hóa LDL, tổn thương nội mô, kết tập tiểu cầu… tạo quá trình viêm, tăng sinh nguyên bào sợi gây ra ĐTĐ, rối loạn lipid máu, tăng huyết áp và bệnh tim mạch, là các thành phần của HCCH [[60](#_ENREF_60)].

***1.2.2.3. Vai trò của*** ***viêm mạn tính cấp độ thấp***

Viêm là biểu hiện chung của nhiều cơ chế bệnh sinh, dẫn đến triệu chứng lâm sàng của HCCH. Tăng tình trạng viêm trong HCCH thể hiện bằng tăng CRP, TNF-α, resistin… đồng thời giảm adiponectin. Khi tập hợp số lượng các thành phần HCCH tăng thì các dấu hiệu viêm (CRP…) cũng tăng. Nồng độ CRP tăng cao liên quan với tăng vòng eo, kháng insulin, BMI, tăng đường huyết. CRP tăng khi số lượng các thành phần HCCH tăng. IL-1β liên quan đến viêm mạn tính và nguy cơ mắc HCCH. IL-1β làm giảm biểu hiện thụ thể insulin-1 nên IL-1β làm suy giảm tác động của insulin, cùng các cytokine khác, gây kháng insulin ở tế bào mỡ [[58](#_ENREF_58)].



*Viết tắt: AT2: angiotensin II type 2 receptor; CRP: C-reactive protein; IL-: interleukin 6; LOX, lectin-like oxidized low-density lipoprotein; RAAS: renin-angiotensin-aldosterone system; ROS: reactive oxygen species; TNF: tumor necrosis factor.*

Hình 1.3. Cơ chế sinh lý bệnh của hội chứng chuyển hóa

*Nguồn: theo Rochlani Y. và cs (2017) [*[*60*](#_ENREF_60)*].*

1.2.3. Vai trò của leptin trong hội chứng chuyển hóa

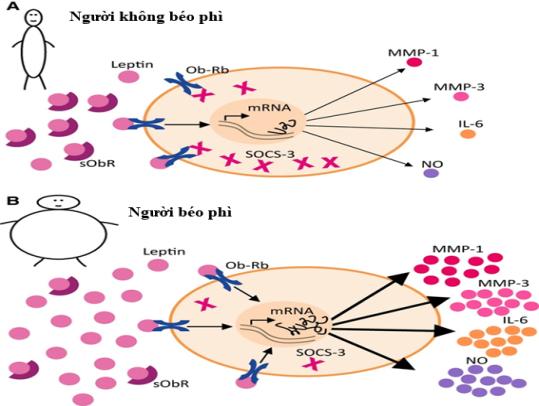
Nồng độ leptin tăng trong HCCH, leptin tăng liên quan đến béo phì, kháng insulin. Lee S.W. và cs [[62](#_ENREF_62)] thấy leptin tăng ở phụ nữ sau mãn kinh có HCCH, nồng độ leptin tương quan thuận với béo phì và với số lượng các thành phần HCCH. Nhiều nghiên cứu khác thấy leptin tương quan chặt với vòng eo, tương quan yếu với lipid máu, hết tương quan sau khi điều chỉnh BMI. Theo Yun J.E. và cs [[63](#_ENREF_63)], nồng độ leptin huyết thanh tăng lên khi số lượng các thành phần HCCH tăng. Tại Đài Loan, Li W.C. và cs [[64](#_ENREF_64)] thấy nồng độ leptin tương quan với HCCH thậm chí sau khi điều chỉnh tuổi, tình trạng hút thuốc, BMI. Ngược lại, Martins M.C.và cs [[65](#_ENREF_65)] thấy nồng độ leptin tương quan thuận với béo phì, tăng insulin, kháng insulin và các thành phần của HCCH. Như vậy, vẫn còn bất đồng về mối liên quan giữa leptin và HCCH có độc lập với BMI hay không, nhưng đồng thuận trong HCCH có tăng leptin huyết thanh ở cả phụ nữ và nam giới [[66](#_ENREF_66)].

1.3. LIÊN QUAN GIỮA HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA VÀ THOÁI HÓA KHỚP

Các nghiên cứu dịch tễ học thuần tập cho thấy mối tương quan mạnh giữa THK và HCCH cũng như từng thành phần riêng lẻ của HCCH, tương quan này vẫn còn sau khi hiệu chỉnh các yếu tố liên quan đến béo phì (BMI, vòng eo, cân nặng…). Hiện nay, có quan điểm cho rằng, THK chuyển hóa là có thể là một thành phần của HCCH [[67](#_ENREF_67)], [[68](#_ENREF_68)], [[69](#_ENREF_69)], [[70](#_ENREF_70)].

1.3.1. Béo phì và thoái hóa khớp

IDF xem béo phì là tác nhân quan trọng gây HCCH, béo phì đồng thời là yếu tố nguy cơ lớn nhất của THK. Béo phì làm tăng nguy cơ THK gối, đặc biệt ở cả hai bên, béo phì cũng liên quan với mức độ tổn thương trên XQ [[71](#_ENREF_71)], [[72](#_ENREF_72)]. Tỉ lệ béo phì trong nhóm mắc THK gối cao gấp hai lần so với nhóm không mắc. Nhóm BMI > 30 kg/m2 có nguy cơ mắc THK gối cao hơn 6,8 lần so với nhóm BMI bình thường; tăng mỗi 5 đơn vị BMI làm tăng 35% nguy cơ THK gối [[11](#_ENREF_11)]. Theo phân tích gộp của Yusuf E. và cs [[73](#_ENREF_73)], tăng hai lần nguy cơ THK bàn tay (một khớp không chịu tải trọng) ở nhóm béo phì so với nhóm không béo phì. Reyes C. và cs [[74](#_ENREF_74)] theo dõi dọc 4,45 năm trên 1764061 bệnh nhân, thấy thừa cân béo phì làm tăng nguy cơ THK gối, bàn tay, khớp háng nhưng nguy cơ THK gối là cao nhất. Béo phì góp phần gây THK thông qua cơ chế cơ sinh học và viêm mạn tính cấp độ thấp.



A) Người không béo phì, nồng độ leptin trong màng hoạt dịch thấp, nồng độ thụ thể leptin hòa tan (sObR) và chất ức chế tín hiệu cytokine 3 (SOCS-3) bình thường nên tín hiệu leptin cân bằng dẫn tới kiểm soát tốt quá trình sản xuất các yếu tố gây viêm và dị hóa. (B) Ở người béo phì, nồng độ leptin trong màng hoạt dịch tăng, nồng độ thụ thể leptin hòa tan và chất ức chế tín hiệu cytokine 3 thấp nên tín hiệu leptin mất cân bằng theo hướng tăng sản xuất các yếu tố gây viêm và dị hóa sụn.

Hình 1.4. Sơ đồ vai trò leptin trong mối liên quan giữa béo phì và thoái hóa khớp

*\* Nguồn: theo Vuolteenaho K. và cs (2014) [*[*17*](#_ENREF_17)*]*

- Béo phì làm gia tăng áp lực cơ học mạn tính tại khớp chịu tải trọng, thực nghiệm thấy tác động lực quá tải làm tế bào sụn giải phóng yếu tố viêm, gây viêm cùng các chất chuyển hóa thúc đẩy phá hủy chất nền sụn. Áp lực cơ học gây ra hiệu ứng sinh học với sự tham gia của cơ quan thụ cảm và phân tử chuyển đổi tín hiệu cơ học thành tín hiệu sinh hóa. Tương tự, khi bị nén, tạo cốt bào của xương dưới sụn giải phóng các chất chuyển hóa hoà tan gây tác động xấu đến cả xương dưới sụn và sụn khớp [[10](#_ENREF_10)], [[75](#_ENREF_75)].

- Mô mỡ sản xuất, giải phóng các chất adipocytokine như leptin, adiponectin, resistin, visfatin… vào hệ tuần hoàn, chúng phối hợp với cytokine gây viêm IL-1β, TNF-α… nguồn gốc đại thực bào trong mô mỡ, gây ra tình trạng viêm màng hoạt dịch, thoái hóa sụn, thay đổi chu chuyển xương dưới sụn góp phần gây THK, riêng leptin đã được chứng minh tác động trực tiếp lên các mô liên kết, thúc đẩy hình thành và tiến triển THK [[76](#_ENREF_76)]. Theo Abella V. và cs [[77](#_ENREF_77)], leptin có vai trò quan trọng bậc nhất trong mối liên quan giữa béo phì và THK.

Trong các thí nghiệm trên động vật, leptin gây tăng tổng hợp insulin like growth factor -1, transforming growth factor -β và kích thích đồng hóa tế bào sụn [[6](#_ENREF_6)]. Theo Demirag M.D. và cs [[78](#_ENREF_78)], trong THK gối béo phì, gai xương là dạng tổn thương hay gặp hơn hẹp khe khớp.

1.3.2. Đường huyết, kháng insulin và thoái hóa khớp

ĐTĐ týp 2 và THK thường đồng mắc ở người già và người béo phì. Theo hai phân tích gộp của Louati và Williams, ĐTĐ týp 2 là yếu tố nguy cơ của THK [[79](#_ENREF_79)], [[80](#_ENREF_80)]. Trong tất cả các thành phần của HCCH, chỉ riêng ĐTĐ týp 2 được coi là yếu tố nguy cơ độc lập với tiến triển của THK gối [[81](#_ENREF_81)]. Theo Eymard F. và cs [[82](#_ENREF_82)], sau 3 năm theo dõi thấy tỉ lệ THK gối trong nhóm ĐTĐ cao hơn nhóm không ĐTĐ. Theo Magnusson K. và cs [[83](#_ENREF_83)], có liên quan giữa THK bàn tay và ĐTĐ týp 2 đặc biệt ở người trẻ tuổi, tỉ lệ THK bàn tay cao gấp hai lần ở nhóm có ĐTĐ. Tuy nhiên Garessus E.D. và cs [[84](#_ENREF_84)] không thấy liên quan giữa nồng độ glucose, HbA1c, insulin, HOMA-IR với bệnh THK gối hoặc bàn tay ở cả nam và nữ.

Theo Laiguillon M.C. và cs [[85](#_ENREF_85)], sụn khớp thoái hóa của bệnh nhân ĐTĐ đáp ứng với tình trạng viêm do IL-1β gây ra. Theo đó, nồng độ glucose cao làm tăng phản ứng viêm của IL-1β thông qua stress oxy hóa và quá trình polyol, tăng glucose huyết có thể gây tăng tình trạng viêm trong THK. Trong ống nghiệm, IL-1β làm tăng tổng hợp glucose transporter -1 gây tăng hấp thu glucose vào trong tế bào sụn khi nồng độ glucose ngoại bào cao. Theo Millard P. và cs [[86](#_ENREF_86)], nồng độ glucose ổn định là yêu cầu quan trọng để tế bào sụn sản xuất năng lượng, cân bằng nội môi, tổng hợp chất nền ngoại bào với chất lượng tốt. Lượng glucose quá nhiều có thể phá vỡ cân bằng nội môi tế bào sụn bằng cơ chế trực tiếp và gián tiếp.

***Trực tiếp:*** Trong tế bào sụn, chất vận chuyển glucose -1 (glucose transporter) có nhiều nhất. Chất vận chuyển glucose -1 điều chỉnh vận chuyển glucose theo nồng độ glucose ngoại bào không phụ thuộc insulin [[87](#_ENREF_87)]. Các tế bào sụn bình thường khi tiếp xúc với nồng độ glucose ngoại bào cao (30 mmol/L) sẽ giảm chất vận chuyển glucose -1 nên giảm hấp thu glucose vào trong tế bào sụn. Ngược lại, trong ống nghiệm, tế bào sụn lấy từ khớp thoái hóa tiếp xúc với cùng nồng độ glucose ngoại bào cao như trên thì không thấy giảm chất vận chuyển glucose -1 nên glucose được hấp thu vào trong tế bào sụn tăng. Những tế bào sụn thoái hóa tích lũy nhiều glucose hơn so với tế bào sụn bình thường do đó sản sinh ra lượng lớn ROS, thúc đẩy phá vỡ chất nền, làm chết tế bào sụn. Nồng độ glucose huyết cao kích thích hoạt hóa enzyme dị hóa MMP-1, MMP-13 [[88](#_ENREF_88)].

***Gián tiếp:*** tăng đường huyết mãn tính làm tăng xuất hiện phản ứng glycoxidation tạo ra các AGEs. AGEs cùng với ROS gây viêm, tái tạo mô, thay đổi tính kháng nguyên, chết theo chương trình do đó AGEs làm thay đổi các đặc tính sinh học của chất nền (tăng độ cứng…) nên sụn dễ bị tổn thương do áp lực cơ học hơn.

Mô mỡ ở bệnh nhân béo phì tăng sản xuất cytokine, adipokine dẫn tới kháng insulin, phản ứng viêm mạn tính cấp độ thấp có thể là một yếu tố liên quan giữa THK và kháng insulin. Griffin T.M. và cs [[43](#_ENREF_43)] thực nghiệm tạo ra nhóm chuột béo phì kháng insulin bằng cách cho chuột ăn giàu năng lượng, những con đủ leptin sẽ bị THK gối, những con thiếu leptin thì không bị THK. Thí nghiệm của Simopoulou T. và cs [[40](#_ENREF_40)] thấy leptin kích thích tế bào sụn chết theo chương trình, tăng sản xuất IL-1β.

Tóm lại có hai cơ chế ĐTĐ týp 2 tác động trên mô khớp gây THK. Thứ nhất, tăng đường huyết mạn tính gây stress oxy hóa, tăng sản xuất cytokine gây viêm, tích lũy AGEs trong mô khớp, giảm biệt hóa tế bào gốc tiềm năng. Thứ hai, kháng insulin cục bộ tại màng hoạt dịch và viêm mạn tính cấp độ thấp [[89](#_ENREF_89)].

1.3.3. Lipid máu và thoái hóa khớp

Trong nghiên cứu Chingford (1995), tăng cholesterol máu liên quan đến THK gối và khớp bàn tay, độc lập với BMI. Davies-Tuck M.L.và cs [[90](#_ENREF_90)] theo dõi 148 phụ nữ trung niên tăng cholesterol và triglyceride thấy tăng tổn thương tủy xương trên cộng hưởng từ sau hai năm. Có nhiều bằng chứng nghiên cứu dịch tễ và thực nghiệm trên động vật thấy rối loạn lipid máu liên quan đến THK. Ở những con chuột bị biến đổi gen để gây ra bất thường chuyển hóa lipid thấy xuất hiện THK gối mặc dù chúng không béo phì [[91](#_ENREF_91)]. Lắng đọng lipid trong tế bào sụn xuất hiện từ rất sớm [[92](#_ENREF_92)]. Nồng độ acid béo và acid arachidonic trong tế bào sụn thoái hóa tăng rõ rệt theo mức độ nghiêm trọng của tổn thương sụn. Khi sụn thoái hóa sẽ giảm biểu hiện gen điều hòa hấp thu cholesterol vào tế bào gây tích tụ cholesterol trong tế bào sụn [[93](#_ENREF_93)]. Theo một giả thuyết, sự thay đổi lipid ảnh hưởng đến quá trình tạo xương sụn, tạo mỡ có thể gây ra cảm ứng bất thường trong biệt hóa tế bào trung mô. Một giả thuyết khác là LDL oxy hóa (oxLDLs), gây xơ vữa động mạch, thúc đẩy phản ứng viêm trong THK.

Hiện nay, có quan điểm cho rằng, tổn thương xương dưới sụn xảy ra sớm nhất trong quá trình khởi phát THK [[94](#_ENREF_94)]. Nhiều nghiên cứu sơ bộ thấy bất thường lipid gây tổn thương tủy xương ở phụ nữ không có tiền sử THK [[90](#_ENREF_90)]. Tsezou A. và cs [[93](#_ENREF_93)] thấy giảm biểu hiện gen điều hòa bơm cholesterol trong sụn khớp thoái hóa. Bệnh nhân THK gối có giảm hoạt động paraoxonase và arylesterase kết hợp với HDL-C thấp hơn phản ánh tăng stress oxy hóa. Do paraoxonases làm giảm stress oxy hóa, nên nó có tác dụng bảo vệ chống xơ vữa động mạch. Do đó, ở những bệnh nhân THK, giảm hoạt động paraoxonase và arylesterase có thể đóng vai trò trong gây xơ vữa động mạch thông qua tăng tính nhạy cảm để oxy hóa khử lipid.

Garcia-Gil M. và cs [[95](#_ENREF_95)] theo dõi dọc 11 năm thấy tăng HDL-C làm giảm nguy cơ THK bàn tay, tăng triglyceride có xu hướng tăng THK bàn tay nhưng không có ý nghĩa thống kê. Wang Y. và cs [[96](#_ENREF_96)] điều trị statin cho các bệnh nhân THK gối sau 2 năm thấy statin làm chậm biến đổi cấu trúc và giảm tiến triển THK.

1.3.4. Tăng huyết áp và thoái hóa khớp

Từ thực tế người già thường mắc cả hai bệnh THA và THK, khó kiểm soát được huyết áp mục tiêu ở bệnh nhân THK vì sử dụng thuốc chống viêm giảm đau không steroid có thể làm giảm tác dụng của thuốc hạ huyết áp, như vậy có thể có một cơ chế bệnh sinh chung cùng ảnh hưởng đến hệ mạch máu và hệ khớp, hai hệ cùng có bản chất mô liên kết.

Một vài nghiên cứu xác nhận tương quan độc lập giữa THA và THK. Vì béo phì liên quan với THA, nên cần điều chỉnh BMI khi xem xét liên quan giữa THA và THK. Trong nghiên cứu ROAD, khởi phát và tiến triển THK gối đều liên quan với THA sau khi điều chỉnh nhiều yếu tố nhiễu [[97](#_ENREF_97)]. THA có thể tác động kết hợp với thừa cân gây THK bàn tay.

Có rất ít tài liệu nghiên cứu giải thích mối liên quan giữa THA và THK. Một giả thuyết THA gây rối loạn chức năng nội mạc mạch; giảm tân tạo động tĩnh mạch, giảm tưới máu cục bộ ở các tổ chức ngoại vi bao gồm cả xương dưới sụn, giảm cung cấp oxy và chất dinh dưỡng, giảm trao đổi chất giữa xương dưới sụn và lớp sụn bao phủ. Ngoài ra, thiếu máu cục bộ dẫn đến tăng chết theo chương trình của các tế bào xương dưới sụn cùng những bất thường chu chuyển xương dưới sụn [[75](#_ENREF_75)].

1.4. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA, LEPTIN, IL-1β Ở BỆNH NHÂN THOÁI HÓA KHỚP GỐI

1.4.1. Nghiên cứu hội chứng chuyển hóa và thoái hóa khớp gối

Tỉ lệ HCCH trong nhóm THK cao hơn nhóm không THK. Năm 2009, số liệu điều tra tại Mỹ trên 7714 đối tượng thấy tỉ lệ HCCH trong nhóm THK là 59% cao hơn so với nhóm không THK là 23%, một người mắc THK ở tuổi trung niên có nguy cơ mắc HCCH tăng 5,26 lần [[5](#_ENREF_5)]. Cũng tại Mỹ, năm 2009, Sowers M. và cs [[98](#_ENREF_98)] thấy tỉ lệ THK gối trong nhóm phụ nữ béo phì mắc các triệu chứng tim mạch chuyển hóa cao gấp 2 lần nhóm phụ nữ béo phì không có triệu chứng tim mạch chuyển hóa (23,2% so với 12,8%). Năm 2009, Engstrom G. và cs [[99](#_ENREF_99)] theo dõi 12 năm các trường hợp THK nặng cần thay khớp thấy tăng tỉ lệ THK gối ở nhóm có HCCH, liên quan này chủ yếu được giải thích bởi tăng BMI.

Khác biệt tỉ lệ HCCH giữa nhóm nam và nữ. Năm 2015, Maddah S. và cs [100] nghiên cứu 625 người tình nguyện Iran đau khớp gối thấy tỉ lệ HCCH ở nhóm nam là 22,5% cao hơn ở nhóm nữ 11,6%, nhưng tỉ lệ THK gối ở nhóm nam là 20% thấp hơn ở nhóm nữ là 43,8%. Tỉ lệ tăng triglyceride và THA tâm thu cao hơn trong nhóm THK gối, riêng ở nhóm nữ nguy cơ mắc HCCH trong nhóm THK gối cao gấp 2,187 lần nhóm không THK. Năm 2017, Niu J. và cs [[100](#_ENREF_100)] thấy tỉ lệ HCCH ở nhóm nam là 26,7% cao hơn ở nhóm nữ là 22,9%. Cả HCCH và các thành phần của nó cùng có tương quan với tỉ lệ mới mắc THK, nhưng sau khi điều chỉ BMI các mối tương quan này mất.

Không có sự thống nhất về mối liên quan giữa các thành phần HCCH và THK gối. Tại Nhật, năm 2012, nghiên cứu ROAD sau 3 năm theo dõi thấy tích lũy các thành phần HCCH có liên quan với cả xuất hiện và tiến triển THK gối [[97](#_ENREF_97)]. Tại Hàn Quốc, năm 2013, Han C.D. và cs [[101](#_ENREF_101)] thấy ở nhóm nữ HCCH có tăng nguy cơ THK gối nhưng sau khi hiệu chỉnh yếu tố nhiễu thì tương quan này mất, chỉ duy nhất vòng eo liên quan với THK gối, thậm chí sau khi hiệu chỉnh nhiễu. Ngược lại, ở nhóm nam không tìm thấy mối liên quan nào. Cũng tại Hàn Quốc, năm 2014, Shin D. [[102](#_ENREF_102)] thấy HCCH tương quan với THK gối, tương quan còn sau khi điều chỉnh HOMA-IR nhưng tương quan mất sau khi điều chỉnh cân nặng hoặc BMI. Mối tương quan giữa THK và HCCH được giải thích chủ yếu do thừa cân chứ không phải kháng insulin. Năm 2015, tại Ma Rốc, Abourazzak F. và cs [[103](#_ENREF_103)] nghiên cứu 130 phụ nữ THK gối người thấy tỉ lệ HCCH là 48,5%, mắc càng nhiều thành phần chuyển hóa càng tăng mức đau, một cách độc lập với tuổi và BMI, khi phân tích hồi qui đa biến sau hiệu chỉnh thấy tăng đường huyết tác động đến đau, trong khi vòng eo, tăng triglyceride, THA tâm thu tương quan thuận với điểm Lequesne. Năm 2015, Elsaid T.O. và cs [[104](#_ENREF_104)] nghiên cứu 380 bệnh nhân THK gối và 400 người Ai Cập khỏe mạnh thấy tỉ lệ HCCH trong nhóm THK là 53,7% cao hơn nhóm chứng là 37,3%; BMI cao hơn trong nhóm có HCCH. Năm 2016, Wang H. và cs [[105](#_ENREF_105)] phân tích gộp thấy HCCH là yếu tố nguy cơ làm tăng THK gối kể cả sau khi điều chỉnh các yếu tố nhiễu. Năm 2016, tại Trung Quốc, Li H. và cs [[106](#_ENREF_106)] thấy HCCH cùng các thành phần THA, béo phì, rối loạn lipid máu ở nhóm THK gối cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không THK; chỉ số THA, lipid máu, đường huyết tương quan với mức độ nặng của THK gối có triệu chứng. THA, giảm HDL-C và số lượng các thành phần chuyển hóa là các yếu tố nguy cơ làm tăng THK gối có triệu chứng. Năm 2017, Xie D.X.và cs [[107](#_ENREF_107)] thấy tương quan thuận giữa HCCH và THK gối trong các mô hình không điều chỉnh và cả ở mô hình có điều chỉnh tuổi, giới hoặc điều chỉnh đa biến. Năm 2017, tại Nigeria, Yerima A. và cs [[108](#_ENREF_108)] nghiên cứu 244 bệnh nhân THK gối thấy tỉ lệ HCCH là 59,8% và BMI liên quan với mức độ đau, không liên quan với giai đoạn THK.

1.4.2. Nghiên cứu leptin và thoái hóa khớp gối

Năm 2003, Dumond H. và cs [[6](#_ENREF_6)] phát hiện leptin đóng vai trò then chốt trong sinh lý bệnh THK. Đây là nghiên cứu đầu tiên chứng minh leptin có thể điều chỉnh chức năng tế bào sụn và chuyển hóa xương. Nồng độ leptin ở phụ nữ cao hơn nam giới. Leptin được phát hiện trong dịch khớp bệnh nhân THK, nồng độ leptin dịch khớp tương quan với BMI, có thể do leptin phân tử có trọng lượng phân tử thấp, kích thước nhỏ nên khuếch tán được qua màng hoạt dịch. Tiếp tục nghiên cứu thực nghiệm trên chuột, Dumond H. thấy leptin kích thích tổng hợp proteoglycan làm tăng tổng hợp sụn, leptin góp phần hình thành gai xương bằng cách gián tiếp kích thích yếu tố tăng trưởng transforming growth factor -β1, insulin like growth factor -1 hoặc trực tiếp gây calci hóa nội sụn. Như vậy, leptin có chức năng điều hòa quá trình chuyển hóa sụn.

Năm 2009, Griffin T.M. và cs [[43](#_ENREF_43)] thấy béo phì phải thông qua chất trung gian leptin mới gây ra THK. Ông tạo ra hai chủng chuột béo phì thực nghiệm, một chủng thiếu gen leptin (chuột ob/ob) gây béo phì do thiếu leptin, một chủng thiếu gen thụ thể leptin (db/db) gây béo phì do bất hoạt leptin. Cả hai chủng này đều béo phì cực độ, độ béo phì tăng gấp 10 lần so với nhóm đối chứng - là chuột hoang dã. Kết quả tỉ lệ mới mắc THK ở nhóm chuột béo phì tương đương nhóm chứng. Tác giả kết luận không có leptin, béo phì đơn độc không đủ gây ra viêm hệ thống, thay đổi hình thái xương dưới sụn và hình thành THK gối, ngược lại ở nhóm này thấy giảm độ dày xương dưới sụn, tăng thể tích bè xương đầu trên xương chày nên chúng dường như được bảo vệ khỏi THK. Năm 2012, Griffin T.M. và cs [[109](#_ENREF_109)] tiếp tục nghiên cứu trên động vật thấy béo phì do ăn uống làm tăng nồng độ leptin và IL-1Ra tỉ lệ thuận với khối lượng mỡ và cao gấp 3 lần nhóm chứng.

Năm 2013, Karvonen-Gutierrez C.A. và cs [[110](#_ENREF_110)] phân tích số liệu Michigan SWAN, theo dõi 10 năm nhóm nữ trung niên, thấy tăng nồng độ leptin tương quan với tăng tỉ lệ hiện mắc và mới mắc THK gối trong hai năm; tăng mỗi 5μg/L nồng độ leptin làm tăng 38% chỉ số odds mắc THK gối. Như vậy, leptin có thể là yếu tố nguy cơ quan trọng đối với THK gối ở nhóm nữ. Tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, nồng độ leptin trung bình ở tuổi 42 của nhóm nữ bị THK gối cao hơn người có nồng độ leptin cao nhất trong nhóm nữ không mắc THK gối. Nồng độ leptin trung bình ở nhóm nữ không bị THK gối luôn thấp hơn mức trung bình của nhóm nữ đã bị hoặc mới bị THK gối. Năm 2014, Karvonen-Gutierrez C.A. và cs [[111](#_ENREF_111)] thấy leptin liên quan mạnh nhất với hình thành gai xương trên cộng hưởng từ. Năm 2015, Stannus O.P và cs [[112](#_ENREF_112)] thấy leptin tác động trực tiếp lên thụ thể của nó trong tế bào sụn, làm giảm độ dày sụn khớp ở người già. Năm 2016, Zheng S. và cs [[113](#_ENREF_113)] nghiên cứu các bệnh nhân THK gối, tăng nồng độ leptin tương quan có ý nghĩa với tăng thể tích sụn đo bằng cộng hưởng từ, độc lập với tuổi, giới, BMI, thời gian mắc bệnh. Tuy nhiên, ở bệnh nhân không thoái hóa, Zheng S. thấy leptin làm tăng thể tích sụn không có ý nghĩa. Tương tự kết luận của Dumond H., Zheng S. cũng thấy leptin có tác động kép trên khớp, làm tăng sinh tế bào sụn, kích thích hình thành gai xương, có sự khác biệt giữa nồng độ leptin hệ thống và tại chỗ. Tác động của leptin lên sụn khớp giúp giải thích mối quan hệ giữa BMI và nguy cơ THK gối. Karvonen-Gutierrez C.A. và cs theo dõi biến đổi nồng độ leptin, cộng hưởng từ khớp gối sau 10 năm ở nhóm nữ trung niên thấy nồng độ leptin cao vào thời điểm bắt đầu nghiên cứu có tương quan với các khiếm khuyết sụn nặng hơn, vùng tổn thương tủy xương, thể tích gai xương lớn hơn, mức độ rách sụn chêm, viêm màng hoạt dịch, tràn dịch khớp nhiều hơn; trong đó tương quan giữa nồng độ leptin và gai xương là lớn nhất. Trên hình ảnh cộng hưởng từ cho thấy tỉ lệ cao các tổn thương khớp gối có sớm từ thời trung niên khi mà đối tượng nghiên cứu không có bất kì triệu chứng lâm sàng hoặc XQ nào.

Nồng độ leptin tương quan thuận với mức độ đau do THK và giảm chức năng vận động ở chi dưới ở nhóm nữ giới. Năm 2014, Perruccio A.V. và cs [[114](#_ENREF_114)] nghiên cứu các bệnh nhân THK gối và khớp háng, nồng độ leptin tương quan thuận mức độ chặt với BMI. Sau khi hiệu chỉnh tuổi và BMI, ở nhóm nữ, cứ tăng mỗi 5ng/mL tương quan với tăng 15% mức độ đau, tuy nhiên không thấy tương quan này ở nhóm nam. Năm 2016, Karvonen-Gutierrez C.A. và cs [[47](#_ENREF_47)] theo dõi dọc nhóm phụ nữ trung niên thấy tăng nồng độ leptin là yếu tố dự báo giảm chức năng vận động.

Nồng độ leptin tương quan thuận với mức độ THK. Năm 2013, Staikos C. và cs [[115](#_ENREF_115)] cũng thấy nồng độ leptin hoặc tỉ số leptin dịch khớp/máu có tương quan thuận với mức độ THK, tỉ số leptin dịch khớp/máu có thể là chỉ số đánh giá mức độ THK. Năm 2015, Zhang P. và cs [[116](#_ENREF_116)] cũng thấy nồng độ leptin máu tương quan thuận với mức độ THK, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân nữ. Năm 2016, Calvet J. và cs [[18](#_ENREF_18)] nghiên cứu nhóm bệnh nhân nữ THK gối có tràn dịch cũng thấy nồng độ leptin dịch khớp tương quan thuận với mức độ THK.

Kết luận leptin có tác dụng kép, vừa hủy sụn vừa tăng thể tích sụn khớp. Béo phì phải thông qua chất trung gian leptin mới gây ra THK. Tăng leptin có thể là yếu tố nguy cơ quan trọng gây THK gối, tăng mức độ đau, mức giảm vận động khớp gối ở phụ nữ.

1.4.3. Nghiên cứu leptin, hội chứng chuyển hóa và thoái hóa khớp

Mặc dù còn quan điểm bất đồng về mối liên qua gữa leptin và HCCH có độc lập với BMI hay không, nhưng có đồng thuận tăng leptin ở cả nữ và nam mắc HCCH. Leptin dự đoán xuất hiện HCCH độc lập với bệnh béo phì. Leptin tăng trong HCCH, tương quan với số lượng các thành phần của HCCH và với vòng eo. Trong nghiên cứu InCHIANTI năm 2010, gồm 944 đối tượng từ 65 tuổi trở lên, nồng độ leptin liên quan với HCCH ở cả nhóm bệnh nhân béo phì và không béo phì, bất kể có kháng insulin hay không [[117](#_ENREF_117)]. Lee và cs thấy tăng leptin ở phụ nữ sau mãn kinh bị HCCH, tương quan thuận giữa leptin và vòng eo; giữa leptin và số lượng các thành phần HCCH. Một nghiên cứu ở Lebanon ở các đối tượng nam không ĐTĐ trên 50 tuổi, tác giả thấy tăng leptin liên quan với HCCH, nồng độ leptin tương quan chặt với vòng eo, tương quan yếu với thành phần lipid, các tương quan mất sau khi điều chỉnh BMI. Nghiên cứu trên người Hàn Quốc, Yun và cs thấy tăng leptin khi số lượng các thành phần HCCH tăng, một cách độc lập với BMI, giảm leptin có tác dụng bảo vệ, dù cân nặng có giảm hoặc không. Năm 2011, Yadav A. và cs [[118](#_ENREF_118)] thấy leptin tương quan thuận với các chỉ số vòng eo, BMI, HOMA-IR, triglyceride và tương quan nghịch với HDL-C. Năm 2012, Chiu F.H. và cs [[119](#_ENREF_119)] thấy ở người Đài Loan trưởng thành, nồng độ leptin thay đổi liên quan đến số lượng các thành phần HCCH, ở cả hai giới. Năm 2012, Martins M.C.và cs [[65](#_ENREF_65)] thấy tương quan thuận giữa leptin và béo phì, insulin, HOMA-IR, tương quan yếu với các thành phần còn lại của HCCH.

Năm 2012, Karvonen-Gutierrez C.A. và cs [[120](#_ENREF_120)] phân tích số liệu NHANES III thấy có tương quan giữa HOMA-IR và THK gối, tương quan này mạnh hơn ở nhóm nam so với nữ, tương quan leptin với THK gối chỉ xảy ra ở nhóm nữ, không xảy ra ở nhóm nam. THK gối tương quan với kháng insulin, tăng leptin, tăng LDL-C và THA tâm thu cả sau khi điều chỉnh BMI. Trong nhóm nam không béo phì, BMI và HOMA-IR là những yếu tố nguy cơ mạnh nhất của THK gối; ở nhóm nam béo phì, BMI không liên quan đến THK gối, HOMA-IR là yếu tố nguy cơ mạnh nhất. Đối với phụ nữ (béo phì hoặc không), BMI là yếu tố nguy cơ mạnh của THK gối, nhưng HOMA-IR có liên quan nghịch với THK gối ở phụ nữ béo phì. Đối với phụ nữ béo phì, cứ tăng 5 ng/mL leptin làm tăng 1,28 lần OR mắc bệnh THK gối dựa trên XQ. Ngược lại, đối với cả những người đàn ông (béo phì hoặc không), nồng độ leptin có liên quan nghịch với xuất hiện THK gối dựa trên XQ. Như vậy, các yếu tố chuyển hóa tác động đến THK gối độc lập với béo phì, khác nhau giữa nam và nữ. Tình trạng kháng insulin liên quan đến tăng tỉ lệ mắc THK gối ở nhóm nam giới, tăng leptin có liên quan đến tăng tỉ lệ THK gối ở phụ nữ. Thông thường, tình trạng kháng insulin có liên quan nhiều hơn đến mỡ nội tạng (xu hướng phân bố mỡ ở nhóm nam giới) và nồng độ leptin có liên quan đến lượng mỡ dưới da (xu hướng phân bố mỡ ưu thế ở phụ nữ).

Nồng độ leptin tương quan với HCCH và là yếu tố nguy cơ quan trọng với THK gối ở nhóm nữ. Năm 2014, Conde J. và cs [[121](#_ENREF_121)] thấy nồng độ leptin ở mô mỡ dưới xương bánh chè và màng hoạt dịch bệnh nhân THK cao hơn so với nhóm chứng khỏe mạnh. Trong các mô thoái hóa như sụn, gai xương, mô mỡ dưới xương bánh chè, màng hoạt dịch thì gai xương là nguồn sản xuất leptin chính. Sản xuất leptin trong sụn THK cao hơn nhiều so với sụn bình thường. Lượng leptin tăng tương quan với mức độ hủy hoại sụn và số lượng gai xương [[17](#_ENREF_17)] (2014). Năm 2017, Manoy P. và cs [[122](#_ENREF_122)] thấy nồng độ leptin, insulin tăng nhóm nữ THK gối có HCCH so với nhóm THK không có HCCH.

1.4.4. Nghiên cứu IL-1β và thoái hóa khớp

Năm 2005, Riyazi và cs [[123](#_ENREF_123)] sử dụng lipopolysaccharides để kích thích máu toàn phần, nghiên cứu sản xuất IL-1β, chất đối kháng thụ thể IL-1 (IL-1Ra), IL-10, TNF-α ở bệnh nhân THK khớp háng, cột sống, bàn tay, khớp gối. Năm 2009, Agarwal V. và cs [124], nồng độ IL-1β trong THK ở ngày đầu là 2,47 pg/mL, sau uống thuốc ức chế IL-1β (diacerein 100 mg) mỗi ngày trong 28 ngày, nồng độ IL-1β giảm xuống còn 0,28 pg/mL. Năm 2011, Ning L. và cs [[124](#_ENREF_124)] nghiên cứu IL-1β ở 23 bệnh nhân thoái hóa khe đùi chày trong, phân tích hóa mô miễn dịch, biểu hiện của IL-1β có trong cả lớp tế bào phủ và dưới lớp phủ của các mẫu mô hoạt dịch quanh sụn chêm trong, tương quan thuận với bề rộng khe khớp. Nồng độ IL-1β tương quan nghịch với biến đổi trục khớp và mức tàn phế. Nghiên cứu này gợi ý, nồng độ IL-1β liên quan đến mức độ nặng của bệnh nên nó có thể là marker đánh giá mức độ nặng của THK. Năm 2012, một nghiện cứu trên thỏ, nồng độ IL-1β và TNF-α phản ánh mức độ nặng của viêm trong THK thực nghiệm, nồng độ tăng lên trong giai đoạn sớm của bệnh [[125](#_ENREF_125)]. Trong nghiên cứu can thiệp, IL-1β có thể được sử dụng như marker hiệu quả để đánh giá ảnh hưởng của tiêm acid hyaluronic nội khớp ở bệnh nhân THK gối. Có tương quan nghịch mức độ vừa giữa IL-1β trong dịch khớp và mức độ đau sau 6 tháng theo dõi [[126](#_ENREF_126)] (2013). Sản xuất IL-1β, IL-1Ra ngoài cơ thể cao bẩm sinh liên quan đến tăng nguy cơ THK tại nhiều vị trí có tính chất gia đình. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu riêng biệt, cả IL-1β và IL-1Ra không liên quan đáng kể giữa sản xuất ngoài cơ thể và tiến triển của THK gối sau 2 năm. Năm 2014, một nghiên cứu trên chuột thấy IL-1β đóng vai trò quan trọng trong độ nhạy cảm đau [[127](#_ENREF_127)].

1.4.5. Tình hình nghiên cứu hội chứng chuyển hóa, leptin, IL-1β và thoái hóa khớp gối tại Việt Nam và trong năm năm gần đây

Năm 2012, Nguyễn Ngọc Châu [[128](#_ENREF_128)] nghiên cứu 101 bệnh nhân THK so sánh với 53 người nhóm chứng. Nồng độ IL-1β huyết tương ở bệnh nhân THK cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê (p < 0,001) (175,2 ± 335,5 pg/mL so với 1,7 ± 1,2 pg/mL). Nồng độ IL-1β và TNF-α huyết tương ở bệnh nhân THK tương quan thuận mức trung bình với tuổi phát hiện bệnh (r = 0,33); BMI (r = 0,37) và tuổi mãn kinh (r = 0,34).

Năm 2018, Võ Minh Phương [[129](#_ENREF_129)] nghiên cứu nồng độ leptin trên đối tượng thừa cân, béo phì thấy nồng độ leptin huyết tương tăng dần từ nhóm chứng (6,75 ± 5,17 ng/mL) đến nhóm thừa cân (9,74 ± 5,76 ng/mL) và nhóm béo phì (10,74 ± 5,61 ng/mL) có ý nghĩa thống kê với p < 0,05, trong đó 41,4% bệnh nhân thừa cân, béo phì có tăng nồng độ leptin huyết tương.

Cũng trong năm 2018, Nguyễn Văn Hoàn [[130](#_ENREF_130)] nghiên cứu leptin ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 thấy giá trị trung vị nồng độ leptin huyết thanh ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 là 1202,75 pg/mL thấp hơn so với nhóm chứng không ĐTĐ là 1716,4 pg/mL. Ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2, nồng độ leptin tăng dần theo BMI, ở bệnh nhân nữ cao hơn bệnh nhân nam; nhóm có HCCH cao hơn nhóm không có HCCH.

Như vậy, trong năm năm gần đây, tiếp tục có các nghiên cứu tại nhiều quốc gia đánh giá tỉ lệ HCCH trong bệnh THK gối, đồng thời đánh giá mối liên quan giữa từng thành phần của HCCH với các triệu chứng và mức độ THK gối. THK chuyển hóa được xem là một thể lâm sàng của THK và THK chuyển hóa có thể là một thành phần của HCCH. Một số nghiên cứu khác tiếp tục đánh giá, khẳng định vai trò thực sự của leptin hoặc IL-1β trong việc hình thành triệu chứng và biến đổi mô bệnh học trong bệnh THK gối; xác định mối liên quan giữa leptin với các triệu chứng đau, chức năng vận động và mức độ THK. Tuy nhiên, THK có cơ chế bệnh sinh cực kì phức tạp với sự tương tác của nhiều yếu tố. Xu hướng nghiên cứu tiếp theo chủ yếu về vấn đề dự phòng, quản lý thích hợp bệnh béo phì và HCCH nhằm làm tăng nhạy cảm leptin đồng thời làm chậm sự phát triển THK. Hiện nay có rất ít nghiên cứu đồng thời hai cytokine gây viêm là leptin và IL-1β ở các bệnh nhân mắc THK. Ở Việt Nam chưa có nghiên cứu về HCCH ở người THK, cũng chưa có nghiên cứu về vai trò của leptin trong THK. Chính vì vậy bước đầu chúng tôi tiến hành nghiên cứu HCCH, leptin và IL-1β huyết tương ở các bệnh nhân Việt Nam mắc THK gối.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu của chúng tôi gồm 582 bệnh nhân THK gối và 78 người khỏe mạnh, được tiến hành tại Bệnh viện Bạch Mai, từ 2014 đến 2019.

2.1.1. Nhóm bệnh

***2.1.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm bệnh***

- Là những bệnh nhân được chẩn đoán thoái hóa khớp gối nguyên phát, đến khám bệnh ngoại trú tại khoa Khám chữa bệnh theo yêu cầu Bệnh viện Bạch Mai, đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Chẩn đoán thoái hóa khớp gối nguyên phát theo Hội thấp khớp học Mỹ 1991, gồm sáu tiêu chí lâm sàng, một tiêu chí XQ và một tiêu chí xét nghiệm; chẩn đoán xác định khi có đủ các yếu tố 1, 2 hoặc 1, 3, 5, 6 hoặc 1, 4, 5, 6 [[12](#_ENREF_12)].

(1). Đau khớp gối kéo dài trên 1 tháng

(2). Gai xương ở rìa khớp trên phim XQ

(3). Xét nghiệm dịch khớp là dịch thoái hoá

(4). Tuổi ≥ 40

(5). Cứng khớp buổi sáng dưới 30 phút

(6). Lạo xạo khi cử động khớp

- Tiêu chuẩn chẩn đoán HCCH theo IDF 2005 (áp dụng cho người Đông Nam Á) [[59](#_ENREF_59)]: Chẩn đoán HCCH khi có tiêu chí A và ≥ 2/4 tiêu chí B.

+ Tiêu chí A: Béo trung tâm (hay béo bụng)

Vòng eo nam ≥ 90 cm

Vòng eo nữ ≥ 80 cm

+ Tiêu chí B

\* Glucose máu lúc đói ≥ 5,6 mmol/L hoặc đã được chẩn đoán ĐTĐ týp 2.

\* Tăng triglyceride ≥ 1,7mmol/L hoặc điều trị rối loạn chuyển hóa lipid bằng thuốc.

\* Giảm HDL-C (nam < 1,03 mmol/L nữ < 1,29 mmol/L) hoặc điều trị các rối loạn chuyển hóa lipid bằng thuốc.

\* Huyết áp tâm thu (HATT) ≥ 130 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương (HATTr) ≥ 85 mmHg hoặc điều trị tăng huyết áp bằng thuốc.

***2.1.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ nhóm bệnh***

- Các bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán thoái hóa khớp gối nguyên phát là các trường hợp thoái hóa khớp gối thứ phát.

+ Sau các bệnh lý xương sụn: hoại tử xương, huỷ hoại sụn do viêm, viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp, lupus ban đỏ hệ thống, bệnh tự miễn khác, viêm khớp nhiễm khuẩn, bệnh Paget…

+ Một số bệnh: to viễn cực (macromegalie), cường giáp, Hemophilia…

+ Sau chấn thương hoặc có tiền sử phẫu thuật hoặc nội soi khớp gối.

- Các bệnh nhân bị phù (suy tim, suy thận, suy gan…); cổ trướng, tràn dịch màng phổi, có khối u trong ổ bụng, phù do giun chỉ, phù do suy tĩnh mạch chi dưới nặng…

- Các bệnh nhân có thai hoặc cho con bú.

- Suy thượng thận hoặc có triệu chứng nghi ngờ suy thượng thận.

- Tình trạng cấp cứu: tụt huyết áp, khó thở cấp, xuất huyết tiêu hóa… Các bệnh nhân đã chẩn đoán ung thư hoặc nghi ngờ ung thư.

- Già yếu suy kiệt, không minh mẫn, nhận thức kém, không thể đứng thẳng để cân đo, bệnh nhân cụt chân, chấn thương vùng đùi, bẹn, cẳng chân, bàn chân ảnh hưởng đến khớp gối, các bệnh lý không đo được huyết áp ở tay, di chứng liệt nửa người do tai biến mạch não, mắc bệnh Pakinson…

- Thăm khám sơ bộ nghi ngờ đang nhiễm trùng cấp hoặc mạn: sốt, viêm tai mũi họng, viêm phế quản phổi, viêm răng miệng, viêm đường tiết niệu, viêm da, viêm đường sinh dục, gút bội nhiễm, viêm đường tiêu hóa…

- Các bệnh nhân dùng corticoid hoặc dùng diacerin trong vòng 1 tháng thì không làm xét nghiệm leptin và IL-1β; tiêm insulin trong vòng 1 tuần thì không làm xét nghiệm insulin.

2.1.2. Nhóm chứng

Số lượng 78 người

***2.1.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm chứng***

- Để lựa chọn nhóm chứng là những người bình thường, chúng tôi chọn những người trẻ tuổi đi khám kiểm tra sức khỏe, hình dáng sơ bộ bên ngoài trông bình thường, không có tiền sử bệnh tật gì, không có tiền sử dùng bất cứ thuốc gì trong thời gian một tháng trước lúc kiểm tra. 78 đối tượng được khám lâm sàng, làm các xét nghiệm sinh hóa huyết học cơ bản và các xét nghiệm khác mà bệnh nhân yêu cầu, từ đó khẳng định những người này không có các bệnh lý thoái hóa khớp nói riêng và bệnh cơ xương khớp nói chung, đồng thời không mắc HCCH, nhằm thuận tiện cho việc so sánh, đối chiếu với nhóm bệnh mắc THK gối. Nhóm chứng được lựa chọn tương đồng với nhóm bệnh về tỉ lệ giới.

(1). Vòng eo bình thường (nam < 90 cm, nữ < 80 cm)

(2). BMI bình thường (từ 18 đến dưới 23 kg/m2)

(3). Huyết áp bình thường (HATT < 130 mmHg và HATTr < 85 mmHg) và không có tiền sử bệnh THA

(4). Glucose máu lúc đói < 5,6 mmol/L và không có tiền sử bệnh ĐTĐ

(5). Triglyceride < 1,7 mmol/L và không có tiền sử rối loạn mỡ máu

(6). HDL-C ở nhóm nam < 1,03 mmol/L, ở nhóm nữ < 1,29 mmol/L và không có tiền sử rối loạn mỡ máu.

Người trong nhóm chứng phải bắt buộc có tiêu chuẩn số (1) và ≥ 4/5 tiêu chuẩn còn lại.

- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

***2.1.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ nhóm chứng***

- Nghi ngờ có bệnh lý xương khớp: sưng hoặc đau khớp, biến dạng khớp, hạn chế vận động khớp hay có bất kể triệu chứng cơ năng bất thường khác của hệ cơ xương khớp.

- Mắc HCCH (theo tiêu chuẩn IDF).

- Phụ nữ có thai, nuôi con bú.

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo phương pháp tiến cứu, mô tả cắt ngang. So sánh nhóm bệnh và nhóm chứng ở một số chỉ tiêu nghiên cứu.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

*2.2.2.1. Cỡ mẫu nghiên cứu cho* *mục tiêu 1*

- Mục tiêu 1: xác định một tỉ lệ trong nhóm bệnh, không có nhóm chứng.

- Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang nên áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho việc ước tính một tỉ lệ trong quần thể.

|  |  |
| --- | --- |
| n = | Z2(1-∝/2) × p × (1-p) |
| d2 |

n là cỡ mẫu cần thiết cho nghiên cứu mô tả.

p là tỉ lệ mắc hội chứng chuyển hóa trong nhóm thoái hóa khớp theo số liệu nghiên cứu của cuộc Khảo sát sức khỏe và dinh dưỡng quốc gia lần thứ ba của Mỹ (NHANES III), p = 0,59 [[5](#_ENREF_5)].

d là sai số ước lượng, khoảng sai lệch mong muốn giữa tỉ lệ thu được từ mẫu và tỉ lệ từ quần thể, chọn d = 4% = 0,04.

Z2(1- ∝/2) là hệ số tin cậy, với mức ∝ = 0,05 thì Z(1- ∝/2) = 1,96.

Từ đó tính được: n = 1,962 × 0,59 × 0,41/0,042 = 580,8.

Như vậy, cần chọn ít nhất 581 bệnh nhân nghiên cứu. Trong nghiên cứu này chúng tôi chọn 582 bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát.

***2.2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu cho*** ***mục tiêu 2***

- Mục tiêu 2: nồng độ cytokine thực hiện ở nhóm bệnh\* và nhóm chứng.

- Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang nên áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho việc ước tính một giá trị trung bình trong quần thể.

|  |  |
| --- | --- |
| n = | Z2(1-∝/2) × σ2 |
| d2 |

n là cỡ mẫu cần thiết cho nghiên cứu mô tả.

d sai số ước lượng: là khoảng sai lệch mong muốn giữa tỉ lệ thu được từ mẫu và tỉ lệ từ quần thể, chọn d = 5% = 0,05.

Z2(1- ∝/2) là hệ số tin cậy, với mức ∝ = 0,05 thì Z(1- ∝/2) = 1,96.

σ : là ước đoán độ lệch chuẩn của quần thể, nhưng chưa có nghiên cứu ở quần thể người Việt Nam nên chúng tôi tham khảo nghiên cứu của Ruhl C. E và Everhart J.E [[131](#_ENREF_131)] (2001) căn cứ vào số liệu từ cuộc Khảo sát sức khỏe và dinh dưỡng quốc gia lần thứ ba của Mỹ trên 6303 người lớn (3366 nữ và 2937 nam) từ 20 tuổi trở lên, nồng độ leptin huyết thanh trung bình ở nhóm nam giới 4,6 ± 0,12 µg/L và ở nhóm nữ giới là 12,7 ± 0,37 µg/L (đổi µg/L = ng/mL). Theo đó, chúng tôi chọn độ lệch chuẩn ước lượng trung bình khoảng 0,3.

Từ đó tính được: n = 1,962 × 0,32/0,052 = 138,3.

Tiến hành nghiên cứu, chúng tôi chọn được 242 đối tượng thỏa mãn các tiêu chuẩn được chia thành hai nhóm:

- Nhóm bệnh\* gồm 164 bệnh nhân THK gối nguyên phát, tương đồng về giới và tỉ lệ mắc HCCH với các bệnh nhân thuộc nhóm bệnh trong mục tiêu 1.

- Nhóm chứng gồm 78 người khỏe mạnh không mắc cả THK và HCCH.

2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu

**- Nhóm bệnh:** gồm 582 bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu được khám lâm sàng, chụp XQ khớp gối, đo nhân trắc, xét nghiệm cận lâm sàng thường qui để chẩn đoán THK gối mắc HCCH hay THK gối không mắc HCCH.

**- Nhóm bệnh\*:** gồm 164 bệnh nhân được lấy mẫutừ 582 bệnh nhân THK trong nhóm lớn ban đầu, làm thêm xét nghiệm định lượng nồng độ leptin, IL-1β huyết tương. Nhóm bệnh\* tương đồng với nhóm bệnh về giới và tỉ lệ mắc HCCH.

**- Nhóm chứng:** gồm 78 người khỏe mạnh được khám lâm sàng, đo nhân trắc, xét nghiệm cận lâm sàng thường qui và làm xét nghiệm đo nồng độ leptin, IL-1β huyết tương.

Tất cả các đối tượng được đăng ký vào hồ sơ nghiên cứu theo một mẫu thống nhất cho từng nhóm đối tượng nghiên cứu.

*2.2.3.1. Phương tiện và địa điểm thực hiện nghiên cứu*

- Đo chiều cao, cân nặng bằng bộ cân điện tử Healthweigh Digital Medical Scale-Eye Level của hãng Rice lake (Mỹ).

- Đo vòng eo, vòng mông bằng thước dây vải pha nilon không giãn, có chia đơn vị đến 0,1 cm, có đối chiếu với thước bằng kim loại trên bộ cân đo Healthweigh Digital Medical Scale-Eye Level.

- Máy đo huyết áp thủy ngân ALPKA-2 của Nhật.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Káº¿t quáº£ hÃ¬nh áº£nh cho healthweigh rice lake | https://images-na.ssl-images-amazon.com/images/I/31mGLorMQ-L.jpg |  |
| a | b | c |

*a: Mặt cân Healthweigh;* *b: Cân Healthweigh;* *c: Huyết áp kế thủy ngân ALPKA-2*

Hình 2.1. Thiết bị cân, huyết áp kế thủy ngân dùng trong nghiên cứu.

- Thước đánh giá cường độ đau bằng mắt thường (Visual Analog Scale – VAS).

|  |
| --- |
| 18142924_1332790063457080_138286873_n  a |
| http://chamsoctaigia.com/wp-content/uploads/2017/05/18136922_1332796530123100_1917934959_n.pngb |
| *a: Mặt trước để bệnh nhân quan sát b: Mặt sau để bác sĩ đánh giá* |

Hình 2.2. Thước đánh giá cường độ đau bằng mắt thường.

- Máy chụp XQ kĩ thuật số COMED Titan2000, máy xét nghiệm sinh hóa tự động Cobas 6000 và máy Tosoh HLC-723G8 đặt tại khoa Khám chữa bệnh theo yêu cầu - Bệnh viện Bạch Mai.

- Máy xét nghiệm sinh hóa Cobas 8000 đặt tại khoa Hóa sinh - Bệnh viện Bạch Mai.

- Máy xét nghiệm ELISA Diagnostic Automation, Inc DAR800 đặt tại bộ môn Sinh lý bệnh Học viện Quân y.

***2.2.3.2. Khảo sát đặc điểm chung của hai nhóm nghiên cứu***

- Mỗi bệnh nhân nghiêu cứu đều được hỏi bệnh, thăm khám lâm sàng theo một mẫu bệnh án thống nhất *(nhóm bệnh xem phần phụ lục 1, nhóm chứng phụ lục 2 ).*

- Cả hai nhóm đối tượng nghiên cứu khảo sát: tuổi, giới, đo chiều cao, cân nặng, vòng eo, vòng mông, đo huyết áp tâm thu và tâm trương.

+ Hỏi bệnh

\* Hỏi bệnh để phát hiện các tiền sử bệnh tật liên quan để loại trừ nhóm thoái hóa khớp thứ phát sau chấn thương, do các bệnh xương khớp khác.

\* Các bệnh nội khoa đã được chẩn đoán và điều trị: Tăng huyết áp, đái tháo đường (uống thuốc viên hay tiêm insulin), rối loạn lipid máu…

\* Tiền sử chấn thương, phẫu thuật khớp gối, nội soi khớp…

\* Tiền sử điều trị thoái hóa khớp gối.

* + - * Thuốc giảm đau, thuốc chống viêm không steroid, glucosamin, diacerein, corticoid.
      * Hút dịch, tiêm corticoid, acid hyaluronic nội khớp.
      * Vật lý trị liệu, châm cứu.
      * Nội soi khớp

+ Đo nhân trắc và huyết áp

\* Chuẩn bị cân bệnh nhân vào buổi sáng, trước ăn, mặc quần áo mỏng, cởi bỏ giày, dép, mũ, ví, thắt lưng, điện thoại. Trước khi đo 30 phút bệnh nhân được nghỉ ngơi, thư giãn, không uống cà phê, hút thuốc.

\* Đo chiều cao: bệnh nhân đứng thẳng người theo tư thế tự nhiên, đầu để thẳng sao cho đuôi mắt và lỗ tai ngoài nằm trên một đường ngang song song mặt đất, bốn điểm phía sau là chẩm, lưng, mông và gót chân áp sát thước đo. Từ từ hạ thanh ngang của thước đo xuống. Khi thanh ngang của thước đo chạm điểm cao nhất của đỉnh đầu thì dừng lại và đọc kết quả. Đơn vị của chiều cao được tính bằng centimet (cm) và số đo được tính chính xác đến 0,5 cm.

\* Đo cân nặng: bệnh nhân được đo cân nặng đồng thời với đo chiều cao trên cùng bàn cân. Đơn vị đo cân nặng là kilôgam (kg) và số đo được tính chính xác đến 0,1 kg và sai số không quá 0,1 kg.

\* Đo vòng eo: Đối tượng nghiên cứu đứng thẳng, hai chân dang rộng bằng chiều rộng ngang hai vai, tư thế đối xứng, trọng lượng phân đều lên hai chân, thở đều đặn. Cánh tay để hai bên và dang rộng một góc 30 độ để giúp người đo dễ dàng hơn hoặc hai tay ôm vai. Bệnh nhân thở bình thường, nới rộng quần để không tạo một áp lực nào lên bụng. Đánh dấu bờ dưới của cung sườn và bờ trên của mào chậu hai bên rồi xác định trung điểm từ bờ dưới cung sườn đến bờ trên mào chậu cùng bên, đây là vị trí đo vòng eo. Vòng thước đo qua bụng bệnh nhân, thước dây tạo thành mặt phẳng vuông góc với trục của thân, mặt phẳng đo vòng eo song song mặt đất. Lấy kết quả vào thời điểm cuối của thì thở ra nhẹ. Đơn vị tính là cm, chính xác đến 0,5 cm.

\* Đo vòng mông: đo qua chỗ to nhất của mông, ngang mấu chuyển lớn xương đùi. Đo hai lần và có thể đo lần thứ ba nếu kết quả của hai lần đo trước sai biệt nhau > 5%. Lấy trung bình cộng của hai kết quả gần nhau nhất. Đơn vị biểu thị cm, chính xác đến 0,5 cm.

\* Đo huyết áp: Bệnh nhân được đo ở tư thế ngồi dựa lưng vào ghế, hai cánh tay để trần đặt trên bàn ngang tim hoặc nằm ngửa, bao hơi quấn tay ngang với mỏm tim. Băng quấn của huyết áp kế có bề ngang bằng 2/3 chiều dài cánh tay và chiều dài túi hơi quấn hết 2/3 chu vi cánh tay. Mép dưới của băng quấn cách nếp lằn khuỷu tay 3 cm. Đặt ống nghe ở mép trong cánh tay nơi có động mạch cánh tay chạy qua. Bơm hơi nhanh trên áp lực làm mất mạch quay 30 mmHg rồi xả hơi mỗi 2 - 3 mmHg/nhịp đập. HATT là áp lực tương ứng với lúc nghe thấy tiếng đập động mạch lần đầu tiên. Khi nghe tiếng đập thay đối âm sắc lúc áp lực giảm tương ứng giai đoạn IV của Korotkoff; khi tiếng đập mất hẳn tương ứng giai đoạn V của Korotkoff. HATTr tương ứng giai đoạn V của Korotkoff. Trong một số ít trường hợp vẫn còn nghe thấy tiếng đập động mạch đến trị số 0 mmHg; lúc này HATTr được xác định tương ứng với giai đoạn IV Korotkoff. Phải đo hai lần trở, cách nhau 2 phút rồi lấy trung bình cộng. Nếu hai số đo chênh nhau quá 5 mmHg thì phải đo thêm một lần nữa rồi mới lấy trung bình cộng. Đơn vị biểu thị là mmHg.

***2.2.3.3. Khám lâm sàng***

- Thời gian mắc bệnh (tháng): là thời gian được tính từ khi đau khớp gối có tính chất cơ học lần đầu tiên đến thời điểm nghiên cứu.

- Hỏi khai thác các triệu chứng cơ năng tại khớp gối

+ Triệu chứng đau: Đau khớp gối kiểu cơ học: Đau âm ỉ, xuất hiện và tăng khi vận động, thay đổi tư thế, giảm đau về đêm và khi nghỉ ngơi. Đau kiểu viêm: Đau liên tục, có xu hướng tăng nhiều về đêm, kèm theo các dấu hiệu khác như nóng, đỏ, sưng…

+ Thời gian phá rỉ khớp buổi sáng (phút): Là dấu hiệu vào buổi sáng, khi mới ngủ dậy bắt đầu vận động khớp, người bệnh thấy khó khăn, căng cứng phải cố gắng làm vài cử động khớp mới có cảm giác khớp vận động bình thường.

+ Tiếng động bất thường tại khớp xuất hiện khi vận động: Bệnh nhân có thể cảm nhận được tiếng “lắc lắc”, “lục khục” tại khớp khi đi lại.

+ Hạn chế vận động khớp tổn thương: Các động tác của khớp bị thoái hoá hạn chế một phần. Bệnh nhân có thể không làm được một số động tác như ngồi xổm, ngồi xuống đứng lên khi đi vệ sinh, đi lên xuống cầu thang, mặc quần đeo tất… có thể do đau hoặc do dính khớp, hẹp khe khớp…

+ Xác định mức độ đau bằng thước VAS, theo cảm giác chủ quan của bệnh nhân tại thời điểm nghiên cứu. Bệnh nhân nhìn vào một mặt thước có biểu diễn các mức độ đau bằng nét mặt và chỉ vào mức độ đau mà bệnh nhân cảm nhận tại thời điểm đánh giá, sau đó lật mặt sau của thước để tra số điểm VAS tương ứng.

+ Đánh giá chức năng vận động khớp gối theo các thang điểm WOMAC (WOMAC chung là tổng WOMAC đau, WOMAC cứng khớp và WOMAC vận động). Điểm tối đa của thang WOMAC là 96 điểm, trong đó WOMAC đau là 20, WOMAC cứng khớp là 8, WOMAC vận động là 68. Điểm WOMAC càng cao chứng tỏ chức năng khớp gối càng kém. Thang điểm WOMAC được đánh giá riêng biệt từng khớp gối.

- Khám triệu chứng thực thể

+ Trục của chi có hai loại là trục giải phẫu và trục sinh lý trong đó trục sinh lý đóng vai trò quan trọng và liên quan chặt chẽ đến bệnh sinh của bệnh lý THK gối. Đối với chân (chi dưới), trục của chi đóng vai trò rất quan trọng vì đây chính là trục truyền lực của cơ thể xuống đất. Toàn bộ trọng lượng cơ thể sẽ được phân phối đều lên hai chân và qua bàn chân xuống đất theo trục này. Trục này có thể được tính là đường thẳng kẻ qua 3 điểm là: chỏm xương đùi, điểm giữa khớp gối và điểm giữa khớp cổ chân. Nếu khớp háng và khớp cổ chân bình thường, trục truyền lực có thể được tính qua 2 điểm là chỏm xương đùi và điểm giữa cổ chân. Nếu khớp gối bình thường thì điểm giữa khớp gối sẽ nằm trên đường thẳng này. Khi khớp gối bị thoái hoá, sự tổn thương của sụn khớp và lớp xương dưới sụn làm biến đổi trục chi, đa số các trường hợp làm biến dạng khớp gối vẹo ngoài (chân vòng kiềng, chữ X) ở các mức độ khác nhau từ nhẹ đến nặng. Sự biến dạng này làm cho điểm giữa khớp gối rơi ra ngoài đường thẳng truyền lực, hay nói một cách khác là đường truyền lực sẽ đi lệch vào phía trong khớp gối. Khi lực phân phối lên khớp gối không cân bằng (tập trung vào mâm chầy trong) sẽ làm cho tổn thương thoái hoá của mâm chầy trong nặng lên đồng thời là kích thích viêm và gây đau.

+ Biến dạng: lệch trục chi do quá trình thoái hóa khớp gối. Quan sát từ phía trước để phát hiện lệch trục chi vẹo trong hoặc ngoài. Quan sát phía bên để phát hiện trục chi lệch trước hoặc sau.

|  |
| --- |
| HÃ¬nh áº£nh cÃ³ liÃªn quan  Mặt phẳng trán, chân hình chữ X, khớp gối quay vào trong: gối vẹo trong, chân hình chữ O, khớp gối quay ra ngoài: gối vẹo ngoài  Hình 2.3. Trục chi. |

+ Có thể sưng nhẹ, thường có tràn dịch, song triệu chứng viêm tại chỗ không bao giờ rầm rộ trong trường hợp thoái hóa khớp gối có phản ứng viêm.

+ Dấu hiệu bào gỗ: Gây cọ sát các diện sụn với nhau có thể nhận biết được tiếng lắc rắc, lạo xạo.

***2.2.3.4. Chụp XQ khớp gối***

- Tất cả các bệnh nhân nghiên cứu đều được chụp XQ khớp gối bên đau, tư thế thẳng và nghiêng, nhằm chẩn đoán xác định THK gối, giai đoạn THK.

- Thực hiện tại phòng chụp XQ khoa Khám chữa bệnh theo yêu cầu Bệnh viện Bạch Mai, bằng máy XQ kĩ thuật số COMED Titan2000.

- Phim đạt yêu cầu là trên phim thấy rõ các đường viền của từng xương, phân biệt được các mốc giải phẫu, thấy rõ ranh giới giữa vùng vỏ và vùng tủy.

- Kết quả do bác sĩ khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Bạch Mai đọc.

- Tất cả các phim XQ đều được đọc theo một qui trình thống nhất gồm các thông số sau: khe khớp hẹp, gai xương, đặc xương dưới sụn, khuyết xương, u xương sụn màng hoạt dịch, giai đoạn theo Kellgren và Lawrence. Hẹp khe khớp: đánh giá hẹp khe đùi chày và gai xương cho riêng từng khớp đùi chày trong, khớp đùi chày ngoài và khớp đùi chè của từng khớp gối. Đánh giá theo tiêu chuẩn có/không. Đánh giá gai xương ở ba vị trí: khe đùi chày trong, khe đùi chày ngoài, khe đùi chè. Gai xương vùng rìa có thể ở các vị trí: bờ trong/ngoài xương chày và/hoặc xương đùi, bờ trên và dưới xương bánh chè. Gai xương trung tâm: ở vị trí mâm chày, lồi cầu xương đùi. Đánh giá theo tiêu chuẩn có/không. Đặc xương dưới sụn là hình ảnh phần đầu xương, hõm khớp có hình đậm đặc, cản quang nhiều. Đánh giá theo tiêu chuẩn có/không. Nang xương: hình hốc nhỏ và sáng hơn xung quanh với rìa mỏng, nằm ở trong phần xương đặc quanh khớp gối. Đánh giá theo tiêu chuẩn có/không.

***2.2.3.5. Xét nghiệm cận lâm sàng***

Lấy máu một lần vào buổi sáng lúc đói chia các ống để thực hiện các xét nghiệm sinh hóa thường qui sau:

- Xét nghiệm sinh hóa máu cơ bản: định lượng glucose, HDL-C, LDL-C, triglyceride, CRP. Thực hiện tại khoa Khám chữa bệnh theo yêu cầu và khoa Hóa sinh - Bệnh viện Bạch Mai bằng máy sinh hóa tự động Cobas 6000.

- Xét nghiệm định lượng HbA1c: dựa trên nguyên lý sắc kí lỏng cao áp tại khoa Khám chữa bệnh theo yêu cầu - Bệnh viện Bạch Mai bằng máy sinh hóa tự động Tosoh HLC-723G8.

- Xét nghiệm định lượng insulin: dựa trên phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang bằng máy sinh hóa Cobas 8000 tại khoa Hóa sinh - Bệnh viện Bạch Mai. Chỉ định lượng insulin ở các bệnh nhân không tiêm insulin.

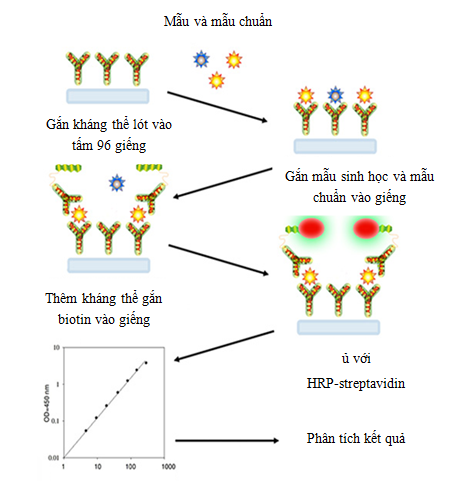
***2.2.3.6.*** ***Xét nghiệm định lượng leptin và IL-1β huyết tương***

**Nguyên lý chung của kỹ thuật ELISA**

ELISA là xét nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết với enzyme dựa trên nguyên tắc chung là sự kết hợp đặc hiệu giữa kháng nguyên và kháng thể, trong đó kháng thể được gắn với một enzyme. Khi cho thêm cơ chất thích hợp vào phản ứng, enzyme sẽ thủy phân cơ chất thành một chất có mầu. Sự xuất hiện mầu chứng tỏ đã xảy ra phản ứng đặc hiệu giữa kháng nguyên với kháng thể. Thông qua việc đo mật độ quang để xác định nồng độ kháng nguyên hay kháng thể cần phát hiện.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng kít ELISA của phương pháp ELISA - Sandwich. Các khay đĩa microELISA được cung cấp trong các bộ kít đã được phủ một loại kháng thể đặc hiệu với các cytokine tương ứng (leptin, IL-1β). Cho các mẫu chuẩn hoặc mẫu thử vào các giếng của khay đĩa microELISA thích hợp, chúng sẽ kết hợp với kháng thể đặc hiệu. Sau đó, cho thêm một kháng thể liên hợp với enzyme đặc hiệu đối với cytokine vào mỗi giếng của khay đĩa microELISA và ủ theo qui trình hướng dẫn.

Rửa sạch các thành phần tự do. Thêm dung dịch cơ chất (tetramethyl benzidine) vào mỗi giếng, chỉ những giếng chứa cytokine và kháng kháng thể của nó liên hợp với enzyme mới xuất hiện mầu xanh, sau khi thêm dung dịch dừng phản ứng (stop solution) những giếng này chuyển sang mầu vàng. Đo mật độ quang (OD) ở bước sóng 450 nm. Giá trị OD tỉ lệ thuận với nồng độ của cytokine. Tính nồng độ cytokine trong các mẫu bằng cách so sánh OD của các mẫu với đường cong chuẩn dựa trên phương trình đường chuẩn được lập.



Hình 2.4. Nguyên lý xét nghiệm định lượng cytokine

bằng phương pháp ELISA Sandwich.

*\* Nguồn: theo hướng dẫn của hãng sản xuất Sigma Elrich (2015) [*[*132*](#_ENREF_132)*].*

**Nơi tiến hành:** Labo Sinh học phân tử, Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y.

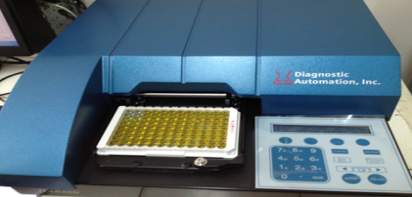
**Lấy mẫu**

Tiêu chuẩn lấy mẫu: Chỉ lấy các mẫu máu của bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu và không có triệu chứng nghi ngờ hội chứng cushing, không có tiền sử dùng corticoid trong vòng một tháng, không uống diacerein trong một tháng, không tiêm acid hyaluronic trong ba tháng.

Thời gian lấy mẫu: buổi sáng sau khi đã nhịn đói qua đêm ít nhất 8 giờ.

Qui trình thu mẫu: Lấy mỗi mẫu bệnh nhân 3mL máu tĩnh mạch vào các ống nghiệm có chứa thuốc chống đông EDTA. Để ở nhiệt độ phòng trong 10 - 20 phút, sau đó ly tâm trong 20 phút với tốc độ quay 2000 - 3000 vòng/phút. Hút phần huyết tương nổi bên trên của một bệnh nhân vào bốn ống nghiệm eppendorf có dán cùng mã vạch, được chuyển ngay đến tủ âm sâu 800C, lưu trữ cho tới khi làm xét nghiệm mới rã đông một lần duy nhất.

**Máy phân tích** là máy ELISA Diagnostic Automation, Inc DAR800 của Mỹ.



Hình 2.5. Máy Diagnostic Automation Inc DAR800

**Tiến hành xét nghiệm định lượng leptin huyết tương**

***Thuốc thử***Human leptin ELISA, hãng Sigma, Mỹ, sử dụng kháng thể người đơn dòng. Thành phần bộ kít bao gồm:

|  |  |
| --- | --- |
| Vật liệu | Số lượng |
| Đĩa microELISA phủ kháng thể leptin người (mục A) | 2 |
| Dung dịch đệm rửa 20X (mục B) | 1 |
| Dung dịch đệm pha loãng mẫu A 1X (mục D1) | 1 |
| Dung dịch đệm pha loãng mẫu B 5X (mục E1) | 1 |
| Dung dịch kháng thể leptin người gắn Biotin (mục F) | 2 |
| HRP-Streptavidin (mục G) | 1 |
| Dung dịch cơ chất TMB đo mầu (Chất HRP, mục H) | 1 |
| Dung dịch dừng phản ứng (mục I) | 1 |

Hình 2.6. Bộ kit Human leptin ELISA của hãng Sigma

***Các bước tiến hành:***

***Bước 1. Chuẩn bị mẫu thử, mẫu chuẩn, hóa chất***

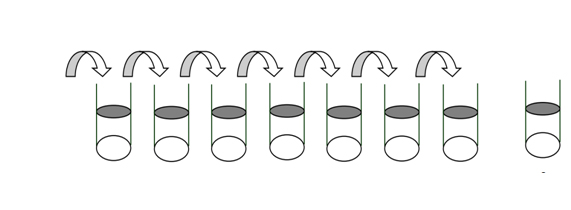
***Chuẩn bị mẫu thử:*** Đưa các mẫu huyết tương đã lưu trong tủ âm sâu 800C ra rã đông ở nhiệt độ phòng (18 - 250C). Khi các mẫu đã rã đông, trộn đều bằng pipep hoặc votex. Mẫu bệnh phẩm được pha loãng theo tỉ lệ 1/20 bằng cách lấy 10 µL mẫu bệnh phẩm pha với 190 µL dung dịch đệm pha loãng mẫu A.

***Chuẩn bị mẫu chuẩn:*** Pha loãng các mẫu chuẩn từ nồng độ chuẩn 220 ng/mL pha loãng thành các nồng độ tương ứng (Hình 2.7).

+ Chuẩn bị 8 ống eppendof vô khuẩn 1,5 mL.

+ Ống 1: Cho 2µL chuẩn leptin vào 1098 µL dung dịch đệm pha loãng mẫu B 5X sau đó trộn đều được dung dịch chuẩn có nồng độ 400 ng/mL.

+ Các ống 2, 3, 4, 5, 6, 7 mỗi ống cho vào 200 µL dung dịch pha mẫu. Sau đó tiến hành pha loãng bằng cách: hút 200 µL dung dịch từ ống 1 sang ống 2 trộn đều, lại hút 200 µL dung dịch từ ống 2 sang ống 3, cứ làm như vậy cho đến ống 7, được ống 8 là dung dịch pha loãng mẫu. Các nồng độ trong các ống chuẩn theo thứ tự từ ống 1 đến 8 như sau: 400 pg/mL, 160 pg/mL, 64 pg/mL, 25,6 pg/mL, 10,24 pg/mL, 4,1 pg/mL, 1,64 pg/mL và 0 pg/mL.



0

pg/μL

400

pg/μL

160

pg/μL

64

pg/μL

25,6

pg/μL

10,24

pg/μL

4,1

pg/μL

1,64

pg/μL

200μL

200μL

200μL

200μL

200μL

200μL

200μL

2μL chuẩn

+ 1098μL

Hình 2.7. Pha các nồng độ chuẩn leptin

***Chuẩn bị hóa chất***

- Dung dịch rửa 1X: Dung dịch đệm rửa được pha loãng từ dung dịch gốc 20X theo tỉ lệ 1/20 với nước cất bằng cách pha 20mL dung dịch rửa 20X với 380 mL nước cất, ta được 400 mL dung dịch rửa 1X.

- Chuẩn bị dung dịch kháng thể leptin người gắn Biotin trước khi sử dụng: cho 100 µL dung dịch pha loãng B 1X vào ống dung dịch kháng thể leptin người gắn Biotin (mục F), trộn đều nhẹ nhàng, pha loãng 80 lần với dung dịch pha loãng B 1X.

- Chuẩn bị dung dịch hợp avidin-HRP trước khi sử dụng: Pha loãng 160 lần bằng cách cho 100 µL dung dịch HRP streptavidin (mục G) với 16 mL dung dịch pha loãng B 1X.

***Bước 2. Đưa các mẫu thử vào giếng của đĩa 96 giếng theo sơ đồ mẫu***

- Đưa 100 µL dung dịch các nồng độ chuẩn vào các giếng chuẩn.

- Cho 100 µL dung dịch mẫu đã pha loãng vào giếng. Trộn đều nhẹ nhàng.

- Trong khay đĩa microELISA, để lại hai giếng trống làm mẫu chứng trắng (blank control).

Đóng tấm màng che khay đĩa và ủ ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ, lắc nhẹ 300 vòng/phút.

***Bước 3.*** Cẩn thận bóc tấm màng che khay đĩa, hút dịch trong các giếng ra và bơm 400 µL dung dịch rửa 1X vào mỗi giếng. Lặp lại qui trình rửa 4 lần.

***Bước 4.*** Cho thêm 100µL dung dịch kháng thể leptin người gắn Biotin đã chuẩn bị vào mỗi giếng. Đậy nắp và ủ trong vòng một giờ ở nhiệt độ phòng và lắc nhẹ 300 vòng/phút.

***Bước 5.*** Cẩn thận bóc tấm màng che khay đĩa, hút dịch trong các giếng ra và bơm 400 µL dung dịch rửa 1X vào mỗi giếng. Lặp lại qui trình rửa 4 lần.

***Bước 6.*** Cho thêm 100µL dung dịch Streptavidin vào mỗi giếng. Đậy nắp, ủ 45 phút ở nhiệt độ phòng và lắc nhẹ 300 vòng/phút.

***Bước 7.*** Cẩn thận bóc tấm màng che khay đĩa, hút dịch trong các giếng ra và bơm 400 µL dung dịch rửa 1X vào mỗi giếng. Lặp lại qui trình rửa 4 lần.

***Bước 8.*** Cho thêm 100µL cơ chất TMB vào mỗi giếng. Đậy nắp, ủ 30 phút ở nhiệt độ phòng, trong phòng tối và lắc nhẹ 300 vòng/phút.

***Bước 9.*** Cho thêm 50µL dung dịch dừng phản ứng vào mỗi giếng. Đo mật độ quang (optical density - OD) ở bước sóng 450 nm.

Dựa trên nồng độ của các mẫu chuẩn, lập phương trình hồi qui tuyến tính giữa mật độ quang (Y) và nồng độ cytokine (X, pg/mL). Phương trình hồi qui tuyến tính có dạng: Log(Y) = C\*Log(X)2 + B\*Log(X) + A



**Độ hấp thụ**

0, 1

0,01

**Nồng độ**

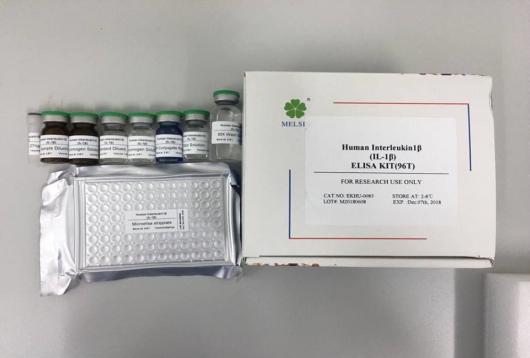
**Đường cong chuẩn**

Hình 2.8. Đường chuẩn định lượng leptin.

**Tiến hành xét nghiệm định lượng IL-1β huyết tương**

***Thuốc thử***Human IL-1β ELISA, hãng Melsin, Trung Quốc, sử dụng kháng thể người đơn dòng. Thành phần kít thử nghiệm ELISA định lượng IL-1β huyết tương bao gồm:

|  |  |
| --- | --- |
| Vật liệu | Số lượng |
| Sách hướng dẫn sử dụng | 1 |
| Màng che khay đĩa | 2 |
| Túi niêm phong | 1 |
| Đĩa microELISA | 1 |
| Dung dịch chuẩn | 0,5 mL – 1 chai |
| Dung dịch pha loãng chuẩn | 1,5 mL – 1 chai |
| Thuốc thử gắn enzyme | 6 mL – 1 chai |
| Dung dịch pha loãng mẫu thử | 6 mL – 1 chai |
| Dung dịch chất mầu A | 6 mL – 1 chai |
| Dung dịch chất mầu B | 6 mL – 1 chai |
| Dung dịch dừng phản ứng | 6 mL – 1 chai |
| Dung dịch rửa | 20 mL (30X) – 1 chai |



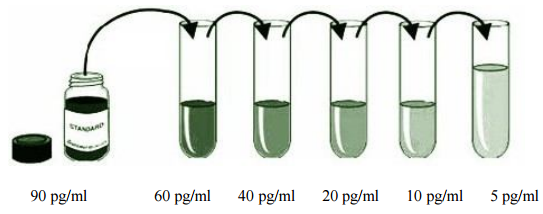
Hình 2.9. Bộ kit Human IL-1β ELISA của hãng Melsin.

***Các bước tiến hành phản ứng***

***Bước 1. Chuẩn bị mẫu thử***

- Đưa các mẫu huyết tương đã lưu trong tủ âm sâu 800C ra rã đông ở nhiệt độ phòng (20 - 250C). Khi các mẫu đã rã đông, trộn đều bằng pipep hoặc votex.

- Pha loãng các mẫu chuẩn: Từ nồng độ chuẩn 90 pg/mL pha loãng thành các nồng độ tương ứng là 60 pg/mL, 40 pg/mL, 20 pg/mL, 10 pg/mL and 5 pg/mL.



5 pg/μL

10 pg/μL

20 pg/μL

40 pg/μL

60 pg/μL

90 pg/μL

Hình 2.10. Pha các nồng độ chuẩn IL-1β

***Bước 2. Đưa các mẫu thử vào giếng của phiến 96 giếng theo sơ đồ mẫu***

- Đưa 50 µL dung dịch các nồng độ chuẩn vào các giếng chuẩn.

- Cho 40 µL dung dịch đệm pha loãng mẫu và 10 µL dung dịch mẫu thử vào trong các giếng chứa mẫu thử (hệ số pha loãng là 5). Trộn đều nhẹ nhàng.

- Trong khay đĩa microELISA, để lại hai giếng trống làm mẫu chứng trắng (blank control).

***Bước 3.*** Ủ: đóng tấm màng che khay đĩa rồi ủ 30 phút ở 37oC.

***Bước 4.*** Pha dung dịch rửa: pha loãng dung dịch đệm rửa đậm đặc với nước cất 30 lần, 20 mL dung dịch rửa 30X với 580 mL nước cất ta được 600 mL dung dịch rửa 1X.

***Bước 5.*** Rửa: cẩn thận bóc tấm màng che khay đĩa, hút ra và bơm 400 µL dung dịch rửa 1X vào mỗi giếng. Hút bỏ dung dịch rửa sau 30 giây. Lặp lại qui trình rửa 5 lần.

***Bước 6.*** Cho thêm 50 µL dung dịch thuốc thử liên kết với HRP vào từng giếng, trừ giếng chứa mẫu chứng trắng.

***Bước 7.*** Ủ như bước 3.

***Bước 8.*** Rửa như bước 5.

***Bước 9.*** Nhuộm mầucho thêm 50 µL dung dịch chất mầu A và 50 µL dung dich chất mầu B vào từng giếng, trộn đều và lắc nhẹ; ủ ở 37oC trong 15 phút. Cần tránh ánh sáng trong quá trình nhuộm mầu.

***Bước 10.*** Kết thúc phản ứng: cho thêm 50 µL dung dịch dừng phản ứng (stop solution) vào mỗi giếng để kết thúc phản ứng. Mầu sắc trong các giếng sẽ chuyển từ mầu xanh sang mầu vàng.

***Bước 11.*** Đo mật độ quang ở bước sóng 450 nm trong vòng 15 phút kể từ khi cho thêm dung dịch dừng phản ứng.

Dựa trên nồng độ của các mẫu chuẩn, lập phương trình hồi qui tuyến tính giữa mật độ quang (Y) và nồng độ cytokine (X, pg/mL). Phương trình hồi qui tuyến tính có dạng: Log(Y) = C\*Log(X)2 + B\*Log(X) + A

2.2.4. Các chỉ tiêu nghiên cứu và tiêu chuẩn sử dụng

2.2.4.1. Chỉ tiêu lâm sàng

- Tuổi

+ Bốn phân nhóm là < 50 tuổi, 50 - 59 tuổi, 60 - 69 tuổi và ≥ 70 tuổi.

+ Hai phân nhóm là nhóm < 60 tuổi và nhóm già ≥ 60 tuổi.

- Giới: nam, nữ

- Chiều cao: cm

- Cân nặng: kg

- Vòng eo: cm

+ Bình thường: vòng eo nam < 90 cm; vòng eo nữ ≥ 80 cm

+ Tăng: vòng eo nam ≥ 90 cm; vòng eo nữ ≥ 80 cm

- Vòng mông: cm

- Chỉ số khối cơ thể (BMI)

Cân nặng (kg)

BMI =

Chiều cao2 (m)

Phân loại béo phì theo Tổ chức Y tế Thế giới áp dụng cho người châu Á trưởng thành [[133](#_ENREF_133)].

BMI < 18,5 kg/m2 Gầy

BMI = 18,5 - 22,9 kg/m2 Bình thường

BMI = 23 - 24,9 kg/m2 Thừa cân

BMI ≥ 25 kg/m2 Béo phì

- Tăng huyết áp theo tiêu chuẩn của IDF là có tối thiểu một loại huyết áp tâm thu hoặc tâm trương tăng như sau [[4](#_ENREF_4)]:

+ HATT: Bình thường < 130 mmHg. Tăng ≥ 130 mmHg hoặc đang điều trị

+ HATTr: Bình thường < 85 mmHg. Tăng ≥ 85 mmHg hoặc đang điều trị

- Thời gian mắc bệnh

+ Chia thành 4 nhóm: < 12 tháng, từ 12 đến 59 tháng, từ 60 đến 119 tháng, ≥ 120 tháng.

+ Chia hai nhóm: thời gian mắc bệnh ngắn < 60 tháng và dài ≥ 60 tháng.

+ Bệnh nhân THK gối hai bên, thời gian mắc bệnh lấy theo bên có thời gian mắc bệnh dài hơn.

- Khớp gối bị thoái hóa + Bên trái, bên phải

+ Một bên, hai bên

- Các triệu chứng

+ Sưng: có/không

+ Tràn dịch: có/không

+ Nóng: có/không

+ Đỏ: có/không

+ Đau: kiểu cơ học/kiểu viêm

+ Cứng khớp buổi sáng: số phút, 0 phút là không cứng khớp buổi sáng

+ Lạo xạo khi cử động: có/không

+ Hạn chế vận động gấp: có/không

+ Hạn chế vận động duỗi: có/không

+ Biến dạng khớp vẹo ngoài: có/không

+ Biến dạng khớp vẹo trong: có/không

+ Teo cơ quanh khớp: có/không

- Điểm VAS chia 3 mức độ đau

+ Đau nhẹ: từ 1 đến 4

+ Đau vừa: từ 5 đến 6

+ Đau nặng: từ 7 đến 10

+ Bệnh nhân THK gối hai bên, VAS lấy theo bên điểm cao hơn.

- Điểm WOMAC chung = WOMAC đau + cứng khớp vận động. Giá trị từ 0 đến 96 điểm. Điểm WOMAC càng cao chứng tỏ mức độ tổn thương khớp gối càng nặng. Bệnh nhân THK gối hai bên, WOMAC lấy theo bên điểm cao hơn.

- Giai đoạn THK được xác định dựa trên chẩn đoán giai đoạn XQ của Kellgren và Lawrence [[134](#_ENREF_134)].

+ Giai đoạn 1: có gai xương nhỏ, không hẹp khe khớp.

+ Giai đoạn 2: có gai xương rõ và nghi ngờ có hẹp khe khớp.

+ Giai đoạn 3: có nhiều gai xương kích thước vừa, có hẹp khe khớp, có xơ xương dưới sụn và nghi ngờ có biến dạng bề mặt diện khớp.

+ Giai đoạn 4: có gai xương lớn, hẹp nhiều khe khớp, có xơ xương dưới sụn rõ và có biến dạng bề mặt diện khớp rõ.

Bệnh nhân THK gối hai bên thì lấy giai đoạn XQ theo bên cao hơn.

- Giai đoạn THK sớm, muộn (hay còn gọi là giai đoạn nặng, nhẹ):

+ Giai đoạn sớm (hay giai đoạn nhẹ) là giai đoạn 1, 2.

+ Giai đoạn muộn (hay giai đoạn nặng) là giai đoạn 3, 4.



*A giai đoạn 1; B giai đoạn 2; C giai đoạn 3; D giai đoạn 4*

Hình 2.11. Bốn giai đoạn thoái hóa khớp gối theo Kellgren và Lawrence.

*\* Nguồn:* *Khanna V. (2016) [*[*135*](#_ENREF_135)*]*

2.2.4.2. Chỉ tiêu nghiên cứu cận lâm sàng

- Glucose máu lúc đói

+ Bình thường < 5,6 mmol/L

+ Tăng ≥ 5,6 mmol/L, *hoặc* *đã được điều trị ĐTĐ týp 2.*

- HDL-C + Bình thường: nam ≥ 1,03 mmol/L; nữ ≥ 1,29 mmol/L

+ Giảm: nam < 1,03 mmol/L; nữ < 1,29 mmol/L

*hoặc đã được điều trị các rối loạn chuyển hóa lipid bằng thuốc.*

- Triglyceride + Bình thường < 1,7 mmol/L

+ Tăng ≥ 1,7 mmol/L

*hoặc đã được điều trị các rối loạn chuyển hóa lipid bằng thuốc.*

- HbA1c + Bình thường HbA1c < 6,5%

+ Tăng HbA1c ≥ 6,5%

- Insulin: µU/mL

- CRP + Bình thường CRP < 5 mg/dL

+ Tăng CRP ≥ 5 mg/dL

- HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) là chỉ số kháng insulin tính theo phương pháp đánh giá ổn định nội môi, được Matthews D.R. đề xuất, được Tổ chức Y tế Thế giới chấp nhận [[136](#_ENREF_136)].

|  |  |
| --- | --- |
| HOMA IR = | Io(μU/mL) × Go (mmol/L) |
| 22,5 |

I0: nồng độ insulin lúc đói tính bằng μU/mL.

G0: nồng độ glucose lúc đói tính bằng mmol/L.

+ HOMA IR < 2,6 là bình thường.

+ HOMA IR ≥ 2,6 là kháng insulin [[137](#_ENREF_137)].

- Leptin và IL-1β huyết tương

Vì leptin và IL-1β huyết tương chưa có hằng số sinh lý ở người bình thường nên trong nghiên cứu này chúng tôi đã tiến hành định lượng nồng độ leptin và IL-1β huyết tương của 78 người tình nguyện khỏe mạnh không mắc cả thoái hóa khớp và hội chứng chuyển hóa. Chúng tôi xác định giá trị điểm cắt theo ngưỡng 95 bách phân vị (percentile) của nhóm chứng, tức là:

+ Bình thường là các giá trị thấp hơn 95 bách phân vị của nhóm chứng

+ Tăng khi ≥ 95 bách phân vị của nhóm chứng

- Tỉ số IL-1β/leptinđược tính toán dựa trên kết quả của phép toán

Tỉ số IL-1β/leptin

2.2.5. Đạo đức nghiên cứu

- Các đối tượng nghiên cứu được giải thích đầy đủ và tự nguyện tham gia vào nghiên cứu.

- Thông tin về các đối tượng tham gia nghiên cứu được giữ bí mật.

- Các xét nghiệm leptin và IL-1β: sử dụng luôn các ống máu làm các xét nghiệm sinh hóa thường qui, tách lấy huyết tương để lưu trữ mà không cần lấy thêm máu của bệnh nhân.

- Việc nghiên cứu không ảnh hưởng đến quá trình điều trị bệnh cũng như tăng gánh nặng về tài chính cho bệnh nhân. Ngược lại kết quả nghiên cứu giúp người nghiên cứu có hiểu biết tốt hơn về bệnh, mang lại lợi ích điều trị toàn diện cho các bệnh nhân.

2.3. PHÂN TÍCH VÀ XỬ LÝ SỐ LIỆU

- Các số liệu được xử lý trên máy vi tính bằng phương pháp thống kê y học theo chương trình SPSS 20.0.

- Các biến định tính được mô tả bằng tỉ lệ phần trăm (%). So sánh hai tỉ lệ, dùng kiểm định khi bình phương (χ2). So sánh nhiều (≥ 3) tỉ lệ trên cùng một mẫu có bằng nhau không, dùng kiểm định khi bình phương, nếu p ≥ 0,05 thì các tỉ lệ là tương đương. Đánh giá nguy cơ các yếu tố liên quan bằng tỉ suất chênh (Odds ratio - OR), kiểm định bằng khi bình phương.

- Các biến định lượng, dùng kiểm định Kolmogorov Smirnov để xác định tính phân phối chuẩn. Nếu biến tuân theo qui luật chuẩn, kết quả sẽ được trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn ( ± SD). So sánh hai trung bình của hai mẫu độc lập, dùng kiểm định Independent - Samples T Test. So sánh nhiều trung bình, dùng phân tích phương sai ANOVA. Nếu biến không tuân theo qui luật chuẩn, kết quả sẽ được trình bày dưới dạng trung vị, Q1 - Q3 (khoảng tứ phân vị từ 25% đến 75%). So sánh hai trung vị dùng kiểm định Mann Whitney U. So sánh nhiều trung vị dùng kiểm định Kruskal-Wallis Test.

- Hệ số tương quan “r” đánh giá hệ số tương quan giữa các biến liên tục. Nếu biến phân theo qui luật phân bố chuẩn sẽ kiểm định mối tương quan Pearson, nếu biến không tuân theo qui luật phân bố chuẩn thì kiểm định phi tham số Spearman. Mức độ tương quan được tính như sau:

|  |  |
| --- | --- |
| r | Mức độ tương quan |
| |r| > 0,7 | Tương quan rất chặt chẽ |
| |r| 0,5 – 0,7 | Tương quan khá chặt chẽ |
| |r| 0,3 – 0,5 | Tương quan vừa (trung bình) |
| |r| < 0,3 | Tương quan lỏng lẻo |
| r > 0 | Tương quan thuận |
| r < 0 | Tương quan nghịch |

- Đánh giá năng lực chẩn đoán hay độ chính xác của một xét nghiệm dựa vào đường cong ROC (Receiver Operating Characteristic). Trong đường cong ROC trục tung biểu thị tỉ lệ dương thật (độ nhạy) và trục hoành biểu thị tỉ lệ dương tính giả (100 – độ đặc hiệu). Mỗi vị trí trên đường cong ROC biểu thị một cặp giá trị của độ nhạy và độ đặc hiệu tương ứng với một ngưỡng nhất định. Một xét nghiệm có năng lực chẩn đoán tốt khi đường cong ROC nằm ở góc trái trên của đồ thị (độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 100%). Đường cong ROC càng gần góc trái trên thì năng lực chẩn đoán hoặc độ chính xác của xét nghiệm càng cao.

- Viết phương trình hồi qui đa biến của các biến phụ thuộc.

- Khoảng tin cậy 95% được áp dụng cho toàn bộ các test. Nhận định sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi giá trị p < 0,05.

Khống chế sai số

- Mẫu được chọn ngẫu nhiên, áp dụng công thức tính cỡ mẫu đủ lớn để hạn chế sai số ngẫu nhiên.

- Áp dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán rõ ràng cho các đối tượng nghiên cứu.

- Cách khai thác thông tin, ghi chép thống nhất.

- Kỹ thuật cân đo chính xác, dụng cụ, máy móc đã được chuẩn hóa.

- Xét nghiệm được tiến hành tại các phòng xét nghiệm hiện đại cùng đội ngũ nhân viên có trình độ và kinh nghiệm của Bệnh viện Bạch Mai và Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y.

2.4. SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU

**Chẩn đoán xác định thoái hóa khớp gối**

**NHÓM BỆNH\***

(n = 164)

**NHÓM CHỨNG**

người khỏe mạnh

(n = 78)

**NHÓM BỆNH**

(n = 582)

**Mục tiêu 1**

- Tỉ lệ HCCH và từng thành phần cùng mối liên quan với các giai đoạn THK gối.

**Mục tiêu 2**

- Liên quan giữa leptin, IL-1β huyết tương với một số chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng.

**KIẾN NGHỊ**

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 582 bệnh nhân thoái hóa khớp gối (905 khớp gối) và 78 người khỏe mạnh, chúng tôi thu được các kết quả sau:

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA CÁC NHÓM NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Tuổi, giới, BMI nhóm bệnh nhân thoái hóa khớp

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Tiêu chí (n = 582) | | n (%) |
| Giới | Nữ | 504 (86,6) |
|  | Nam | 78 (13,4) |
| Tuổi (năm) | < 50 | 106 (18,2) |
|  | 50 - 59 | 271 (46,6) |
|  | 60 - 69 | 166 (28,5) |
|  | ≥ 70 | 39 (6,7) |
|  | ± SD | 56,7 ± 8,2 |
|  | Min - max | 37 - 81 |
|  | Trung vị | 56 |
| BMI (kg/m2) | < 18 | 7 (1,2) |
|  | 18 - 22,9 | 217 (37,3) |
|  | 23 - 24,9 | 157 (27,0) |
|  | ≥ 25 | 201 (34,5) |
|  | ± SD | 24,0 ± 3,0 |
|  | Min - max | 16,3 - 35,7 |
|  | Trung vị | 23,9 |

Trong 582 bệnh nhân THK gối, nữ có 504 người, chiếm 86,6%; trung bình 56,7 ± 8,2 tuổi; thường gặp nhất là nhóm 50 - 59 tuổi, có 271 bệnh nhân, chiếm 46,6%; BMI trung bình 24,0 ± 3,0 kg/m2.

Bảng 3.2. Phân bố bệnh nhân theo số khớp gối bị thoái hoá

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Tiêu chí | n (%) | p |
| **Phân bố khớp thoái hóa theo bệnh nhân (n = 582)** | | |
| Chỉ 1 khớp gối phải | 123 (21,1) | < 0,001 |
| Chỉ 1 khớp gối trái | 136 (23,4) |
| Cả 2 khớp gối | 323 (55,5) |
| **Phân bố khớp theo bên phải, trái (n = 905)** | | |
| Số gối phải | 446 (49,3) | > 0,05 |
| Số gối trái | 459 (50,7) |

Tỉ lệ mắc THK gối cả 2 bên cao hơn tỉ lệ mắc THK gối chỉ một bên (phải hoặc trái). Có 323 bệnh nhân (chiếm 55,5%) mắc thoái hóa khớp gối cả 2 bên. Tỉ lệ THK gối bên trái tương đương bên phải.

Bảng 3.3. Phân bố bệnh nhân theo thời gian phát hiện thoái hóa khớp

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Thời gian mắc bệnh (tháng) | Nhóm bệnh  (n = 582 bệnh nhân) | Gối phải  (n = 446 gối) | Gối trái  (n = 459 gối) |
|  | n (%) | n (%) | n (%) |
| < 12 | 222 (38,1) | 142 (31,8) | 159 (34,6) |
| 12 - 59 | 254 (43,6) | 201 (45,1) | 206 (44,9) |
| 60 - 119 | 48 (8,2) | 46 (10,3) | 42 (9,2) |
| ≥ 120 | 58 (10,0) | 57 (12,8) | 52 (11,3) |
| Min - max | 1 - 240 | 1 - 240 | 1 - 180 |
| ± SD | 31,7 ± 41,6 | 35,5 ± 44,0 | 30,4 ± 36,8 |
| Trung vị  (Q1 - Q3) | 12 (4,8 - 36,0) | 24 (6 - 48) | 24 (6 - 48) |
|  | | pphải - trái > 0,05 | |

Trung vị thời gian mắc bệnh của gối bên phải và bên trái khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.4. Các triệu chứng cơ năng, thực thể thoái hóa khớp gối

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tiêu chí | Gối phải  (n = 446) | Gối trái  (n = 459) | Tổng số khớp  (n = 905) |
| n (%) | n (%) | n (%) |
| Sưng | 93 (20,9) | 96 (20,9) | 189 (20,9) |
| Tràn dịch | 82 (18,4) | 81 (17,6) | 163 (18,0) |
| Nóng | 53 (11,9) | 60 (13,1) | 113 (12,5) |
| Đỏ | 1 (0,2) | 1 (0,2) | 2 (0,2) |
| Đau | 446 (100) | 459 (100) | 905 (100) |
| Kiểu cơ học | 396 (88,8) | 411 (89,5) | 807 (89,2) |
| Kiểu viêm | 50 (11,2) | 48 (10,5) | 98 (10,8) |
| Cứng khớp buổi sáng 1 - 30 phút | 372 (83,4) | 382 (83,2) | 754 (83,3) |
| Không cứng khớp buổi sáng | 74 (16,6) | 77 (16,8) | 151 (16,7) |
| Lạo xạo khi cử động | 422 (94,6) | 430 (93,7) | 852 (94,1) |
| Hạn chế vận động gấp | 34 (7,6) | 30 (6,5) | 64 (7,1) |
| Hạn chế vận động duỗi | 43 (9,6) | 37 (6,6) | 80 (8,8) |
| Biến dạng khớp vẹo ngoài | 78 (17,5) | 81 (17,6) | 159 (17,6) |
| Biến dạng khớp vẹo trong | 13 (2,9) | 8 (1,4) | 21 (2,3) |
| Teo cơ quanh khớp | 22 (4,9) | 24 (5,2) | 46 (5,1) |

100% các bệnh nhân đều có đau khớp. 16,6% không cứng khớp và 83,4% cứng khớp ngắn dưới 30 phút, không có bệnh nhân cứng khớp trên 30 phút. Đau cơ học nhiều hơn đau kiểu viêm. Các triệu chứng tràn dịch, nóng, đỏ, teo cơ cạnh khớp đều có tỉ lệ thấp dưới 20%. Hạn chế vận động kiều duỗi nhiều hơn kiểu gấp. Khớp gối vẹo ngoài hay gặp hơn vẹo trong.

Bảng 3.5. Điểm VAS, điểm WOMAC theo từng bên khớp gối

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Tiêu chí  (n = 905) | | Gối phải  (n = 446) | Gối trái  (n = 459) | p |
| VAS  (0 - 10) | Nhẹ (1 - 4) n (%) | 207 (46,4) | 209 (45,5) | > 0,05 |
| Vừa (5 - 7) n (%) | 218 (48,9) | 233 (50,8) |
| Nặng (8 - 10) n (%) | 21 (4,7) | 17 (3,7) |
| ± SD | 4,7 ± 1,6 | 4,6 ± 1,5 | > 0,05 |
| VAS chung 2 gối ± SD | | 5,2 ± 1,5 | | |
| WOMAC | Đau | | | |
| ± SD | 5,1 ± 3,0 | 4,9 ± 2,8 | > 0,05 |
| Min - max | 1 - 15 | 0 - 13 |  |
| Cứng khớp | | | |
| ± SD | 1,7 ± 1,4 | 1,6 ± 1,3 | > 0,05 |
| Min - max | 0 - 5 | 0 - 6 |  |
| Chức năng | | | |
| ± SD | 14,5 ± 10,3 | 14,2 ± 9,7 | > 0,05 |
| Min - max | 0 - 51 | 0 - 45 |  |
| Tổng điểm (WOMAC đau + cứng khớp + chức năng) | | | |
| ± SD | 21,3 ± 14,0 | 20,6 ± 13,2 | > 0,05 |
| Min - max | 1 - 68 | 1 - 62 |  |
| WOMAC chung 2 gối ± SD | | 22,6 ± 13,9 | | |

Khác biệt không có ý nghĩa thống kê về các chỉ số VAS trung bình, khoảng VAS, WOMAC đau, WOMAC cứng khớp, WOMAC chức năng, tổng điểm WOMAC giữa khớp gối phải và trái.

Bảng 3.6. Đặc điểm phân bố tuổi, chỉ số nhân trắc, xét nghiệm theo giới

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Tiêu chí | **Chung**  (n = 582) | **Nữ**  (n = 504) | **Nam**  (n = 78) | p nữ-nam |
| ± SD | ± SD | ± SD |
| Tuổi (năm) | 56,7 ± 8,2 | 56,8 ± 8,2 | 56,5 ± 8,6 | > 0,05 |
| Vòng eo (cm) | 85,0 ± 8,4 | 85,1 ± 8,2  So với 80  **p < 0,001** | 84,2 ± 9,4  So với 90  **p < 0,001** | > 0,05 |
| Vòng eo/vòng mông | 0,93 ± 0,07 | 0,94 ± 0,07  So với 0,85  **p < 0,001** | 0,92 ± 0,07  So với 0,9  **p < 0,01** | > 0,05 |
| BMI (kg/m2) | 24,0 ± 3,0 | 24,1 ± 3,0 | 23,5 ± 3,3 | > 0,05 |
| HATT (mmHg) | 136,9 ± 21,9 | 137,0 ± 22,1 | 135,9 ± 20,9 | > 0,05 |
| HATTr (mmHg) | 85,7 ± 12,2 | 85,6 ± 11,9 | 87,0 ± 13,3 | > 0,05 |
| Glucose (mmol/L) | 5,6 ± 1,0 | 5,6 ± 1,0 | 5,7 ± 1,1 | > 0,05 |
| HbA1c (%) | 5,8 ± 0,7 | 5,8 ± 0,7 | 5,8 ± 0,7 | > 0,05 |
| Insulin (µU/mL) | 9,4 ± 5,9 | 9,6 ± 5,9 | 8,2 ± 5,4 | **< 0,05** |
| HOMA-IR | 2,4 ± 1,9 | 2,50 ± 1,9 | 2,1 ± 1,5 | **< 0,05** |
| Triglyceride (mmol/L) | 2,1 ± 1,4 | 2,0 ± 1,4 | 2,4 ± 1,6 | **< 0,05** |
| HDL-C (mmol/L) | 1,3 ± 0,4 | 1,4 ± 0,4 | 1,2 ± 0,3 | **< 0,001** |
| CRP (mg/L) | 2,9 ± 5,3 | 2,8 ± 5,4 | 3,1 ± 4,8 | > 0,05 |

Nhóm nam có chiều cao, cân nặng, triglyceride cao hơn; insulin, HOMA-IR, HDL-C thấp hơn nhóm nữ có ý nghĩa thống kê. Tuổi, BMI, vòng eo, vòng eo/vòng mông, HATT, HATTr, HbA1c, CRP ở hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Có mối tương quan rất chặt giữa vòng eo và BMI ở cả hai giới. Vòng eo trung bình nhóm nam thấp hơn ngưỡng 90 cm, nhóm nữ cao hơn ngưỡng 80 cm.

Bảng 3.7. Phân bố giai đoạn x quang của các bệnh nhân thoái hóa khớp

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Giai đoạn XQ | Bệnh nhân  (n = 582)  n (%) | Gối phải  (n = 446)  n (%) | Gối trái  (n = 459)  n (%) | Tổng số gối  (n = 905)  n (%) |
| Giai đoạn 1 | 167 (28,7) | 126 (28,2) | 130 (28,3) | 256 (28,3) |
| Giai đoạn 2 | 267 (45,9) | 207 (46,4) | 220 (48,0) | 427 (47,2) |
| Giai đoạn 3 | 137 (23,5) | 106 (23,8) | 102 (22,2) | 208 (23,0) |
| Giai đoạn 4 | 11 (1,9) | 7 (1,6) | 7 (1,5) | 14 (1,5) |
|  | | p phải-trái > 0,05 | |  |

Số khớp gối thoái hóa giai đoạn sớm (giai đoạn 1 hoặc 2) chiếm 75,5%. Phân bố giai đoạn THK là tương tự giữa bên trái và bên phải.

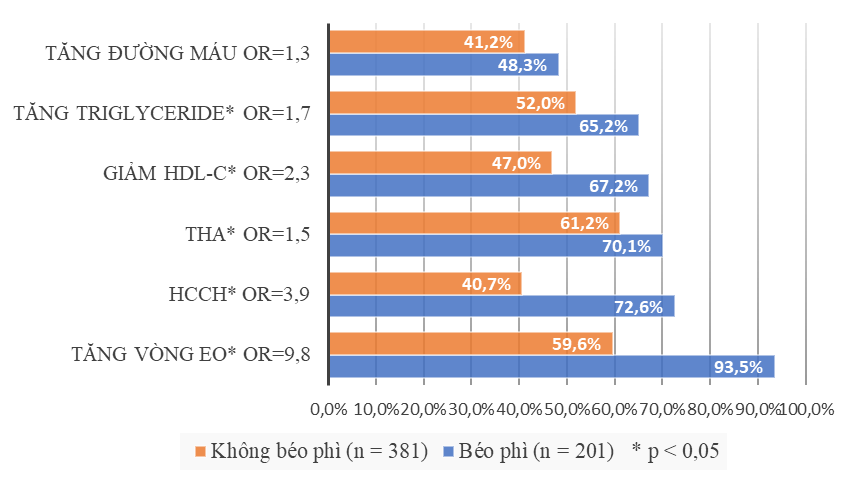
3.2. TỈ LỆ HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI CÁC GIAI ĐOẠN THOÁI HÓA KHỚP GỐI NGUYÊN PHÁT

3.2.1. Tỉ lệ hội chứng chuyển hoá

Bảng 3.8. Tỉ lệ hội chứng chuyển hóa và từng thành phần theo giới

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Tiêu chí | Chung  (n = 582)  n (%) | Nữ  (n = 504)  n (%) | Nam  (n = 78)  n (%) | p nữ - nam  OR (95% CI) |
| HCCH | 301 (**51,7**) | 279 (55,4) | 22 (28,2) | **< 0,001**  **3,2** (1,9 - 5,3) |
| Tăng vòng eo | 415 (71,3) | 392 (77,8) | 23 (29,5) | **< 0,001**  **8,4** (4,9 - 4,2) |
| Giảm HDL-C | 314 (54,0) | 283 (56,2) | 31 (39,7) | **< 0,05**  **1,9** (1,2 - 3,2) |
| Tăng huyết áp | 374 (64,3) | 321 (63,7) | 53 (67,9) | > 0,05  0,83 (0,5 - 1,4) |
| Tăng đường huyết | 254 (43,6) | 220 (43,7) | 34 (43,6) | > 0,05  1,0 (0,6 - 1,6) |
| Tăng triglyceride | 329 (56,5) | 279 (55,4) | 50 (64,1) | > 0,05  0,7 (0,4 -1,1) |
| Béo phì | 201 (34,5) | 175 (34,7) | 26 (33,3) | > 0,05  1,1 (0,6 -1,8) |

Tỉ lệ HCCH trong nhóm THK gối nguyên phát là 51,7%, ở nhóm nữ cao gấp 3,2 lần nhóm nam. Tỉ lệ tăng vòng eo, giảm HDL-C trong nhóm nữ cao hơn trong nhóm nam. Tỉ lệ tăng huyết áp, tăng đường huyết, tăng triglyceride ở nhóm nam và nữ không khác biệt.



Biểu đồ 3.1. Tỉ lệ hội chứng chuyển hóa

và từng thành phần của hội chứng chuyển hóa theo béo phì.

Tỉ lệ HCCH, tăng vòng eo, huyết áp tăng, tăng triglyceride, giảm HDL-C trong nhóm béo phì cao hơn nhóm không béo phì với tỉ suất chênh giữa hai nhóm lần lượt là 3,9; 9,8; 1,5; 1,7; 2,3. Tỉ lệ tăng đường huyết tương đương giữa hai nhóm.

Bảng 3.9. Tỉ lệ hội chứng chuyển hóa theo giới và béo phì

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tiêu chí  (n = 582) | | Mắc HCCH | p  OR (95% CI) |
| n (%) |
| Nam  (n = 78) | Béo phì (n = 26) | 16 (61,5) | **< 0,001**  **12,3** (3,8 - 39,2) |
| Không béo phì (n = 52) | 6 (11,5) |
| Nữ  (n = 504) | Béo phì (n = 175) | 130 (74,3) | **< 0,001**  **3,5** (2,3 - 5,2) |
| Không béo phì (n = 329) | 149 (45,3) |

Trong nhóm nam THK gối, tỉ lệ mắc HCCH trong nhóm béo phì là 61,5% cao hơn nhóm không béo phì là 11,5%. Nguy cơ mắc HCCH trong nhóm nam béo phì cao hơn 12,3 lần nhóm nam không béo phì.

Trong nhóm nữ THK gối, tỉ lệ mắc HCCH trong nhóm béo phì là 74,3% cao hơn nhóm không béo phì là 45,3%. Nguy cơ mắc HCCH trong nhóm nữ béo phì cao hơn 3,5 lần nhóm nữ không béo phì.

Bảng 3.10. Tỉ lệ mắc thoái hóa khớp gối hai bên

theo hội chứng chuyển hóa và béo phì

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tiêu chí  (n = 582) | | THK hai bên  n (%) | p  OR (95% CI) |
| HCCH | Mắc HCCH  (n = 301) | 186 (61,8) | **< 0,01**  **1,7** (1,2 - 2,4) |
| Không HCCH  (n = 281) | 137 (48,8) |
| Béo phì | Mắc béo phì  (n = 201) | 125 (62,2) | **< 0,05**  **1,5** (1,1 - 2,1) |
| Không béo phì  (n = 381) | 198 (52,0) |

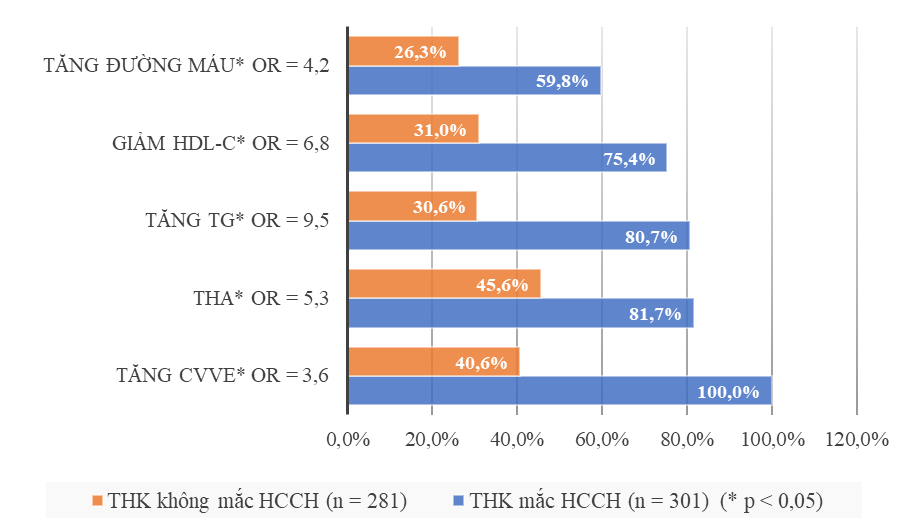
Tỉ lệ mắc THK gối hai bên trong nhóm mắc HCCH là 61,8% cao hơn nhóm không mắc HCCH là 48,8%. Nguy cơ mắc THK gối hai bên trong nhóm mắc HCCH cao hơn 1,7 lần nhóm không mắc HCCH.

Tỉ lệ mắc THK gối hai bên trong nhóm mắc béo phì là 62,2% cao hơn nhóm không mắc béo phì là 52,0%. Nguy cơ mắc THK gối hai bên trong nhóm mắc béo phì cao hơn 1,5 lần nhóm không mắc béo phì.

Bảng 3.11. So sánh một số tiêu chí giữa mắc hội chứng chuyển hóa hoặc không

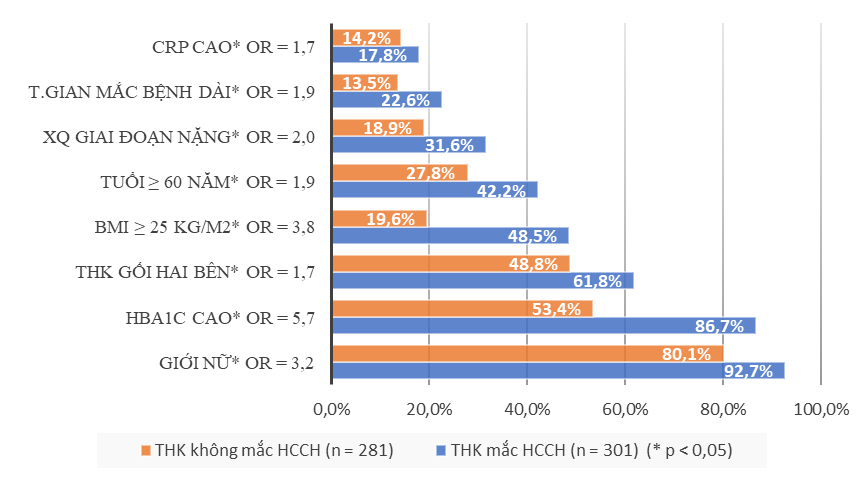
|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tiêu chí  (n = 582) | HCCH  (n = 301) | Không HCCH  (n = 281) | p |
| ± SD | ± SD |
| Tuổi (năm) | 58,3 ± 8,0 | 55,0 ± 8,1 | < 0,001 |
| Cân nặng (kg) | 60,2 ± 8,6 | 54,3 ± 7,7 | < 0,001 |
| BMI (kg/m2) | 25,2 ± 2,7 | 22,7 ± 2,7 | < 0,001 |
| Vòng eo/vòng mông | 1,0 ± 0,1 | 0,9 ± 0,1 | < 0,001 |
| HbA1c (%) | 5,9 ± 0,7 | 5,6 ± 0,7 | < 0,001 |
| Insulin (µU/mL) | 11,4 ± 6,3 | 7,3 ± 4,6 | < 0,001 |
| HOMA-IR | 3,1 ± 2,0 | 1,8 ± 1,4 | < 0,001 |
| CRP (mg/L) | 3,2 ± 4,5 | 2,6 ± 6,0 | < 0,001 |
| VAS | 4,9 ± 1,6 | 5,2 ± 1,3 | < 0,05 |
| WOMAC | 25,7 ± 14,1 | 19,3 ±13,0 | < 0,001 |

Tất cả các chỉ số về nhân trắc, tuổi, insulin, HbA1c, HOMA-IR, CRP, WOMAC trung bình trong nhóm THK gối mắc HCCH đều cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không mắc HCCH. VAS trung bình nhóm không mắc HCCH cao hơn nhóm mắc HCCH.



Biểu đồ 3.2. Tỉ lệ và tỉ suất chênh của 5 thành phần hội chứng chuyển hóa giữa hai nhóm thoái hóa khớp gối mắc hội chứng chuyển hóa hoặc không

Tỉ lệ tăng glucose máu, giảm HDL-C, tăng triglyceride, THA, tăng vòng eo ở nhóm THK gối mắc HCCH cao hơn nhóm THK gối không mắc HCCH có ý nghĩa thống kê (p < 0,05) với tỉ suất chênh OR lần lượt là 4,2; 6,8; 9,5; 5,3; 3,6.



Biểu đồ 3.3. Tỉ lệ, tỉ suất chênh của một số tiêu chí giữa hai nhóm thoái hóa khớp gối mắc hội chứng chuyển hóa và thoái hóa khớp gối không mắc

hội chứng chuyển hóa

Nhiều chỉ số không phải là các thành tố HCCH như: giới nữ, tỉ lệ tuổi cao, HbA1c cao, THK gối 2 bên, CRP cao, béo phì, XQ giai đoạn muộn, thời gian mắc bệnh dài ở nhóm mắc HCCH cao hơn nhóm không mắc HCCH (p < 0,05).

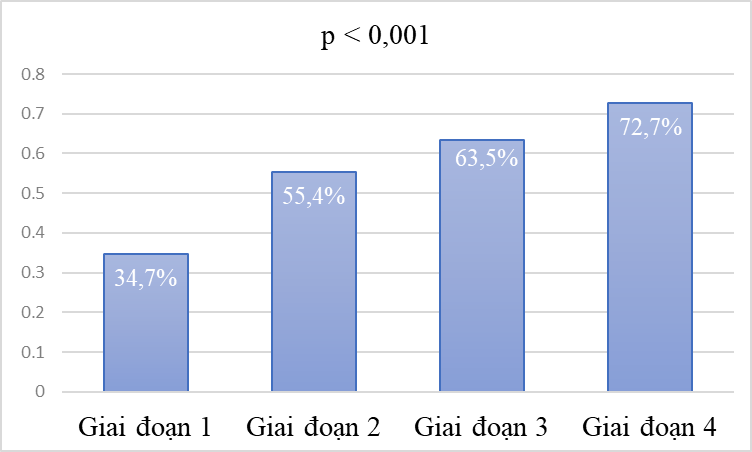
3.2.2. Mối liên quan giữa hội chứng chuyển hóa với giai đoạn thoái hóa khớp gối

Bảng 3.12. Phân bố hội chứng chuyển hóa và các thành phần

theo giai đoạn thoái hóa khớp gối

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Tiêu chí | Giai  đoạn 1  (n = 167) | Giai  đoạn 2  (n = 267) | Giai  đoạn 3  (n = 137) | Giai  đoạn 4  (n = 11) | p |
| **HCCH**  n (%) | 58  **(34,7)** | 148  **(55,4)** | 87  **(63,5)** | 8  **(72,7)** | **< 0,001** |
| **Tăng vòng eo**  n (%) | 96  (57,5) | 196  (73,4) | 114  (83,2) | 9  (81,8) | **< 0,001** |
| **Vòng eo** (cm)  ± SD | 82,9 ± 8,4 | 85,0 ± 7,7 | 87,3 ± 8,8 | 87,5 ± 10,0 | **< 0,001** |
| **Tăng huyết áp**  n (%) | 90  (53,9) | 173  (64,8) | 104  (75,9) | 7  (63,6) | **= 0,001** |
| **Tăng đường huyết** n (%) | 54  (32,3) | 124  (46,4) | 71  (51,8) | 5  (45,5) | **< 0,01** |
| Tăng triglyceride  n (%) | 83  (49,7) | 150  (56,2) | 88  (64,2) | 8  (72,7) | > 0,05 |
| Giảm HDL-C  n (%) | 84  (50,3) | 147  (55,1) | 78  (56,9) | 5  (45,5) | > 0,05 |
| Béo phì  n (%) | 52  (31,1) | 94  (35,2) | 50  (36,5) | 5  (45,5) | > 0,05 |

Có mối liên quan giữa những người có tỉ lệ HCCH, THA, tăng đường huyết, tăng vòng eo, vòng eo trung bình với giai đoạn 4 THK gối (p < 0,01); không có mối liên quan giữa tăng triglyceride, giảm HDL-C và béo phì với giai đoạn 4 THK gối.

Biểu đồ 3.4. Tỉ lệ mắc hội chứng chuyển hóa trong các giai đoạn thoái hóa khớp gối

Tỉ lệ mắc HCCH tăng khi giai đoạn THK gối tăng dần (p < 0,001).

Bảng 3.13. Phân bố thành phần hội chứng chuyển hóa theo giai đoạn sớm, muộn

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Tiêu chí | Giai đoạn XQ muộn  (n = 148) | Giai đoạn  XQ sớm  (n = 434) | p | OR (95% CI) |
| n (%) | n (%) |
| HCCH | 95 (64,2) | 206 (47,5) | **< 0,001** | **2,0** (1,4 - 2,9) |
| Tăng vòng eo | 123 (83,1) | 292 (67,3) | **< 0,001** | **2,4** (1,5 - 3,9) |
| THA | 111 (75,0) | 263 (60,6) | **< 0,05** | **2,0** (1,3 - 3,0) |
| Tăng đường huyết | 76 (51,4) | 178 (41,0) | **< 0,05** | **1,5** (1,04 - 2,2) |
| Tăng triglyceride | 96 (64,9) | 233 (53,7) | **< 0,05** | **1,6** (1,1 - 2,3) |
| Giảm HDL-C | 83 (56,1) | 231 (53,2) | > 0,05 | 1,1 (0,8 - 1,6) |

Tỉ lệ HCCH, tăng vòng eo, THA, tăng đường huyết, tăng triglyceride trong giai đoạn muộn cao hơn so với giai đoạn sớm, có ý nghĩa thống kê, tỉ suất chênh lần lượt là 2,0; 2,4; 2,0; 1,5; 1,6. Không có sự khác biệt về tỉ lệ giảm HDL-C, béo phì giữa hai nhóm.

3.3. NỒNG ĐỘ LEPTIN VÀ IL-1β HUYẾT TƯƠNG

3.3.1. So sánh một số đặc điểm giữa các nhóm nghiên cứu

Bảng 3.14. Đặc điểm của nhóm chứng (n = 78)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Tiêu chí (n = 78) | hoặc ± SD | Min - max |
| Giới (nữ) | 67 (85,9) |  |
| Tuổi (năm) | 37,2 ± 9,8 | 19 - 58 |
| Vòng eo (cm) | 72,8 ± 5,2 | 60,0 - 83,0 |
| BMI (kg/m2) | 20,8 ± 1,4 | 18,1 - 23,4 |
| HATT (mmHg) | 111,5 ± 7,6 | 90 - 125 |
| HATTr (mmHg) | 72,0 ± 6,2 | 60 - 80 |
| Glucose (mmol/L) | 5,2 ± 0,3 | 4,3 - 5,9 |
| Triglyceride (mmol/L) | 1,0 ± 0,4 | 0,4 - 2,0 |
| HDL-C (mmol/L) | 1,5 ± 0,3 | 0,9 - 2,3 |

Nhóm chứng là người khỏe mạnh, tất cả các tiêu chí đều bình thường.

Bảng 3.15. So sánh nhóm bệnh, nhóm bệnh\* và nhóm chứng

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Tiêu chí | Nhóm bệnh  (n = 582)  **(1)** | Nhóm bệnh\*  (n = 164)  **(2)** | Nhóm chứng  (n = 78)  **(3)** | p |
| Giới nữ | 86,6% | 86,0% | 85,9% | p­1-2 > 0,05  p2-3 > 0,05 |
| Tuổi (năm) | 56,7 ± 8,2 | 57,7 ± 8,1 | 37,2 ± 9,8 | p­1-2 > 0,05  p2-3 < 0,001 |
| BMI (kg/m2) | 24,0 ± 3,0 | 24,4 ± 3,5 | 20,8 ± 1,4 | p­1-2 > 0,05  p2-3 < 0,001 |
| Tỉ lệ HCCH | 51,7% | 51,8% | 0% | p­1-2 > 0,05  p2-3 < 0,001 |

Nhóm bệnh\* tương đồng với nhóm bệnh về tuổi, giới, BMI và tỉ lệ mắc HCCH. Nhóm bệnh\* tương đồng với nhóm chứng về tỉ lệ giới, nhưng khác biệt về tuổi, BMI và tỉ lệ mắc HCCH.

3.3.2. Nồng độ leptin, IL-1β huyết tương và tỉ số IL-1β/leptin trong bệnh thoái hóa khớp gối nguyên phát, so sánh với nhóm chứng

Bảng 3.16. Nồng độ leptin, IL-1β huyết tương và tỉ số IL-1β/leptin theo giới

trong nhóm bệnh\*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Tiêu chí (n = 164) | | Tổng  (n = 164) | Nam  (n = 23) | Nữ  (n = 141) | p |
| **Leptin**  (ng/mL) | **Trung vị** | **9,5** | **4,0** | **10,6** | **< 0,001** |
| Q1 - Q3 | 5,8 - 14,3 | 0,9 - 10,4 | 6,3 - 14,9 |  |
| ± SD | 11,5 ± 10,0 | 5,7 ± 5,9 | 12,4 ± 10,3 |
| Min - Max | 0,07 - 75,8 | 0,07 - 23,0 | 0,07 - 75,8 |
| **IL-1β**  (pg/mL) | **Trung vị** | **10,0** | **9,7** | **10,0** | **> 0,05** |
| Q1 - Q3 | 8,8 - 12,8 | 9,1 - 10,6 | 8,6 - 14,1 |  |
| ± SD | 14,6 ± 15,9 | 11,0 ± 4,2 | 15,2 ± 17,0 |
| Min - Max | 5,2 - 106,9 | 8,1 - 28,3 | 5,2 - 106,9 |
| **Tỉ số**  IL-1β/leptin | **Trung vị** | **1,2** | **2,3** | **1,0** | **= 0,001** |
| Q1 - Q3 | 0,7 - 2,2 | 1,1 - 9,9 | 0,6 - 2,0 |  |
| ± SD | 6,9 ± 28,7 | 17,6 ± 52,7 | 5,2 ± 22,5 |
| Min - Max | 0,12- 255,6 | 0,41 - 255,6 | 0,12 - 214 |

Nhóm bệnh\*:nồng độ leptin ở nhóm nữ cao hơn nhóm nam với p < 0,001; nồng độ IL-1β nhóm nữ và nam khác biệt không có ý nghĩa thống kê; tỉ số IL-1β/leptin nhóm nam cao hơn nhóm nữ có ý nghĩa với p = 0,001.

Bảng 3.17. Nồng độ leptin, IL-1β huyết tương và tỉ số IL-1β/leptin theo béo phì trong nhóm bệnh\*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tiêu chí  (n = 164) | **Béo phì**  (n = 59)  Trung vị (Q1 - Q3) | **Không béo phì**  (n = 105)  Trung vị (Q1 - Q3) | p |
| **Leptin** (ng/mL) | **13,0** (10,4 - 15,8) | **7,9** (4,5 - 11,5) | **< 0,001** |
| **IL-1β** (pg/mL) | 9,7 (8,8 - 12,1) | 10,1 (8,6 - 13,4) | > 0,05 |
| **IL-1β /leptin** | **0,8** (0,6 - 1,5) | **1,4** (0,9 - 3,3) | **< 0,001** |

Nồng độ leptin ở nhóm mắc béo phì cao hơn nhóm không mắc béo phì với p < 0,001; không khác biệt về nồng độ IL-1β giữa nhóm béo phì và không béo phì. Tỉ số IL-1β/leptin ở nhóm không mắc béo phì cao hơn nhóm mắc béo phì với p < 0,001.

Bảng 3.18. Nồng độ leptin, IL-1β huyết tương và tỉ số IL-1β/leptin theo hội chứng chuyển hóa trong nhóm bệnh\*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tiêu chí  (n = 164) | THK có HCCH  (n = 85)  Trung vị (Q1 - Q3) | THK không HCCH  (n = 79)  Trung vị (Q1 - Q3) | p |
| **Leptin** (ng/mL) | **11,6** (8,7 - 15,7) | **7,7** (3,9 - 11,4) | **< 0,001** |
| **IL-1β** (pg/mL) | 10,3 (8,9 - 13,5) | 9,8 (8,6 - 12,0) | > 0,05 |
| **IL-1β/leptin** | **1,0** (0,6 - 1,7) | **1,4** (0,8 - 3,4) | **< 0,01** |

Nồng độ leptin ở nhóm mắc HCCH cao hơn nhóm không mắc HCCH với p < 0,001; không khác biệt về nồng độ IL-1β giữa nhóm mắc HCCH và không mắc. Tỉ số IL-1β/leptin ở nhóm không mắc HCCH cao hơn nhóm mắc HCCH với p < 0,01.

Bảng 3.19. Nồng độ leptin, IL-1β huyết tương trong nhóm bệnh\*

theo giới, hội chứng chuyển hóa

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Tiêu chí  (n = 164) | | **THK gối**  **có HCCH**  Trung vị  (Q1 - Q3) | **THK gối**  **không HCCH**  Trung vị  (Q1 - Q3) | p |
| **Nam**  (n = 23) | **Leptin** (ng/mL) | 8,7 (5,8 - 13,4) | 1,2 (0,6 - 4,0) | **= 0,001** |
| IL-1β (pg/mL) | 9,9 (9,0 - 11,8) | 9,5 (9,1 - 10,6) | > 0,05 |
| IL-1β/leptin | 1,2 (0,8 - 1,5) | 8,6 (2,3 - 18,1) | **< 0,01** |
| **Nữ**  (n = 141) | **Leptin** (ng/mL) | 11,7 (8,8 - 15,7) | 8,4 (5,8 - 11,7) | **< 0,01** |
| IL-1β (pg/mL) | 10,3 (8,9 - 14,6) | 10,0 (8,3 - 13,3) | > 0,05 |
| IL-1β/leptin | 1,0 (0,5 - 1,9) | 1,3 (0,8 - 2,2) | **< 0,05** |

Nồng độ leptin trong nhóm có HCCH cao hơn nhóm không mắc HCCH ở cả nam và nữ; nồng độ IL-1β không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở nhóm có HCCH và không mắc HCCH ở cả nam và nữ. Tỉ số IL-1β/leptin ở nhóm không mắc HCCH cao hơn nhóm mắc HCCH ở cả hai giới.

Bảng 3.20. Nồng độ leptin, IL-1β huyết tương trong nhóm bệnh\*

theo giới và tình trạng béo phì

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Tiêu chí  (n = 164) | | **THK gối**  **có béo phì**  Trung vị  (Q1 - Q3) | **THK gối**  **không béo phì**  Trung vị  (Q1 - Q3) | p |
| **Nam**  (n = 23) | Leptin (ng/mL) | 5,9 (4,3 - 10,8) | 1,2 (0,6 - 6,9) | > 0,05 |
| IL-1β (pg/mL) | 9,4 (8,9 - 10,9) | 10,1 (9,2 - 10,6) | > 0,05 |
| IL-1β/leptin | 1,6 (0,9 - 2,2) | 8,6 (1,4 - 18,1) | > 0,05 |
| **Nữ**  (n = 141) | Leptin (ng/mL) | 13,8 (11,0 - 17,9) | 8,7 (5,4 - 11,6) | **< 0,001** |
| IL-1β (pg/mL) | 9,9 (8,7 - 14,0) | 10,2 (8,3 - 14,2) | > 0,05 |
| IL-1β/leptin | 0,8 (0,5 - 1,1) | 1,4 (0,8 - 2,5) | **< 0,001** |

Trong nhóm nữ, nồng độ leptin trong nhóm béo phì cao hơn nhóm không mắc béo phì; tỉ số IL-1β/leptin ở nhóm không mắc béo phì cao hơn nhóm mắc béo phì; nồng độ IL-1β khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có béo phì và không mắc béo phì. Ở nhóm nam, cả nồng độ leptin, IL-1β, tỉ số IL-1β/leptin khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm có béo phì và không mắc béo phì.

Bảng 3.21. Nồng độ leptin, IL-1β huyết tương và tỉ số IL-1β/leptin của nhóm chứng theo giới

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Tiêu chí | | Tổng  (n = 78) | **Nam**  (n = 11) | **Nữ**  (n = 67) | p |
| **Leptin**  (ng/mL) | **Trung vị** | **0,5** | **0,1** | **0,5** | **< 0,001** |
| Q1 - Q3 | 0,3 - 0,7 | 0,03 - 0,2 | 0,4 - 0,8 |  |
| ± SD | 0,5 ± 0,4 | 0,1 ± 0,2 | 0,6 ± 0,3 |
| Min - Max | 0,003 - 2,4 | 0,003 - 0,5 | 0,05 - 2,4 |
| **IL-1β**  (pg/mL) | **Trung vị** | **6,9** | **6,6** | **6,9** | **> 0,05** |
| Q1 - Q3 | 6,4 - 7,5 | 6,3 - 7,5 | 6,4 - 7,6 |  |
| ± SD | 7,8 ± 5,1 | 7,6 ± 2,2 | 7,8 ± 5,4 |
| Min - Max | 5,9 - 50,9 | 6,1 - 13,3 | 5,9 - 50,9 |
| **Tỉ số**  IL-1β /leptin | **Trung vị** | **13,9** | **132,1** | **13,5** | **< 0,001** |
| Q1 - Q3 | 9,6 - 24,9 | 27,2 - 227,5 | 9,4 - 19,2 |  |
| ± SD | 111,1 ± 548,4 | 676,0 ± 1379,8 | 18,4 ± 22,0 |
| Min - Max | 2,7 - 4445,0 | 13,9 - 4445,0 | 2,7 - 173,8 |

Trong nhóm chứng khỏe mạnh: nồng độ leptin ở nhóm nữ cao hơn nhóm nam có ý nghĩa với p < 0,001; nồng độ IL-1β nhóm nữ và nam khác biệt không có ý nghĩa thống kê; tỉ số IL-1β/leptin nhóm nam cao hơn nhóm nữ với p < 0,001.

Bảng 3.22. So sánh nồng độ leptin, IL-1β huyết tương và tỉ số IL-1β/leptin

giữa nhóm bệnh\* và nhóm chứng

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tiêu chí | **Nhóm bệnh\***  (n = 164)  Trung vị (Q1 - Q3) | **Nhóm chứng**  (n = 78)  Trung vị (Q1 - Q3) | p |
| Leptin (ng/mL) | 9,5 (5,8 - 14,3) | 0,5 (0,3 - 0,7) | **< 0,001** |
| IL-1β (pg/mL) | 10,0 (8,8 - 12,8) | 6,9 (6,4 - 7,5) | **< 0,001** |
| IL-1β/leptin | 1,2 (0,7 - 2,2) | 13,9 (9,6 - 24,9) | **< 0,001** |

Nồng độ leptin và IL-1β huyết tương ở nhóm bệnh THK gối cao hơn ở nhóm chứng khỏe mạnh (p < 0,001). Tỉ sốIL-1β/leptin nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng (p < 0,001).

Bảng 3.23. So sánh nồng độ leptin, IL-1β huyết tương và tỉ số IL-1β/leptin giữa nhóm chứng và thoái hóa khớp mắc hội chứng chuyển hóa hoặc không

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Tiêu chí | | **THK mắc HCCH**  (n = 85) | **THK không**  **HCCH**  (n = 79) | **Nhóm**  **chứng**  (n = 78) | p |
| **Leptin**  (ng/mL) | Trung vị  (Q1 - Q3) | 11,6  (8,7 - 15,7) | 7,7  (3,9 - 11,4) | 0,5  (0,3 - 0,7) | **< 0,001** |
| **IL-1β**  (pg/mL) | Trung vị  (Q1 - Q3) | 10,3  (8,9 - 13,5) | 9,8  (8,6 - 12,0) | 6,9  (6,4 - 7,5) | **< 0,001** |
| **IL-1β/leptin** | Trung vị  (Q1 - Q3) | 1,0  (0,6 - 1,7) | 1,4  (0,8 - 3,4) | 13,9  (9,6 - 24,9) | **< 0,001** |

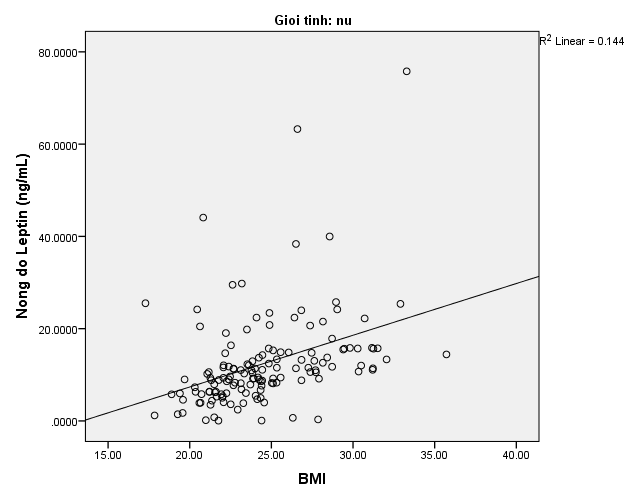
Nồng độ leptin, IL-1β có xu hướng giảm dần trong ba nhóm: THK mắc HCCH, THK không mắc HCCH và nhóm chứng với p < 0,001. Ngược lại, tỉ số IL-1β/leptin có xu hướng tăng dần trong ba nhóm trên.

3.3.3. Liên quan giữa nồng độ leptin, IL-1β huyết tương, IL-1β/leptin với một số chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát

Bảng 3.24. Tương quan giữa nồng độ leptinvới các thành phần hội chứng chuyển hóa và một số chỉ tiêu khác

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Liên quan giữa **leptin**  với các chỉ số | **Nữ**  (n = 141) | | **Nam**  (n = 23) | | **Nhóm bệnh\***  (n = 164) | |
| r | p | r | p | r | p |
| ***Các chỉ số của hội chứng chuyển hóa*** | | | | | | |
| HATT (mmHg) | 0,134 | > 0,05 | 0,030 | > 0,05 | 0,036 | > 0,05 |
| HATTr (mmHg) | 0,091 | > 0,05 | 0,004 | > 0,05 | -0,019 | > 0,05 |
| Glucose (mmol/L) | 0,056 | > 0,05 | 0,163 | > 0,05 | -0,013 | > 0,05 |
| Triglyceride (mmol/L) | 0,080 | > 0,05 | 0,047 | > 0,05 | 0,014 | > 0,05 |
| HDL-C (mmol/L) | 0,054 | > 0,05 | -0,217 | > 0,05 | 0,087 | > 0,05 |
| Vòng eo (cm) | 0,430 | < 0,001 | 0,723 | < 0,001 | 0,417 | **< 0,001** |
| Cân nặng (kg) | 0,459 | < 0,001 | 0,657 | = 0,001 | 0,381 | **< 0,001** |
| BMI (kg/m2) | 0,514 | < 0,001 | 0,548 | < 0,01 | 0,489 | **< 0,001** |
| Insulin (µU/mL) | 0,420 | < 0,001 | 0,668 | < 0,001 | 0,403 | **< 0,001** |
| HbA1c (%) | 0,303 | < 0,001 | 0,114 | > 0,05 | 0,185 | **< 0,05** |
| HOMA-IR | 0,383 | < 0,001 | 0,626 | = 0,001 | 0,346 | **< 0,001** |
| **IL-1β (pg/mL)** | -0,046 | > 0,05 | -0,204 | > 0,05 | -0,046 | > 0,05 |
| CRP (mg/L) | 0,113 | > 0,05 | -0,051 | > 0,05 | 0,037 | > 0,05 |
| Tuổi (năm) | 0,113 | > 0,05 | -0,337 | > 0,05 | 0,028 | > 0,05 |

Trong các thành phần hội chứng chuyển hóa, nồng độ leptin chỉ tương quan với vòng eo. Nồng độ leptin không tương quan với IL-1β, CRP, tuổi; tương quan thuận mức độ vừa đến rất chặt với béo phì (cân nặng, BMI) và kháng insulin (insulin, HbA1c, HOMA-IR).



**40**

**35**

**30**

**BMI (kg/m2)**

**25**

**20**

**15**

**0**

**20**

**40**

**60**

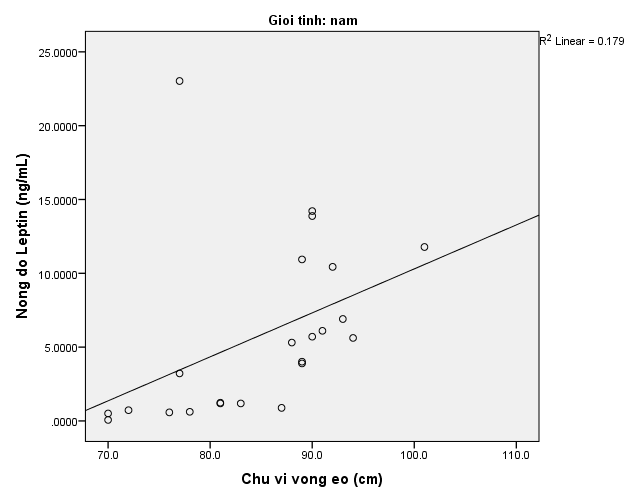
**80**

**Giới tính: Nữ**

**Nồng độ Leptin (ng/mL)**

Biểu đồ 3.5. Tương quan giữa nồng độ leptin và BMI ở nhóm nữ

Trong nhóm nữ thoái hóa khớp gối:nồng độ leptin huyết tương tương quan thuận với BMI mức độ vừa (r = 0,514 và p < 0,001).



**100**

**110**

**90**

**Vòng eo (cm)**

**80**

**70**

**0**

**5**

**10**

**15**

**20**

**25**

**Nồng độ Leptin (ng/mL)**

**Giới tính: Nam**

Biểu đồ 3.6. Tương quan giữa nồng độ leptin và vòng eo ở nhóm nam

Trong nhóm nam thoái hóa khớp gối:nồng độ leptin huyết tương tương quan thuận mức độ chặt với vòng eo (r = 0,723 và p < 0,001).

Bảng 3.25. Phương trình hồi qui đa biến giữa leptin và biến độc lập, nhóm nữ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Các yếu tố | Hệ số beta chuẩn hóa | p |
| Insulin (µU/mL) | 0,760 | **< 0,001** |
| BMI (kg/m2) | 0,216 | **< 0,01** |
| HOMA-IR | -0,397 | **< 0,05** |
| R2 = 0,298 và p ANOVA < 0,001  **Leptin = 1,462\*Insulin + 0,638\*BMI - 2,402\*HOMA-IR -11,209** | | |

Trong nhóm nữ, các chỉ số insulin, BMI, HOMA-IR ảnh hưởng đến khoảng 29,8% nồng độ leptin huyết tương trong đó insulin có tác động mạnh nhất.

Bảng 3.26. Tương quan giữa nồng độ IL-1β huyết tương vàtỉ số IL-1β/leptin với chỉ số viêm CRP và một số chỉ số khác

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Tiêu chí  (n = 164) | **IL-1β** | | **Tỉ số IL-1β/leptin** | |
| r | p | r | p |
| **CRP (mg/L)** | -0,100 | > 0,05 | -0,009 | > 0,05 |
| VAS | 0,086 | > 0,05 | 0,204 | < 0,01 |
| Tuổi (năm) | 0,101 | > 0,05 | -0,012 | > 0,05 |
| ***Các chỉ số của hội chứng chuyển hóa*** | | | | |
| Vòng eo (cm) | -0,086 | > 0,05 | -0,365 | < 0,001 |
| HATT (mmHg) | -0,002 | > 0,05 | -0,057 | > 0,05 |
| HATTr (mmHg) | -0,064 | > 0,05 | -0,028 | > 0,05 |
| Glucose (mmol/L) | -0,070 | > 0,05 | -0,047 | > 0,05 |
| Triglyceride (mmol/L) | 0,153 | = 0,05 | 0,066 | > 0,05 |
| HDL-C (mmol/L) | -0,042 | > 0,05 | -0,118 | > 0,05 |
| BMI (kg/m2) | -0,029 | > 0,05 | -0,390 | < 0,001 |
| Insulin (µU/mL) | -0,180 | < 0,05 | -0,432 | < 0,001 |
| HbA1c (%) | -0,110 | > 0,05 | -0,218 | < 0,01 |
| HOMA-IR | -0,189 | < 0,05 | -0,388 | < 0,001 |

Nồng độ IL-1β không tương quan với chỉ số viêm CRP và tất cả các chỉ số của HCCH, BMI, HbA1c, tuổi; tương quan nghịch lỏng lẻo với insulin, HOMA-IR (p < 0,05). Tỉ số IL-1β/leptin tương quan nghịch từ lỏng lẻo đến vừa với vòng eo, BMI, insulin, HbA1c, HOMA-IR; tương quan thuận lỏng lẻo với VAS (p < 0,01).

Bảng 3.27. So sánh nồng độ leptin, IL-1β theo giai đoạn x quang và số tiêu chuẩn hội chứng chuyển hóa trong nhóm bệnh\*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tiêu chí  (n = 164) | | **Leptin (ng/mL**)  Trung vị (Q1 - Q3) | **IL-1β (pg/mL)**  Trung vị (Q1 - Q3) |
| 4 giai đoạn XQ | 1 | 9 (4,2 - 13,1) | 9,6 (8,6 - 14) |
| 2 | 9,6 (5,8 - 14,8) | 10,1 (8,7 - 13,6) |
| 3 | 9,9 (5,7 - 14,3) | 10,4 (9,1 - 12,5) |
| 4 | 20,8 (9,4 - 40,5) | 9,6 (9 - 11,4) |
|  | p > 0,05 | p > 0,05 |
| Giai đoạn sớm, muộn | Sớm | 9,4 (5,7 - 14,0) | 9,9 (8,7 – 13,8) |
| Muộn | 10,4 (6,0 - 14,6) | 10,1 (9,1 - 12,2) |
|  | p > 0,05 | p > 0,05 |
| Số thành  phần HCCH  mà mỗi  bệnh nhân  THK gối mắc | 0 | 7,6 (1,2 - 11,1) | 9,8 (8,3 - 10,4) |
| 1 | 7,7 (1,7 - 12,4) | 10 (8,5 - 17,9) |
| 2 | 8,3 (4,2 - 11,4) | 9,7 (8,4 - 11,8) |
| 3 | 11,1 (6,0 - 15,0) | 10,3 (8,4 - 14,3) |
| 4 | 9,5 (6,1 - 15,7) | 10,0 (9,1 - 12,4) |
| 5 | 11,5 (7,5 - 16,2) | 10,0 (9,0 - 15,3) |
|  | p > 0,05 | p > 0,05 |

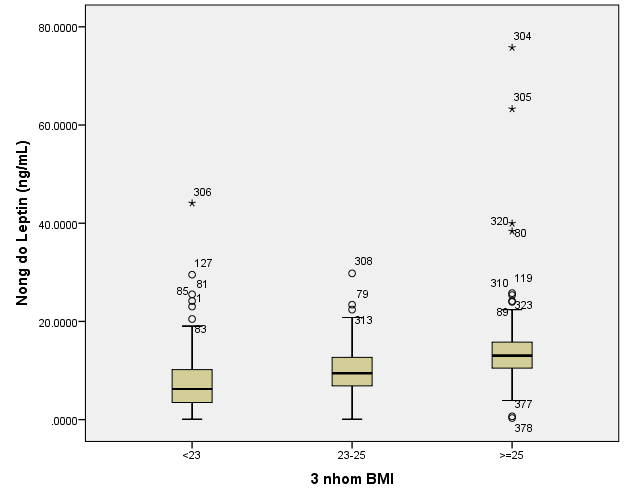
Trung vị nồng độ leptin và IL-1β không khác biệt trong bốn giai đoạn XQ; trong hai giai đoạn sớm, muộn; trong sáu nhóm số lượng thành phần HCCH.

Bảng 3.28. So sánh nồng độ leptin, IL-1β theo phân nhóm tuổi, nhóm BMI, nhóm số khớp thoái hóa, nhóm thời gian mắc bệnh của nhóm bệnh\*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tiêu chí  (n = 164) | | **Leptin (ng/mL**)  Trung vị (Q1 - Q3) | **IL-1β (pg/mL)**  Trung vị (Q1 - Q3) |
| Nhóm tuổi  (năm) | < 50 | 10,6 (6,2 - 12,0) | 10,1 (8,3 - 12,7) |
| 50 - 59 | 8,9 (5,7 - 13,3) | 9,7 (8,5 - 14,8) |
| 60 - 69 | 11,0 (5,7 - 15,4) | 10,1 (9,0 - 12,5) |
| ≥ 70 | 9,2 (2,5 - 16,4) | 10,4 (9,3 - 14,1) |
|  | p > 0,05 | p > 0,05 |
| BMI  (kg/m2) | < 23 | 6,2 (3,4 - 10,3) | 10,2 (8,5 - 13,8) |
| 23 - 24,9 | 9,4 (6,9 - 12,9) | 10,1 (8,7 - 13) |
| ≥ 25 | 13 (10,4 - 15,8) | 9,7 (8,8 - 12,1) |
|  | **p < 0,001** | p > 0,05 |
| Số bên khớp  thoái hóa | 1 bên khớp | 8,5 (4,0 - 11,9) | 9,6 (8,2 - 12,2) |
| 2 bên khớp | 10,5 (6,3 - 15,7) | 10,3 (9 - 13,2) |
|  | **p < 0,05** | p > 0,05 |
| Thời gian  mắc bệnh | Ngắn | 9,2 (5,4 - 13,3) | 9,2 (8,7 - 14,0) |
| Dài | 11,9 (8,7 - 15,6) | 10 (8,9 - 11,0) |
|  | **p < 0,05** | p > 0,05 |

Trung vị nồng độ leptin tăng dần khi BMI tăng dần, khi số khớp thoái hóa tăng, thời gian mắc THK gối dài (p < 0,05); không khác biệt trong các nhóm tuổi.

Trung vị nồng độ IL-1β khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm nêu trên.



80,0

0,0

20,0

40,0

60,0

**Nồng độ Leptin (ng/mL)**

**3 nhóm BMI**

**23 – 24,9 kg/m2**

**< 23 kg/m2**

**≥ 25 kg/m2**

Biểu đồ 3.7. Nồng độ leptin huyết tương trong từng nhóm BMI

Nồng độ leptin huyết tương tăng dần khi nhóm BMI tăng dần với p < 0,05.

Bảng 3.29. Tỉ lệ một số chỉ số theo phân mức leptin

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Tiêu chí  (n = 164) | Leptin tăng  (n = 152) | Leptin  bình thường  (n = 12) | p | OR  (95% CI) |
| n (%) | n (%) |
| Giới nữ | 135 (88,8) | 6 (50,0) | **< 0,01** | **7,9**  (2,3 - 27,4) |
| Nhóm tuổi cao | 63 (41,4) | 6 (50,0) | > 0,05 |  |
| Nhóm béo phì | 57 (37,5) | 2 (16,7) | > 0,05 |  |
| Mắc HCCH | 81 (53,3) | 4 (33,3) | > 0,05 |  |
| Thời gian mắc bệnh dài | 31 (20,4) | 1 (8,3) | > 0,05 |  |
| THK hai bên | 105 (69,1) | 5 (41,7) | > 0,05 |  |
| Giai đoạn XQ muộn | 42 (27,6) | 4 (33,3) | > 0,05 |  |
| Leptin tăng là khi leptin ≥ 95 bách phân vị của nhóm chứng (≥ 1,1 ng/mL) | | | | |

Tỉ lệ bệnh nhân là nữ trong nhóm có nồng độ leptin tăng cao hơn nhóm có nồng độ leptin bình thường, tỉ suất chênh là 7,9 lần. Tỉ lệ nhóm tuổi cao, mắc béo phì, mắc HCCH, thời gian mắc bệnh dài, mắc THK gối hai bên, giai đoạn XQ muộn ở nhóm có nồng độ leptin tăng tương tự nhóm có nồng độ leptin bình thường.

Bảng 3.30. Tỉ lệ một số chỉ số theo phân mức IL-1β

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tiêu chí  (n = 164) | IL-1β tăng  (n = 61) | IL-1β bình thường  (n = 103) | p |
| n (%) | n (%) |
| Nhóm tuổi cao | 27 (44,3) | 42 (40,8) | > 0,05 |
| Giới nữ | 56 (91,8) | 85 (82,5) | > 0,05 |
| Nhóm béo phì | 38 (36,9) | 21 (34,4) | > 0,05 |
| Mắc HCCH | 50 (48,5) | 35 (57,4) | > 0,05 |
| Giai đoạn XQ muộn | 66 (64,1) | 44 (72,1) | > 0,05 |
| IL-1β tăng là khi IL-1β ≥ 95 bách phân vị của nhóm chứng (≥ 10,8 pg/mL) | | | |

Không có sự khác biệt về tỉ lệ nhóm tuổi cao, giới nữ, béo phì, mắc HCCH, giai đoạn XQ muộn giữa hai nhóm nồng độ IL-1β.

Bảng 3.31. So sánh điểm VAS, WOMAC trung bình theo mức leptin, IL-1β

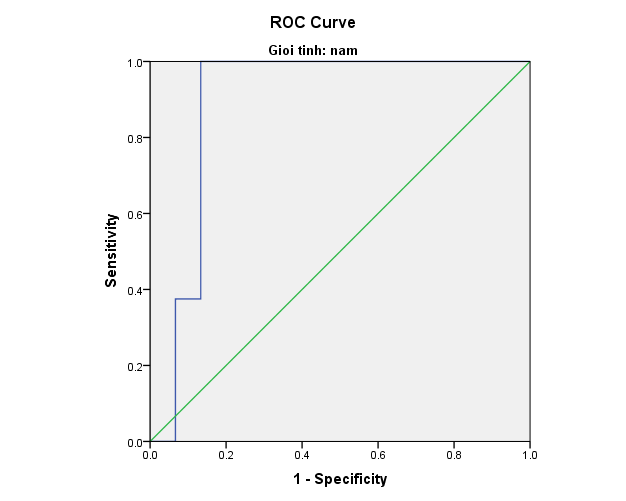
|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tiêu chí | | **VAS**  Trung vị (Q1 - Q3) | **WOMAC**  Trung vị (Q1 - Q3) |
| **Leptin** | Cao (n = 152) | 5 (4 - 6) | 22,5 (15 - 34) |
| Bình thường (n = 12) | 5,5 (4 - 7) | 22,5 (11 - 27,8) |
| p | > 0,05 | > 0,05 |
| **IL-1β** | Cao (n = 61) | 5 (4 - 6) | 23 (14,5 - 30,5) |
| Bình thường (n = 103) | 5 (4 - 6) | 22 (15 - 34) |
| p | > 0,05 | > 0,05 |

Điểm VAS, WOMAC trong nhóm leptin bình thường tương đương nhóm leptin cao. Điểm VAS, WOMAC trong nhóm IL-1β bình thường tương đương nhóm IL-1β cao.

Bảng 3.32. Điểm cắt nồng độ leptin huyết tương dự báo mắc hội chứng chuyển hóa

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Leptin** | Điểm cắt | AUC | 95% CI | p | Độ  nhạy | Độ  đặc hiệu |
| Nam (n = 23) | 5,5 | 0,892 | 0,744 - 1,000 | < 0,01 | 1,000 | 0,867 |
| Nữ (n = 141) | 8,7 | 0,643 | 0,550 - 0,736 | < 0,01 | 0,779 | 0,516 |

Trong nhóm bệnh nhân nam THK gối nồng độ leptin huyết tương là 5,5 ng/mL và ở nhóm bệnh nhân nữ nồng độ leptin huyết tương là 8,7 ng/mL là các giá trị điểm cắt có giá trị dự báo mắc HCCH (p < 0,01).



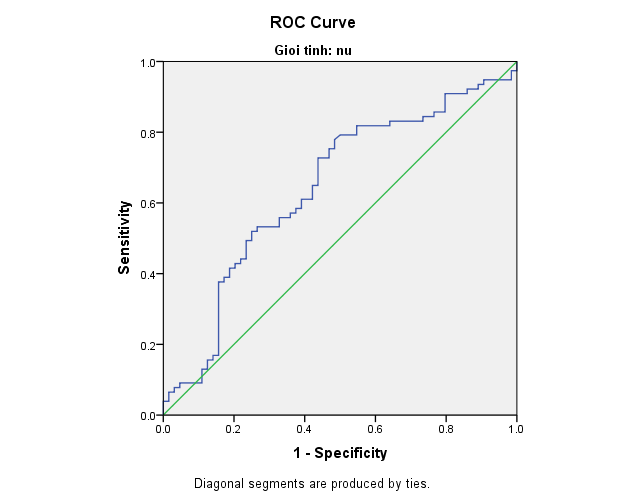
**1 – độ đặc hiệu**

**Độ nhạy**

**Đường cong ROC (Giới tính: Nam)**

Biểu đồ 3.8. Đường cong ROC của nồng độ leptin huyết tương dự báo mắc hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân nam thoái hóa khớp gối.

Trong nhóm bệnh nhân nam THK gối nồng độ leptin huyết tương ≥ 5,5 ng/mL có giá trị dự báo mắc HCCH với diện tích dưới đường cong AUC là 0,892 (p < 0,01).



**1 – độ đặc hiệu**

**Đường cong ROC (Giới tính: Nữ)**

**Độ nhạy**

Biểu đồ 3.9. Đường cong ROC của nồng độ leptin huyết tương dự báo mắc hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân nữ thoái hóa khớp gối.

Trong nhóm bệnh nhân nữ THK gối nồng độ leptin huyết tương ≥ 8,7 ng/mL có giá trị dự báo mắc HCCH với diện tích dưới đường cong AUC là 0,643 (p < 0,01).

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu 582 bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát (tổng cộng 905 khớp gối thoái hóa) và 78 người khỏe mạnh, chúng tôi nhận thấy:

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM BỆNH NHÂN THOÁI HÓA KHỚP GỐI

4.1.1. Các đặc điểm nhân trắc

* + - 1. *Tuổi*

Tuổi là một trong những yếu tố nguy cơ quan trọng bậc nhất đối với thoái hóa khớp gối, tỉ lệ THK tăng theo tuổi ở tất cả các vị trí khớp [[138](#_ENREF_138)], tuy nhiên THK không phải là hệ quả tất yếu của lão hóa, tuổi chỉ làm các mô khớp dễ bị tổn thương hơn. 582 bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung bình là 56,7 ± 8,2, thấp nhất là 37 tuổi, cao nhất là 81 tuổi. Độ tuổi hay gặp nhất từ 50 đến 59 tuổi, chiếm tỉ lệ 46,6% (Bảng 3.1). Tuổi trung bình theo hai giới khác biệt không có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.6), tuy nhiên tuổi trung bình trong nhóm mắc HCCH cao hơn nhóm không mắc HCCH với p < 0,001 (Bảng 3.11). Kết quả của chúng tôi tương tự nhiều kết quả của một số tác giả trong và ngoài nước khi nghiên cứu về THK như: tuổi trung bình trong nghiên cứu của Hussein N.A. và cs [[139](#_ENREF_139)] (Ai Cập) 54,64 ± 7,7 và của Phạm Hoài Thu (2017) [[140](#_ENREF_140)] là 58,14 ± 7,57 tuổi, lứa tuổi 50-59 tuổi gặp nhiều nhất chiếm 58,2%. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Bùi Hải Bình (2016) [[141](#_ENREF_141)] là 61,0 ± 7,98.

***4.1.1.2. Giới***

Đa số bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là nữ giới, chiếm 86,6% (Bảng 3.1). Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của Hussein N.A. và cs (2015) [[139](#_ENREF_139)], Phạm Hoài Thu (2017) [[140](#_ENREF_140)] với tỉ lệ nữ giới lần lượt là 85,7% và 91,7%. Các nghiên cứu dịch tễ đều cho rằng THK gối thường gặp ở nhóm nữ giới nhiều hơn nam, đặc biệt ở độ tuổi sau mãn kinh, có thể do sự thay đổi về hormone liên quan đến thiếu hụt estrogen hoặc do sự mất cân bằng giữa quá trình tạo xương và hủy xương liên quan đến leptin.

***4.1.1.3. Chỉ số khối cơ thể***

Cùng với tuổi và giới, tình trạng thừa cân, béo phì là một yếu tố nguy cơ quan trọng dẫn đến THK gối có triệu chứng. Béo phì gây THK gối thông qua cơ chế tăng tải trọng cơ học và phản ứng viêm mạn tính cấp độ thấp. Tuổi, giới là những yếu tố nguy cơ không thể thay đổi nhưng thừa cân, béo phì là yếu tố nguy cơ có thể thay đổi. Trong vài thập kỉ qua, trong khi nguồn cung thức ăn ngày càng dồi dào thì con người càng giảm hoạt động thể lực, nên tỉ lệ thừa cân, béo phì liên tục gia tăng ở tất cả các nước, trở thành vấn nạn bệnh tật toàn cầu, khiến Tổ chức Y tế Thế giới coi béo phì là đại dịch và đưa ra chiến lược phòng chống. Trong nghiên cứu của chúng tôi, BMI trung bình là 24,0 ± 3,0 kg/m2, dao động từ 16,3 - 35,7 kg/m2; tỉ lệ bệnh nhân thừa cân, béo phì (BMI ≥ 23 kg/m2) chiếm 61,5% (Bảng 3.1), tương tự kết quả nghiên cứu của Bùi Hải Bình (2016) [[141](#_ENREF_141)] là 60,7%. BMI trung bình của nam giới tương tự nữ giới.

Cho đến nay, kết quả của nhiều nghiên cứu đều nhận thấy vai trò của cân nặng hoặc BMI ảnh hưởng đến hình thành và tiến triển thoái hoá các khớp, đặc biệt là khớp gối. Theo Hồ Phạm Thục Lan và cs [[2](#_ENREF_2)], tỉ lệ THK gối ở nhóm có BMI > 25kg/m2 cao gấp 2 lần so với nhóm có BMI dưới 18,5 kg/m2 và cứ tăng mỗi đơn vị BMI thì nguy cơ THK gối tăng 14%. Năm 2016, theo dõi 1746061 đối tượng trong khoảng 4,45 năm, Reyes C. và cs [[74](#_ENREF_74)] thấy thừa cân, béo phì làm tăng tỉ lệ THK ở cả ba vị trí khớp háng, bàn tay và đặc biệt là khớp gối. Tình trạng thừa cân, béo phì độ 1, béo phì độ 2 gây tăng nguy cơ THK gối lần lượt là 2 lần, 3,1 lần và 4,7 lần. Theo Vasilic-Brasnjevic S. và cs [[72](#_ENREF_72)], béo phì và béo bụng tương quan chặt với mức độ nặng của THK gối dựa trên XQ. Cân nặng và BMI cũng liên quan với THK bàn tay, một khớp không chịu tải trọng [[73](#_ENREF_73)]. Béo phì gây THK sớm hơn và tình trạng THK nặng hơn, việc tăng cân quá mức tỉ lệ thuận với sự tăng các triệu chứng của bệnh. Giảm cân làm giảm nguy cơ THK, theo Felson D.T. và cs [[142](#_ENREF_142)], những phụ nữ giảm 5,1 kg trong vòng 10 năm sẽ giảm 50% nguy cơ THK gối. Thừa cân béo phì còn là yếu tố nguy cơ của các bệnh về xương, ĐTĐ, tim mạch, ung thư…

***4.1.1.4. Vòng eo***

Trong nghiên cứu của chúng tôi, vòng eo trung bình ở nhóm nam và nữ khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Các bệnh nhân nam THK gối có vòng eo trung bình là 84,2 ± 9,4 cm, thấp hơn chỉ số tăng vòng eo ở nhóm nam áp dụng trong nghiên cứu là ≥ 90 cm; ngược lại vòng eo trung bình ở bệnh nhân nữ là 85,1 ± 8,2 cm, cao hơn chỉ số tăng vòng eo ở nhóm nữ áp dụng trong nghiên cứu là ≥ 80 cm (Bảng 3.6). Do đó tỉ lệ bệnh nhân nữ THK gối có tăng vòng eo cao hơn nhóm bệnh nhân nam, với tỉ lệ lần lượt là 77,8% và 29,5% với tỉ suất chênh OR là 8,4 (Bảng 3.8).

4.1.2. Triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng

***4.1.2.1. Đặc điểm phân bố gối mắc bệnh theo bên phải hoặc trái***

Trong nghiên cứu của chúng tôi, áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán THK gối của Hội thấp khớp học Mỹ 1991, bao gồm các dữ liệu về triệu chứng lâm sàng và XQ, trong tổng số 582 bệnh nhân THK gối có 123 bệnh nhân chỉ mắc THK gối một bên phải chiếm 21,1%; 136 bệnh nhân chỉ mắc THK gối một bên trái chiếm 23,4%. Tỉ lệ THK gối cả hai bên chiếm 55,5% cao hơn hẳn so với tỉ lệ mắc THK gối phải hoặc trái (Bảng 3.2), tỉ lệ này thấp hơn kết quả của Nguyễn Thị Thanh Phượng là 75% [[143](#_ENREF_143)], có thể do đối tượng nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Phượng già hơn, khi đó bệnh nhân bộc lộ thêm triệu chứng THK của bên gối còn lại. Kết quả của chúng tôi tương tự kết quả của ElSaid T.O. và cs là 62,9% [[104](#_ENREF_104)].

Trong 582 bệnh nhân THK gối có 905 khớp gối bị thoái hóa, trong đó số gối phải thoái hóa là 446, chiếm 49,3% và số gối trái là 459, chiếm 50,7% (Bảng 3.2). Không có sự khác biệt về tỉ lệ THK gối giữa bên trái và bên phải. Điều này cũng phù hợp vì tải trọng cơ thể chia đều trên hai khớp gối.

***4.1.2.2. Các triệu chứng cơ năng và thực thể***

**-** Thời gian mắc bệnh

THK là bệnh mạn tính, triệu chứng âm thầm, tiến triển từ từ, biểu hiện lâm sàng đau ở mức độ vừa phải, triệu chứng đau có thể tự giảm khi bệnh nhân nghỉ ngơi. Do đó, khi bệnh nhân đến bệnh viện khám thì thời gian mắc bệnh thường đã trên một năm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian mắc bệnh trung bình là 31,7 ± 41,6 tháng (Bảng 3.3), ngắn hơn thời gian mắc bệnh trung bình là 5,75 ± 4,92 năm của Phạm Hoài Thu [[140](#_ENREF_140)] và 37,0 ± 33,7 tháng của Bùi Hải Bình [[141](#_ENREF_141)]. Có thể do đối tượng của hai nghiên cứu can thiệp nêu trên là các bệnh nhân điều trị nội và ngoại trú có mức độ bệnh từ giai đoạn 2 trở lên và đã có một thời gian điều trị thông thường thất bại, trong khi đối tượng bệnh nhân của chúng tôi đều là bệnh nhân ngoại trú có mức độ bệnh bắt đầu từ giai đoạn 1.

Không có sự khác biệt về phân bố tần số khớp thoái hóa và khoảng thời gian mắc bệnh (Bảng 3.3). Thời gian mắc bệnh trung bình của gối phải là 35,5 ± 44,0 tháng, tượng tự gối trái là 30,4 ± 36,8 tháng (Bảng 3.3). Điều này cũng phù hợp với tỉ lệ THK gối bên trái và bên phải tương tự nhau.

- Đau

Đau khớp gối là triệu chứng cơ năng đầu tiên và quan trọng nhất của bệnh THK gối, là nguyên nhân thúc đẩy bệnh nhân đi khám bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% bệnh nhân có dấu hiệu đau khớp gối (Bảng 3.4). Điều này dễ hiểu vì theo tiêu chuẩn chẩn đoán THK gối của Hội thấp khớp học Mỹ 1991 bắt buộc bệnh nhân phải có đau khớp gối kéo dài trên một tháng. Đau có thể do các nguyên nhân sau: viêm màng hoạt dịch phản ứng; tổn thương rạn nứt nhỏ xương dưới sụn gây kích thích phản ứng đau; gai xương tại các vị trí tì đè gây kéo căng các đầu mút thần kinh ở màng xương; dây chằng bị co kéo do trục khớp tổn thương, mất ổn định và chính bản thân tình trạng lão hóa của dây chằng gây giãn dây chằng, gây mất ổn định trục khớp, khớp lỏng lẻo, dẫn đến tình trạng THK trầm trọng hơn; hoặc các cơ bị co kéo, nguyên nhân tương tự tổn thương của dây chằng. Đau kiểu cơ học là kiểu đau đặc trưng của bệnh THK: bệnh nhân đau tăng khi vận động, giảm khi nghỉ ngơi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đau kiểu cơ học chiếm tỉ lệ 89,2%, tương tự so với nghiên cứu của Phạm Hoài Thu [[140](#_ENREF_140)] là 88,9%.

- Cứng khớp buổi sáng

Trong THK gối, đau khớp thường đi kèm với tình trạng cứng khớp. Dấu hiệu "phá rỉ khớp" là dấu hiệu cứng khớp xảy ra vào buổi sáng ngủ dậy hoặc sau khi nghỉ ngơi kéo dài, bệnh nhân cảm thấy khớp “khô, cứng” phải cử động khớp một lúc mới giúp khớp hoạt động trơn tru như bình thường. Tỉ lệ khớp gối có biểu hiện cứng khớp buổi sáng ngắn từ 30 phút trở xuống trong nghiên cứu của chúng tôi là 83,3% (Bảng 3.4). Kết quả này tương tự so với kết quả nghiên cứu của Phạm Hoài Thu [[140](#_ENREF_140)] là 86,1% và Dương Đình Toàn là 82,6% [[144](#_ENREF_144)].

- Lạo xạo khi cử động

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các triệu chứng thường gặp như lạo xạo khi cử động là 94,1% (Bảng 3.4), tương tự nghiên cứu của Phạm Hoài Thu [[140](#_ENREF_140)] là 93,1% và Bùi Hải Bình [[141](#_ENREF_141)] là 90,2%. Lạo xạo khi cử động không chỉ phát hiện được ở bệnh nhân THK gối mà còn phát hiện thấy ở cả những người bình thường nhưng với tỉ lệ ít hơn rất nhiều. Lạo xạo khi cử động là dấu hiệu chứng tỏ sụn khớp bị tổn thương, bề mặt sụn khớp không nhẵn mà sần sùi, gồ ghề cùng với giảm độ nhớt dịch khớp. Đây là dấu hiệu quan trọng phản ánh trung thành tình trạng THK gối.

- Sưng, tràn dịch, nóng, đỏ

THK là bệnh có tiến triển âm ỉ, thỉnh thoảng có đợt bùng phát với các biểu hiện rầm rộ như sưng, tràn dịch, nóng, đỏ, nhưng với mức độ kín đáo hơn trong viêm khớp dạng thấp. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi các triệu chứng sưng, tràn dịch, nóng, đỏ đều có tỉ lệ thấp (lần lượt là 20,9%, 18,0%, 12,5%, 0,2%) (Bảng 3.4). Các kết quả này cũng tương tự kết quả trong các nghiên cứu của Phạm Hoài Thu [[140](#_ENREF_140)] và Bùi Hải Bình [[141](#_ENREF_141)].

- Hạn chế vận động, biến dạng khớp, teo cơ quanh khớp

Hạn chế chức năng vận động là một biểu hiện trong THK gối do tổn thương cấu trúc khớp và đau. Trường hợp nhẹ, bệnh nhân có thể chỉ hạn chế cử động gấp duỗi một phần. Trường hợp nặng, đặc biệt ở những bệnh nhân THK gối giai đoạn muộn, có nhiều gai xương lớn, hẹp khe khớp nặng, căng bao khớp do tràn dịch khớp, dính khớp và teo yếu cơ cạnh khớp, lỏng dây chằng gây ra những khó khăn trong sinh hoạt của người bệnh. Tỉ lệ khớp gối có hạn chế động tác gấp trong nghiên cứu của chúng tôi là 7,1% (Bảng 3.4) thấp hơn nhiều so với kết quả của Phạm Hoài Thu là 93,05% [[140](#_ENREF_140)]. Sự khác biệt này có thể do Phạm Hoài Thu lựa chọn bệnh nhân THK nặng để can thiệp điều trị và tác giả đo hạn chế vận động bằng thước đo độ nên phát hiện các trường hợp hạn chế động tác kín đáo, chúng tôi chỉ ước lượng với các động tác hạn chế rõ ràng.

Tỉ lệ khớp gối có hạn chế động tác duỗi trong nghiên cứu này là 8,8% (Bảng 3.4), khác biệt so với kết quả của Nguyễn Thị Thanh Phượng trên 140 bệnh nhân THK gối cho thấy tỉ lệ khớp có hạn chế cử động chiếm 28,5%, trong đó chủ yếu hạn chế động tác gấp gối [[143](#_ENREF_143)]. Sự khác biệt là do Nguyễn Thị Thanh Phượng đã không phân tích rõ hạn chế gấp hay duỗi.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, biến dạng khớp gối vẹo ngoài chiếm 17,6% hay gặp hơn biến dạng khớp vẹo trong chiếm 2,3% (Bảng 3.4). Nghiên cứu của Phạm Hoài Thu [[140](#_ENREF_140)], tỉ lệ khớp gối vẹo ngoài chiếm 44,4%, nhiều hơn vẹo trong là 5,6%; của Bùi Hải Bình [[141](#_ENREF_141)], tỉ lệ khớp gối vẹo ngoài chiếm 33,6% và vẹo trong là 20,5%; của Nguyễn Thị Thanh Phượng [[143](#_ENREF_143)], tỉ lệ khớp gối vẹo ngoài chiếm 64,6% và vẹo trong chỉ chiếm 7,7%. Như vậy, tỉ lệ khớp gối vẹo ngoài (hay còn gọi chân khuỳnh, chân vòng kiềng, chân chữ O) là dạng thường gặp nhất ở người Việt Nam. Tỉ lệ biến dạng khớp gối của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu khác vì 75,5% các bệnh nhân của chúng tôi mắc bệnh gian đoạn sớm. Teo cơ quanh khớp cũng chỉ có tỉ lệ thấp 5,1%.

- Điểm VAS, điểm WOMAC

Để đánh giá mức độ đau và hạn chế vận động khớp gối, chúng tôi sử dụng các thang điểm VAS, WOMAC. Điểm VAS, WOMAC càng cao chứng tỏ càng đau, càng hạn chế chức năng. Trong nghiên cứu này, điểm VAS trung bình của gối phải là 4,7 ± 1,6 điểm, tương đương điểm VAS trung bình gối trái là 4,6 ± 1,5 điểm. Tỉ lệ bệnh nhân đau mức độ VAS nặng bên gối phải là 4,7% tương tự bên gối trái là 3,7% (Bảng 3.5). Các kết quả này đều thấp hơn so với nghiên cứu của Phạm Hoài Thu [[140](#_ENREF_140)] có VAS trung bình là 6,75 ± 0,78 điểm, tỉ lệ VAS đau khớp gối nặng là 56,9%; đồng thời thấp hơn so với nghiên cứu của Bùi Hải Bình [[141](#_ENREF_141)] có VAS trung bình là 6,82 ± 0,85 điểm, tỉ lệ VAS đau khớp gối nặng là 23%. Sự khác biệt là do hai tác giả này chỉ lựa chọn bệnh nhân có mức độ đau trung bình đến nặng để can thiệp điều trị.

Trong nghiên cứu của chúng tôi điểm WOMAC trung bình của gối phải là 21,3 ± 14,0 điểm, tương đương WOMAC trung bình gối trái là 20,6 ± 13,2 điểm. Các điểm WOMAC đau, cứng khớp, chức năng trung bình đều không có sự khác biệt giữa gối trái và phải. Điểm WOMAC trong nghiên cứu này thấp hơn trong nghiên cứu của Phạm Hoài Thu và Bùi Hải Bình cũng do hai tác giả này chỉ lựa chọn bệnh nhân có mức độ đau trung bình đến nặng để can thiệp điều trị.

- Nồng độ CRP

CRP huyết tương là yếu tố phản ánh mức độ viêm, nồng độ CRP huyết tương trung bình ở nhóm nam và nữ không khác biệt (Bảng 3.6). Nồng độ CRP huyết tương trung bình của tất cả 582 bệnh nhân THK gối là 2,9 ± 5,3 mg/L, tương tự kết quả trong nghiên cứu của Sanchez-Ramirez D.C. và cs [[145](#_ENREF_145)] là 2,9 ± 3,1 mg/L.

Trước đây THK được coi là nhóm bệnh khớp không viêm, hiện nay THK được xếp vào nhóm bệnh viêm mạn tính cấp độ thấp do béo phì và HCCH gây ra dù bệnh nhân đó có tình trạng thừa cân hay không. Một số nghiên cứu mối liên quan của CRP trong bệnh THK thấy CRP tương quan với mức độ nặng của THK gối, mức độ đau và với mức độ viêm màng hoạt dịch cục bộ hoặc mức tiến triển THK gối [[146](#_ENREF_146)]. Mô mỡ sản xuất nhiều cytokine gây viêm, chúng có thể kích thích gan sản xuất CRP [[147](#_ENREF_147)]. Béo phì là một yếu tố liên quan đến nồng độ CRP cao [[148](#_ENREF_148)]. Nghiên cứu của chúng tôi đưa ra được các kết quả tương tự nhận định trên. Nồng độ CRP trung bình trong nhóm mắc HCCH cao hơn nhóm không mắc HCCH (Bảng 3.11).

Tóm lại, do đặc điểm nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu mô tả của chúng tôi là các bệnh nhân ngoại trú, mắc bệnh chủ yếu ở các giai đoạn sớm 1, 2 chiếm 75,5% (Bảng 3.3) nên tỉ lệ triệu chứng sưng, tràn dịch, nóng, đỏ, hạn chế vận động, biến dạng khớp, teo cơ quanh khớp đều có tỉ lệ thấp; điểm VAS, điểm WOMAC trung bình đều thấp hơn các nghiên cứu can thiệp điều trị.

***4.1.2.3. Đặc điểm phân bố khớp gối mắc bệnh theo giai đoạn x quang***

XQ là phương pháp chẩn đoán hình ảnh đầu tiên được sử dụng trong chẩn đoán THK gối, cho tới nay nó vẫn được sử dụng để chẩn đoán xác định và phân loại giai đoạn bệnh.

Trong 905 khớp gối thoái hóa, tỉ lệ bốn giai đoạn XQ 1, 2, 3, 4 theo phân loại Kellgren và Lawrence lần lượt là 28,3%, 47,2%, 23,0%, 1,5% (Bảng 3.7), so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Phượng [[143](#_ENREF_143)], tỉ lệ bốn giai đoạn XQ lần lượt là 6,1%, 55,3%, 34,6%, 2,4%. Như vậy, tỉ lệ giai đoạn sớm 1, 2 của chúng tôi là 75,5% cao hơn của Nguyễn Thị Thanh Phượng là 61,4%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ giai đoạn 1 là 28,3%, cao hơn rất nhiều trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Phượng là 6,1%. Tỉ lệ bệnh nhân có giai đoạn sớm cao là do chúng tôi thu thập tất cả các bệnh nhân THK gối đến khám ngoại trú, không thu thập các trường hợp THK gối nặng phải điều trị nội trú như Nguyễn Thị Thanh Phượng.

Phân bố số khớp gối theo giai đoạn XQ THK là tương tự giữa bên phải và bên trái. Mỗi người có hai khớp gối, chia đều lực tải của cơ thể, khi bị THK có thể một bên bị trước một bên sau hoặc bị đồng thời cả hai bên, nhưng tính chung thì tỉ lệ số khớp gối bên phải tương đương với bên trái.

4.2. HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI CÁC GIAI ĐOẠN THOÁI HÓA KHỚP GỐI NGUYÊN PHÁT

4.2.1. Tỉ lệ hội chứng chuyển hóa trong bệnh thoái hóa khớp gối

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ mắc HCCH trong nhóm THK gối là 51,7% (Bảng 3.8), tương tự kết quả nghiên cứu của Shin D. [[102](#_ENREF_102)] tại Hàn Quốc là 52,4%, của ElSaid T.O. và cs [[104](#_ENREF_104)] tại Ai Cập là 53,7% và của Abourazzak F. và cs [[103](#_ENREF_103)] tại Ma Rốc là 48,5%. Tuy nhiên tỉ lệ mắc HCCH của chúng tôi cao hơn trong nghiên cứu của Xie D.X. và cs [[107](#_ENREF_107)] tại Trung Quốc là 20,3%; thấp hơn trong nghiên cứu của Yerima A. và cs [[108](#_ENREF_108)] tại Nigeria là 59,8% và của Puenpatom R.A. và cs [[5](#_ENREF_5)] tại Mỹ là 59%. Các nghiên cứu chỉ ra tỉ lệ HCCH trong THK dao động trong một khoảng rộng từ 20% đến gần 60%, tỉ lệ HCCH trong THK cao hơn trong nhóm không THK. Khoảng dao động tỉ lệ HCCH rộng là do các nghiên cứu sử dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán HCCH khác nhau, tiêu chuẩn chẩn đoán THK gối dựa vào lâm sàng hay chỉ dựa vào XQ, các thiết kế nghiên cứu lấy bệnh nhân THK ở các giai đoạn THK khác nhau… Ngay trong một nghiên cứu, khi Niu J. và cs [[100](#_ENREF_100)] áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán HCCH của NCEP thấy tỉ lệ HCCH ở nhóm nam là 26,7% nhưng khi áp dụng tiêu chuẩn NCEP sửa đổi, tỉ lệ HCCH tăng lên rõ rệt tới 34,2%. Đào Hùng Hạnh và cs [[149](#_ENREF_149)] nghiên cứu tỉ lệ HCCH theo 6 tiêu chuẩn chẩn đoán, ở các bệnh nhân nữ viêm khớp dạng thấp giai đoạn sớm, thấy tỉ lệ HCCH rất dao động, từ 17% đến 43%. Gandhi R. và cs [[150](#_ENREF_150)] xác định nguy cơ HCCH gây ra THK gối của chủng tộc châu Á cao hơn chủng tộc da đen và da trắng.

Tỉ lệ mắc HCCH trong nhóm nữ THK gối là 55,4% cao hơn ở nhóm nam là 28,2% với tỉ suất chênh OR là 3,2 và95% CI là 1,9 - 5,3 (p < 0,001) (Bảng 3.8). Kết quả của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của ElSaid T.O. và cs [[104](#_ENREF_104)] trên các bệnh nhân mắc THK gối, tỉ lệ mắc HCCH ở nhóm nữ là 62,4% cao hơn ở nhóm nam. Tuy nhiên kết quả của chúng tôi khác biệt với nghiên cứu của Niu J. và cs [[100](#_ENREF_100)] tại Mỹ thấy tỉ lệ HCCH ở nhóm nam THK gối là 26,7% cao hơn ở nhóm nữ là 22,9% và một nghiên cứu THK gối tại Iran, Maddah S. và cs [[151](#_ENREF_151)] thấy tỉ lệ HCCH ở nhóm nam là 24,0% cao ở nhóm nữ là 18,3%. Tại Mỹ, trong nhiều nghiên cứu thuần tập, cũng ghi nhận các kết quả không nhất quán, tỉ lệ HCCH ở nam hay ở nữ cao hơn [[58](#_ENREF_58)]. Trong nghiên cứu này, để giải thích tỉ lệ HCCH ở nữ cao hơn nam, chúng tôi đưa ra hai lý do. Thứ nhất do áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán HCCH khác nhau, chúng tôi áp dụng tiêu chuẩn IDF lấy vòng eo làm tiêu chuẩn bắt buộc, còn các nghiên cứu kia lấy theo tiêu chuẩn NCEP đánh giá đồng đều 5 tiêu chí mà không có tiêu chí bắt buộc. Thứ hai các bệnh nhân nữ của chúng tôi có vòng eo trung bình cao hơn ngưỡng 80 cm trong khi vòng eo trung bình ở nhóm nam thấp hơn ngưỡng 90 cm (Bảng 3.6), chính vì vậy tỉ lệ tỉ lệ mắc HCCH hóa trong nhóm nữ THK gối cao hơn hẳn nam giới.

Tỉ lệ mắc HCCH trong nhóm THK mắc béo phì là 72,6% cao hơn nhóm THK không mắc béo phì là 40,7% với tỉ suất chênh là 3,9 (Biểu đồ 3.1). IDF xem béo phì là tác nhân chính gây HCCH. Béo phì góp phần làm tăng đường huyết, THA, tăng triglyceride, giảm HDL-C, kháng insulin. Giảm cân có thể là cách tốt nhất để phòng ngừa HCCH [[4](#_ENREF_4)]. Tổ chức Y tế Thế giới đánh giá béo phì theo chỉ số BMI, không phân biệt mỡ - nạc, mỡ dưới da - mỡ bụng. IDF dùng chỉ số vòng eo đánh giá béo bụng và đưa ra tiêu chuẩn cho các tộc người khác nhau.

Tỉ lệ mắc HCCH tăng khi giai đoạn THK gối tăng dần (Biểu đồ 3.4), tỉ lệ HCCH trong các giai đoạn 1, 2, 3, 4 lần lượt là 34,7%, 55,4%, 63,5%, 72,7% (p < 0,001), điều đó có nghĩa khi THK gối tăng dần bệnh nhân càng có nhiều bệnh đi kèm như THA, rối loạn đường huyết, rối loạn lipid máu. Tỉ lệ mắc HCCH trong nhóm THK muộn cao hơn nhóm THK gối sớm với tỉ suất chênh là 2,0 và 95% CI từ 1,4 - 2,9 (p < 0,001) (Bảng 3.13). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Vasilic-Brasnjevic S. và cs [[72](#_ENREF_72)].

Bảng 3.12 cho thấy có mối liên quan giữa mắc HCCH và giai đoạn THK gối nhưng không có mối liên quan giữa béo phì và giai đoạn THK gối. Nói cách khác những người mắc THK gối giai đoạn 4 dễ mắc HCCH nhưng không dễ mắc béo phì. Những người THK gối thì tỉ lệ mắc HCCH tăng dần khi giai đoạn THK gối tăng dần, tỉ lệ THK giai đoạn 1 thấp nhất là 34,7% trong khi THK giai đoạn 4 là 72,7% sự khác biệt tỉ lệ này có ý nghĩa thống kê. Những người THK gối béo phì thì tỉ lệ mắc THK giai đoạn sớm đến muộn tăng dần, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này tương tự kết quả của Yerima A. và cs [[108](#_ENREF_108)].

4.2.2. Liên quan giữa béo phì và thoái hóa khớp gối

Béo phì là yếu tố nguy cơ lớn nhất của THK gối và là yếu tố cấu thành quan trọng của HCCH. Tỉ lệ mắc HCCH trong nhóm béo phì là 72,6% cao hơn nhóm không béo phì là 40,7% (Biểu đồ 3.1). Trong nghiên cứu này tỉ lệ béo phì là 34,5%; BMI trung bình là 24,0 ± 3,0 kg/m2 (Bảng 3.1); tỉ lệ tăng vòng eo là 71,3% (Bảng 3.8); vòng eo và BMI trung bình ở nhóm nam và nữ không khác biệt (Bảng 3.6) nhưng tỉ lệ tăng vòng eo ở nhóm nữ cao hơn nam (Bảng 3.8). Có mối tương quan rất chặt chẽ giữa vòng eo và BMI ở cả hai giới (Bảng 3.6). Trong nhóm nam giới vòng eo trung bình thấp hơn ngưỡng tăng vòng eo, ngược lại ở nhóm nữ, vòng eo trung bình cao hơn ngưỡng. Như vậy, tỉ lệ mắc HCCH trong nhóm nữ cao hơn nam là do tỉ lệ béo bụng ở nhóm nữ cao nam chứ không phải do khác biệt BMI.

Biểu đồ 3.1, tỉ lệ mắc THK gối 2 bên trong nhóm béo phì cao hơn nhóm không béo phì có ý nghĩa thống kê với tỉ suất chênh là 1,5. Điều này tương tự kết luận của Sellam J. và cs [[71](#_ENREF_71)], béo phì làm tăng nguy cơ THK gối, đặc biệt là THK gối hai bên. Đồng thời Sellam J. và cs [[71](#_ENREF_71)] thấy béo phì cũng liên quan với mức độ nặng của tổn thương XQ. Chúng tôi cũng thấy béo bụng (tăng vòng eo) có liên quan với THK giai đoạn muộn nhưng không phải BMI (Bảng 3.12). Như vậy, kết quả của chúng tôi phù hợp với Vasilic-Brasnjevic và cs [[72](#_ENREF_72)], béo bụng hoặc BMI ≥ 30 kg/m2 tương quan mạnh với giai đoạn XQ khớp gối.

Tăng vòng eo ở phụ nữ liên quan thuận với tỉ lệ mắc THK gối, nguyên nhân chính xác vẫn chưa rõ, nhưng trong các tộc người châu Á, tỉ lệ THK gối ở nhóm nữ luôn cao hơn nam [[101](#_ENREF_101)]. Béo phì góp phần gây THK gối thông qua cơ chế cơ sinh học và chuyển hóa. Béo phì làm gia tăng áp lực cơ học mạn tính tại khớp chịu tải trọng. Mô mỡ sản xuất các adipocytokine như leptin, adiponectin… chúng phối hợp với cytokine gây viêm IL-1β, TNF-α… gây ra tình trạng viêm màng hoạt dịch, suy thoái sụn; riêng leptin tác động trực tiếp lên các mô liên kết thúc đẩy hình thành và tiến triển THK [[76](#_ENREF_76)].

Biểu đồ 3.1 cho thấy tỉ lệ tăng triglyceride, giảm HDL-C, tăng vòng eo ở nhóm béo phì cao hơn nhóm không béo phì có ý nghĩa thống kê, trong đó tăng vòng eo có nguy cơ cao nhất OR = 9,8. Nhóm bệnh nhân béo phì thì 93,5% có tăng vòng eo, một bệnh nhân THK gối béo phì sẽ có nguy cơ tăng vòng eo hơn nhóm không béo phì 9,8 lần. Tỉ lệ mắc THK gối hai bên trong nhóm HCCH hoặc béo phì đều cao hơn nhóm không mắc. Bảng 3.10 cho thấy tỉ lệ mắc THK gối hai bên trong nhóm mắc HCCH là 61,8%, cao hơn nhóm không mắc HCCH (48,8%), nguy cơ bị THK gối hai bên ở nhóm mắc HCCH cao hơn nhóm không mắc 1,7 lần. Tương tự bảng 3.10 cho thấy tỉ lệ mắc THK gối hai bên trong nhóm béo phì là 62,2% cao hơn nhóm không béo phì là 52%, nguy cơ mắc THK gối hai bên ở nhóm béo phì so với nhóm không béo phì tăng gấp 1,5 lần.

4.2.3. Liên quan giữa tăng huyết áp và thoái hóa khớp gối

Ở người lớn tuổi thường có nhiều bệnh lý phối hợp, đặc biệt các bệnh mạn tính không lây. THK là một trong số các bệnh mạn tính không lây gặp phổ biến ở những người trên 60 tuổi và có nhiều bệnh đồng mắc như tăng huyết áp, ĐTĐ, rối loạn lipid máu, viêm loét dạ dày… đồng thời khó kiểm soát được huyết áp mục tiêu ở bệnh nhân THK vì sử dụng thuốc chống viêm giảm đau không steroid có thể làm giảm tác dụng của thuốc hạ huyết áp. Đây cũng là thách thức trong quản lý bệnh mạn tính ở người cao tuổi. Hệ mạch máu và hệ cơ xương khớp có cùng bản chất mô liên kết nên có thể có một cơ chế bệnh sinh chung giữa THK và THA.

Chỉ số HATT trung bình ở nhóm nam là 135,9 ± 20,9 mmHg, khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với nhóm nữ là 137,0 ± 22,1 mmHg. HATT trung bình tính chung trong quần thể THK gối của chúng tôi là 136,9 ± 21,9 mmHg, tương tự kết quả của Karvonen-Gutierrez C.A. và cs [[152](#_ENREF_152)], mức HATT trong nhóm THK gối là 139,7 mmHg. Chỉ số HATTr trung bình của nhóm nam là 87,0 ± 13,3 mmHg, khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với nhóm nữ là 85,6 ± 11,9 mmHg (Bảng 3.6).

Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng khái niệm “tăng huyết áp” theo tiêu chuẩn chẩn đoán HCCH của IDF, bao gồm HATT ≥ 130 và/hoặc HATTr ≥ 85 mmHg và/hoặc có tiền sử mắc bệnh THA, tiêu chuẩn này khác biệt tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh THA của Ủy ban Liên Quốc gia (Joint National Committee - JNC) 8 là HATT ≥ 140 và/hoặc HATTr ≥ 90 mmHg. Áp dụng theo IDF, tỉ lệ THA chung của các bệnh nhân THK gối là 64,3% trong đó tính riêng nhóm nam THK gối có tỉ lệ THA là 67,9% và nhóm nữ là 63,7% (Bảng 3.8), khác biệt tỉ lệ THA giữa hai nhóm nam nữ không có ý nghĩa thống kê. Tỉ lệ THA 64,3% của chúng tôi cao hơn của Phạm Hoài Thu [[140](#_ENREF_140)] và Bùi Hải Bình [[141](#_ENREF_141)] lần lượt là 11,1% và 42,8%. Khác biệt về tỉ lệ này là do việc áp dụng các định nghĩa và tiêu chuẩn THA khác nhau.

So với tác giả Puenpatom R.A. và cs [[5](#_ENREF_5)], nghiên cứu quần thể rất lớn dân Mỹ mắc các loại THK, thấy tỉ lệ THA trong quần thể THK là 77,7%. Như vậy, tỉ lệ THA trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn, có thể do sự khác biệt về chủng tộc và nhóm THK trong nghiên cứu của Puenpatom R.A. và cs bao gồm thoái hóa của tất cả các khớp chứ không đơn thuần chỉ THK gối.

THA là một thành tố của HCCH nên tỉ lệ THA trong nhóm THK gối mắc HCCH là 81,7% cao hơn nhóm không mắc HCCH là 45,6% với tỉ suất chênh OR là 5,3 (p < 0,05) (Biểu đồ 3.2). Tỉ lệ THA trong nhóm THK gối béo phì là 70,1% cao hơn nhóm không béo phì là 61,2% với tỉ suất chênh OR là 1,5 (Biểu đồ 3.1), đó là do béo phì liên quan với THA. Vì béo phì liên quan với THA, nên cần điều chỉnh BMI khi xem xét liên quan giữa THA và THK.

Tỉ lệ THA trong 4 giai đoạn THK gối khác biệt có ý nghĩa thống kê, tỉ lệ thấp nhất là giai đoạn 1 có 53,9% (Bảng 3.12). Tỉ lệ THA trong nhóm THK gối giai đọan nặng (giai đoạn 3, 4) là 75,0% cao hơn nhóm THK sớm (giai đoạn 1, 2) là 60,6% với tỉ suất chênh OR là 2,0 và 95% CI là 1,3 - 3,0 (p < 0,05) (Bảng 3.13). Trong nghiên cứu ROAD, khởi phát và tiến triển THK gối đều liên quan với THA sau khi điều chỉnh nhiều yếu tố nhiễu [[97](#_ENREF_97)]. Có rất ít tài liệu nghiên cứu giải thích mối liên quan giữa THA và THK. Một giả thuyết THA gây rối loạn chức năng nội mạc mạch, giảm tân tạo động tĩnh mạch, giảm tưới máu cục bộ ở các tổ chức ngoại vi bao gồm cả xương dưới sụn, giảm cung cấp oxy và chất dinh dưỡng, giảm trao đổi chất giữa xương dưới sụn và lớp sụn bao phủ. Ngoài ra, thiếu máu cục bộ dẫn đến tăng chết theo chương trình của các tế bào xương dưới sụn cùng những bất thường chu chuyển xương dưới sụn [[75](#_ENREF_75)]. Kháng insulin và béo bụng là hai yếu tố chính liên quan đến sinh lý bệnh của HCCH, góp phần làm tăng huyết áp, thúc đẩy tổn thương mạch máu trong mô tim, thận, não. Kháng insulin và tăng insulin gây THA thông qua kích hoạt hệ thần kinh giao cảm và hệ renin-angiotensin-aldosterone. Mô mỡ nội tạng, một cơ quan hoạt động chuyển hóa, liên quan với kháng insulin thông qua bài tiết các adipocytokine (leptin, adiponectin…) liên quan đến quá trình viêm, rối loạn chức năng nội mô, THA và xơ vữa động mạch [[153](#_ENREF_153)].

4.2.4. Liên quan giữa đường huyết, kháng insulin và thoái hóa khớp gối

**-** Đường huyết

ĐTĐ týp 2 được coi là yếu tố nguy cơ của THK gối. Trong một phân tích gộp của Louati K. và cs [[79](#_ENREF_79)], tỉ lệ mắc ĐTĐ týp 2 trong bệnh THK là 14,4% và nguy cơ THK trong nhóm ĐTĐ cao hơn nhóm không ĐTĐ với OR bằng 1,46 (95% CI từ 1,08 - 1,96). Trong nghiên cứu của chúng tôi, không thấy khác biệt về nồng độ đường huyết trung bình, tỉ lệ tăng đường huyết giữa nhóm nam và nữ (Bảng 3.6 và 3.8); giữa nhóm béo phì và không béo phì (Biểu đồ 3.1). Tuy nhiên tăng đường huyết là một tiêu chuẩn chẩn đoán HCCH nên tỉ lệ tăng đường huyết trong nhóm mắc HCCH cao hơn nhóm không mắc 4,2 lần, có ý nghĩa với p < 0,05 (Biểu đồ 3.2). Tỉ lệ tăng đường huyết trong bốn giai đoạn THK khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,01 (Bảng 3.12). Tỉ lệ tăng đường huyết trong nhóm THK gối giai đoạn muộn cao hơn nhóm giai đoạn sớm 1,5 lần với p < 0,05 (95% CI trong khoảng 1,04 - 2,2) (Bảng 3.13).

Nồng độ glucose trung bình ở nhóm nam là 5,7 ± 1,1 mmol/L ngang bằng ở nhóm nữ là 5,6 ± 1,0 mmol/L (Bảng 3.6). Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng khái niệm “tăng đường huyết” theo tiêu chuẩn chẩn đoán HCCH của IDF bao gồm glucose ≥ 5,6 mmol/L và/hoặc có tiền sử mắc bệnh ĐTĐ. Điều này khác với tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh ĐTĐ của IDF. Tỉ lệ tăng đường huyết của các bệnh nhân THK gối là 43,6%, trong đó tính riêng tỉ lệ tăng đường huyết ở nhóm nam là 43,6%, khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với nhóm nữ là 43,7% (Bảng 3.8). Nghiên cứu của Puenpatom R.A. và cs [[5](#_ENREF_5)] thấy tỉ lệ tăng đường huyết trong quần thể THK là 30,7%. Như vậy, tỉ lệ tăng đường huyết trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn, có thể do sự khác biệt về qui mô nghiên cứu và khác biệt về tuổi của các đối tượng trong nghiên cứu của Puenpatom R.A. trẻ hơn từ 18 tuổi trở lên, tuổi trung bình thấp hơn chúng tôi, trong khi chỉ tiêu đường huyết tăng dần theo tuổi. So với tác giả ElSaid T.O. và cs [[104](#_ENREF_104)], tỉ lệ tăng đường huyết trong nhóm THK gối là 36,1% thấp hơn tỉ lệ của chúng tôi.

Cho tới nay chưa có số liệu về tỉ lệ ĐTĐ týp 2 trong nhóm THK tại Việt Nam. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng thuật ngữ tăng đường huyết để chỉ các trường hợp ĐTĐ týp 2 hoặc tăng đường huyết lúc đói chứ không tách biệt ĐTĐ týp 2 nên tỉ lệ tăng đường huyết của chúng tôi cao hơn nhiều nghiên cứu khác.

- HbA1c

HbA1c trung bình ở nhóm nam là 5,8 ± 0,7 %, không khác biệt so với nhóm nữ là 5,8 ± 0,7 % (Bảng 3.6). Tương tự Yoshimura N. và cs [[97](#_ENREF_97)], HbA1c trung bình ở nhóm nam (5,09 ± 0,75 %) không khác biệt nhóm nữ (5,39 ± 0,80 %); tuy nhiên HbA1c trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn, có thể do việc kiểm soát đường huyết ở người Việt Nam kém hơn người Nhật.

- Nồng độ insulin

Nồng độ insulin trung bình của nhóm mắc HCCH cao hơn nhóm không mắc HCCH (Bảng 3.11). Nồng độ insulin trung bình ở nhóm nam là 8,2 ± 5,4 µU/mL thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm nữ là 9,6 ± 5,9 µU/mL (Bảng 3.6). Kết quả này khác biệt kết quả của Garessus E.D. và cs [[84](#_ENREF_84)], nồng độ insulin trung bình ở nhóm nam là 9,03 µU/mL cao hơn ở nhóm nữ là 8,15 µU/mL. Sự khác biệt này có thể do khác biệt về chủng tộc da trắng và da vàng trong hai nghiên cứu.

**-** Chỉ số HOMA-IR

HOMA-IR trung bình nhóm mắc HCCH cao hơn nhóm không mắc HCCH (Bảng 3.11). HOMA-IR trung bình của nhóm nam là 2,1 ± 1,5 thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm nữ là 2,5 ± 1,9 (Bảng 3.6). Chỉ số HOMA-IR được tính dựa trên nồng độ glucose và insulin, nên trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ glucose tương đồng giữa hai giới, nồng độ insulin ở nhóm nữ cao hơn nam nên HOMA-IR ở nhóm nữ cũng cao hơn ở nhóm nam. Kết quả này khác biệt với kết quả trong nghiên cứu của Garessus E.D. và cs [[84](#_ENREF_84)], HOMA-IR trung bình ở nhóm nam là 2,24 cao hơn ở nhóm nữ là 1,92. Sự khác biệt này có thể do liên quan đến chủng tộc da trắng và da vàng trong hai nghiên cứu, người Việt Nam da vàng có xu hướng ăn nhiều tinh bột hơn nên các chỉ số về đường huyết, insulin, HOMA-IR cao hơn. Theo hai phân tích gộp của Louati K. và cs [[79](#_ENREF_79)] cùng Williams M.F. và cs [[80](#_ENREF_80)], ĐTĐ týp 2 là yếu tố nguy cơ của THK. Trong tất cả các thành phần của HCCH, chỉ riêng ĐTĐ được coi là yếu tố nguy cơ độc lập với tiến triển của THK gối [[81](#_ENREF_81)]. Có hai cơ chế ĐTĐ týp 2 tác động trên mô khớp. Thứ nhất tăng đường huyết mạn tính gây stress oxy hóa, tăng sản xuất cytokine gây viêm, tích lũy AGEs trong mô khớp, giảm biệt hóa tế bào gốc tiềm năng. Thứ hai kháng insulin cục bộ tại màng hoạt dịch bệnh nhân ĐTĐ và viêm mạn tính cấp độ thấp liên quan đến béo phì kháng insulin.

4.2.5. Liên quan giữa rối loạn lipid và thoái hóa khớp gối

Có nhiều bằng chứng nghiên cứu trên người và trên động vật thấy rối loạn lipid liên quan đến THK. Ở những con chuột bị biến đổi gen để gây ra bất thường chuyển hóa lipid và không béo phì thấy xuất hiện THK [[91](#_ENREF_91)]. Lắng đọng lipid trong tế bào sụn xuất hiện từ rất sớm [[92](#_ENREF_92)]. Theo Tsezou A. và cs [[93](#_ENREF_93)], khi sụn thoái hóa sẽ giảm biểu hiện gen điều hòa hấp thu cholesterol vào tế bào gây tích tụ cholesterol trong tế bào sụn. Theo một giả thuyết, sự thay đổi lipid ảnh hưởng đến quá trình tạo xương sụn, tạo mỡ có thể gây ra cảm ứng bất thường trong biệt hóa tế bào trung mô. Một giả thuyết khác là LDL oxy hóa (oxLDLs), gây xơ vữa động mạch, thúc đẩy phản ứng viêm trong THK. Tăng acid béo tự do có thể gây kháng insulin.

Hiện nay, có quan điểm cho rằng, tổn thương xương dưới sụn xảy ra sớm nhất trong quá trình khởi phát THK [[94](#_ENREF_94)]. Theo dõi 148 phụ nữ trung niên có tăng cholesterol và tăng triglyceride, Davies-Tuck M.L. và cs [[90](#_ENREF_90)] thấy tăng tổn thương tủy xương trên cộng hưởng từ sau hai năm theo dõi ở nhóm phụ nữ không có tiền sử THK. Wang Y. và cs [[96](#_ENREF_96)] điều trị rối loạn lipid bằng statin cho các bệnh nhân THK gối sau 2 năm thấy statin làm chậm biến đổi cấu trúc và giảm tiến triển THK.

Triglyceride: Tỉ lệ tăng triglyceride trong các bệnh nhân THK gối là 56,5%, không khác biệt giữa nhóm nam và nữ (Bảng 3.8). Tỉ lệ tăng triglyceride trong nhóm béo phì cao hơn nhóm không béo phì với tỉ suất chênh giữa hai nhóm lần lượt là 1,7 (Biểu đồ 3.1). Tỉ lệ tăng triglyceride ở nhóm mắc HCCH cao hơn nhóm không mắc HCCH có ý nghĩa thống kê, với nguy cơ OR 9,5 (Biểu đồ 3.2). Không có mối liên quan giữa tăng triglyceride với giai đoạn 4 THK gối (Bảng 3.12). Tỉ lệ tăng triglyceride trong giai đoạn muộn cao hơn so với giai đoạn sớm với tỉ suất chênh 1,6 (Bảng 3.13). Nồng độ triglyceride trung bình là 2,1 ± 1,4 mmol/L, ở nhóm nam là 2,4 ± 1,6 mmol/L cao hơn ở nhóm nữ là 2,0 ± 1,4 mmol/L (Bảng 3.7).

HDL-C: Tỉ lệ giảm HDL-C ở nhóm mắc HCCH cao hơn nhóm không mắc HCCH có ý nghĩa thống kê, với nguy cơ OR là 8,6 (Biểu đồ 3.2). Không có mối liên quan giữa tỉ lệ giảm HDL-C với giai đoạn 4 THK gối (Bảng 3.12). Không có sự khác biệt về tỉ lệ giảm HDL-C giữa hai nhóm giai đoạn sớm, muộn (Bảng 3.13). Nồng độ HDL-C trung bình là 1,3 ± 0,4 mmol/L, ở nhóm nam là 1,2 ± 0,3 mmol/L, thấp hơn ở nhóm nữ là 1,4 ± 0,4 mmol/L (Bảng 3.7).

Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ tăng triglyceride 56,5% tương đương tỉ lệ giảm HDL-C 54% (Bảng 3.8), kết quả này phù hợp nghiên cứu của Bùi Hải Bình là 52,4%. So với kết quả nghiên cứu của Garessus E.D. và cs [[84](#_ENREF_84)], nồng độ triglyceride trung bình là 1,08 mmol/L và nồng độ HDL-C trung bình là 1,5 mmol/L thì nồng độ triglyceride của chúng tôi cao hơn, nồng độ HDL-C thấp hơn, tức là tình trạng rối loạn lipid trong nghiên cứu của chúng tôi nặng hơn. Sự khác biệt này có thể do khác biệt về chủng tộc, người Việt Nam có xu hướng ăn nhiều tinh bột hơn nên xu hướng tỉ lệ tăng triglyceride cao hơn, giảm HDL-C mạnh hơn.

4.3. NỒNG ĐỘ LEPTIN, IL-1β HUYẾT TƯƠNG VÀ TỈ SỐ IL-1β/LEPTIN

Từ 582 bệnh nhân THK gối thuộc nhóm bệnh, chúng tôi rút ra nhóm bệnh\* gồm 164 bệnh nhân để định lượng leptin, IL-1β huyết tương; so sánh với nồng độ leptin, IL-1β của nhóm chứng là 78 người khỏe mạnh.

4.3.1. So sánh một số đặc điểm giữa nhóm bệnh, nhóm bệnh\*, nhóm chứng

Bảng 3.15 trình bày các chỉ tiêu nhân trắc và xét nghiệm cơ bản của nhóm chứng là những người khỏe mạnh không mắc đồng thời cả HCCH và THK, do đó các kết quả trong giới hạn bình thường. Bảng 3.16 cho thấy, nhóm bệnh và nhóm bệnh\* tương đồng về giới, tuổi, BMI và tỉ lệ mắc HCCH chứng tỏ nhóm bệnh\* là nhóm đại diện cho nhóm bệnh. Nhóm bệnh\* và nhóm chứng tương đồng về tỉ lệ giới (tỉ lệ nữ lần lượt là 86,0% và 85,9%) nhưng khác biệt về BMI, tỉ lệ HCCH.

4.3.2. Nồng độ leptin huyết tương trong bệnh thoái hóa khớp gối

***4.3.2.1. Nồng độ leptin huyết tương***

THK không chỉ do sờn rách mà còn bị tác động bởi các yếu tố viêm mạn tính hệ thống cấp độ thấp. Leptin đóng vai trò chính trong cơ chế bệnh sinh của THK gây ra do béo phì. Leptin gây tổn thương khớp thông qua tác động kép cả đồng hóa và dị hóa mô khớp. Tác dụng đồng hóa của leptin trên tế bào sụn thông qua kích thích phát triển sụn và tăng tổng hợp proteoglycan; trên tạo cốt bào gây hình thành gai xương [[6](#_ENREF_6)]. Tuy nhiên, leptin còn là chất gây viêm, kích thích tăng sản xuất cytokine gây viêm IL-1β, MMP-9, MMP-13 và NO gây dị hóa sụn [[40](#_ENREF_40)], [[42](#_ENREF_42)]. Gai xương, mô mỡ dưới xương bánh chè và màng hoạt dịch thoái hóa có thể sản xuất và giải phóng leptin vào trong dịch khớp.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi định lượng nồng độ leptin huyết tương của 164 bệnh nhân THK gối, kết quả nồng độ leptin có giá trị từ 0,07 - 75,8 ng/mL, trung vị 9,5 ng/mL; khoảng tứ phân vị 5,8 - 14,3 ng/mL; trung bình 11,5 ± 10,0 ng/mL (Bảng 3.16). Nghiên cứu của Zheng S. và cs [[113](#_ENREF_113)] trên 205 bệnh nhân THK gối người Trung Quốc có BMI tương tự chúng tôi và có leptin trung bình tương tự chúng tôi là 10,65 ± 13,10 ng/mL. Kết quả xét nghiệm leptin của chúng tôi thấp hơn đa số các kết quả đã được công bố trong bảng 4.1 dưới đây, là do sự khác biệt về mức độ béo phì, BMI trung bình trong các nghiên cứu này cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi, mà nồng độ leptin tăng tương quan với độ béo phì.

Bảng 4.1. Nồng độ leptin trong một số nghiên cứu về thoái hóa khớp gối

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tác giả, phương pháp xét nghiệm leptin, quốc gia | Đối tượng | Leptin  (ng/mL) | BMI  (kg/m2) |
| Nghiên cứu của chúng tôi  ELISA (Việt Nam) | 164 bệnh nhân THK gối | 11,5 ± 10,0 | 24,4 ± 3,5 |
| Iwamoto J. và cs [[154](#_ENREF_154)] Radioimmunoassay (Nhật) | Phụ nữ  sau mãn kinh | 9,7 ± 4,7 | 24,1 ± 3,4 |
| Zheng S. và cs [[113](#_ENREF_113)]  ELISA (Trung Quốc) | 205 bệnh nhân THK gối | 10,65 ± 13,10 | 25,5 ± 4,3 |
| Calvet J. và cs [[18](#_ENREF_18)]  ELISA (Tây Ba Nha) | 115 phụ nữ  THK gối | 42,1 ± 29,6 | 30,5 ± 6,4 |
| Martel-Pelletier J. và cs [[19](#_ENREF_19)] ELISA (Canada) | 138 bệnh nhân THK gối | 45 ± 36 | 31,7 ± 5,8 |
| Karvonen-Gutierrez C.A. và cs [[152](#_ENREF_152)] ELISA (Mỹ) | 543 phụ nữ trung niên THK gối XQ | 40,6 ± 20,1 | 38,1 ± 8,5 |
| Karvonen-Gutierrez C.A. và cs ELISA [[152](#_ENREF_152)] (Mỹ) | 434 THK gối XQ  ≥ 60 tuổi | 18,9  (SE 0,29) | 29,4  (SE 0,13) |
| Staikos C. và cs [[115](#_ENREF_115)]  ELISA (Hi Lạp) | 96 bệnh nhân  THK gối | 17,0  (0,6 - 65,8) | 31,4 ± 4,6 |
| Hussein N.A. và cs [[139](#_ENREF_139)]  ELISA (Ai Cập) | 84 bệnh nhân THK gối béo phì | 12,4 ± 1,9 | 35,3 ± 4,8 |

Theo hiểu biết của chúng tôi, hiện nay tại Việt Nam có ít nghiên cứu về leptin, nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên đánh giá nồng độ leptin huyết tương trên bệnh nhân THK gối nên thiếu các dữ liệu so sánh, chúng tôi chỉ có thể so sánh với các nghiên cứu nồng độ leptin huyết tương ở bệnh nhân thừa cân béo phì và bệnh nhân ĐTĐ týp 2. Các kết quả leptin huyết tương trung bình trong nhóm THK gối của chúng tôi tương tự kết quả của Võ Minh Phương [[129](#_ENREF_129)] trên đối tượng béo phì, nồng độ leptin trung bình là 10,74 ± 5,61 ng/mL, cao hơn của nhóm chứng 6,75 ± 5,17 ng/mL; trung vị và khoảng tứ phân vị là 9,56 (5,99 - 13,94) ng/mL. Kết quả trung vị nồng độ leptin trong nhóm THK gối của chúng tôi là 9,5 ng/mL cao hơn nghiên cứu của Nguyễn Văn Hoàn [[130](#_ENREF_130)] ở nhóm ĐTĐ týp 2 là 1202,75 pg/mL.

Trong 164 bệnh nhân THK gối của chúng tôi, kết quả nồng độ leptin có giá trị trung vị 9,5 ng/mL và khoảng tứ phân vị là 5,8 - 14,3 ng/mL cao hơn có ý nghĩa thống kê so với kết quả của nhóm chứng là 78 người khỏe mạnh không mắc cả THK và HCCH với các giá trị trung vị là 0,5 ng/mL, khoảng tứ phân vị là 0,3 - 0,7 ng/mL (Bảng 3.21). Trong nhóm bệnh\*, nồng độ leptin ở nữ cao hơn nam, ở nhóm béo phì cao hơn nhóm không béo phì, ở nhóm mắc HCCH cao hơn nhóm không mắc HCCH (Bảng 3.16; 3.17; 3.18). Nồng độ leptin cao nhất ở nhóm THK mắc HCCH, cao hơn nhóm THK không mắc HCCH, thấp nhất ở nhóm chứng khỏe mạnh (Bảng 3.23), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,001. Điều này cho thấy leptin có vai trò trung gian trong mối quan hệ giữa leptin với HCCH và leptin với THK.

***4.3.2.2. Liên quan giữa nồng độ leptin với một số chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng***

Trong nhóm bệnh\* gồm 164 bệnh nhân THK gối, chúng tôi khảo sát mối tương quan tuyến tính giữa nồng độ leptin với các thành phần của HCCH, chỉ số viêm CRP, cytokine gây viêm IL-1β, kháng insulin, tuổi, chỉ tiêu nhân trắc ở tất cả các đối tượng và một khảo sát tách riêng theo từng giới vì nồng độ leptin khác biệt ở hai giới. Kết quả nồng độ leptin huyết tương tương quan thuận với các chỉ tiêu liên quan đến béo phì (vòng eo, cân nặng, BMI) và các chỉ tiêu đánh giá kháng insulin (nồng độ insulin và HOMA-IR) (Bảng 3.24). Tuy nhiên nồng độ leptin huyết tương không tương quan với các thành phần hội chứng chuyển hóa trừ vòng eo. Cụ thể, nồng độ leptin không tương quan với HATT, HATTr, glucose, triglyceride, HDL-C, IL-1β, CRP, tuổi. Trong nhóm nam, nồng độ leptin huyết tương có tương quan thuận mức độ rất chặt với vòng eo (r = 0,723 và p < 0,001), tương quan thuận mức độ khá chặt với cân nặng, BMI, insulin, HOMA-IR. Trong nhóm nữ, có mối tương quan thuận mức độ vừa đến khá chặt giữa nồng độ leptin huyết tương với vòng eo, cân nặng, BMI, insulin, HOMA-IR và HbA1c.

***- Leptin và béo phì (BMI, vòng eo, cân nặng)***

*+ Tương quan giữa nồng độ leptin huyết tương với BMI*

BMI là cách tiếp cận thông dụng nhất để phân độ béo phì ở từng cá nhân trong thực hành và trong nghiên cứu. BMI được tính toán dựa trên công thức chứa chiều cao, cân nặng. Ở người trưởng thành chiều cao là yếu tố ít thay đổi, đồng thời thay đổi trong biên độ thấp, còn cân nặng dễ thay đổi hơn và thay đổi trong phạm vị rộng, BMI tương quan thuận rất chặt với cân nặng.

Có mối tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ leptin huyết tương với BMI (r = 0,489 và p < 0,001) (Bảng 3.24), kết quả này tương tự kết quả của Staikos C. và cs [[115](#_ENREF_115)] (r = 0,49 và p < 0,01) và mức độ hơi kém chặt chẽ hơn của Manoy P. và cs [[122](#_ENREF_122)] (r = 0,57 và p < 0,001).

Xét riêng theo từng giới, có mối tương quan thuận mức độ khá chặt giữa nồng độ leptin huyết tương với BMI trong nhóm bệnh nhân nữ THK gối (r = 0,514 và p < 0,001), trong nhóm nam (r =0,548 và p < 0,01). Kết quả của chúng tôi tương tự kết quả trong nghiên cứu của Perruccio A.V. và cs [[114](#_ENREF_114)], có mối tương quan thuận khá chặt giữa leptin huyết tương với BMI ở nhóm nữ, nam lần lượt là (r = 0,58 và p <0,001), (r = 0,68 và p <0,001). Đồng thời kết quả tương quan thuận mức độ khá chặt của chúng tôi cũng giống kết quả của Iwamoto J.[[154](#_ENREF_154)] trên phụ nữ Nhật, cùng chủng tộc Châu Á (r = 0,693 và p < 0,001).

Ngoài ra, chúng tôi cũng nhận thấy trung vị nồng độ leptin tăng dần trong các nhóm có BMI tăng dần (Bảng 3.28). Nhiều nghiên cứu khẳng định có tương quan giữa leptin huyết tương và BMI, nồng độ leptin huyết tương tăng ở những người béo phì và tương quan với phần trăm mỡ cơ thể [[45](#_ENREF_45)], [[154](#_ENREF_154)]; nồng độ leptin giảm sau khi giảm cân [[45](#_ENREF_45)]. Nồng độ leptin huyết tương và dịch khớp cao ở bệnh nhân béo phì bị THK, chứng tỏ leptin có vai trò kiểm soát quá trình viêm tại khớp [[155](#_ENREF_155)]. Nghiên cứu thực nghiệm, chuột béo phì cực độ (chủng chuột không có leptin hoặc không có thụ thể leptin) cũng không làm tăng tỉ lệ THK [[43](#_ENREF_43)], chứng tỏ béo phì cần có leptin để gây THK gối [[110](#_ENREF_110)].

*+ Tương quan giữa nồng độ leptin với vòng eo*

Có mối tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ leptin với vòng eo (r = 0,417 và p < 0,001), cùng mức độ tương quan trong nghiên cứu của Manoy P. và cs [[122](#_ENREF_122)] (r = 0,49 và p < 0,001), mối tương quan này thậm chí còn đạt cấp độ mạnh hơn nếu xét riêng ở nhóm nam với mức tương quan là rất chặt (r = 0,723).

***+*** *Tương quan giữa nồng độ leptin với cân nặng*

Mặc dù cân nặng không phải là tiêu chí đánh giá béo phì nhưng kết quả của chúng tôi thấy có tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ leptin với cân nặng (r = 0,459 và p < 0,001). Kết quả này tương tự của Iwamoto J. [[156](#_ENREF_156)] trên các đối tượng THK gối (r = 0,392 và p = 0,0084) nhưng mức độ tương quan thấp hơn nghiên cứu của Iwamoto J. [[154](#_ENREF_154)] (r = 0,792 và p < 0,0001) ở đối tượng phụ nữ sau mãn kinh. Trong 3 chỉ số nhân trắc là cân nặng, chiều cao, vòng eo thì chiều cao gần như là hằng định, cân nặng và vòng eo biến thiên nhiều và có xu hướng tương quan thuận, chính vì vậy khi cân nặng tăng sẽ kèm tăng vòng eo và BMI, do đó 3 chỉ tiêu này có cùng xu hướng tương quan với nồng độ leptin nhưng ở các mức tương quan có thể khác nhau đôi chút.

***- Leptin và kháng*** ***insulin (HOMA-IR, insulin, đường huyết, HbA1c)***

Kháng insulin là insulin giảm hoặc mất tác dụng sinh học trong khi tế bào beta tuyến tụy vẫn bài tiết insulin đầy đủ thậm chí bài tiết tăng để bù trừ. Bình thường, tăng glucose máu sau ăn sẽ kích thích tế bào beta tuyến tụy giải phóng insulin. Insulin kích thích hấp thu glucose vào tế bào, sau đó đường phân hoặc dự trữ dưới dạng glycogen trong mô gan, cơ, mỡ. Chất vận chuyển glucose 4 (glucose transporter) là chất vận chuyển quan trọng nhất ở mô cơ và mỡ. Insulin kích thích chất vận chuyển glucose 4 từ tương bào đến màng tế bào để đưa glucose từ ngoài vào bên trong tế bào. Insulin cũng tác động trên chuyển hóa lipid, làm tăng tổng hợp mỡ đồng thời ức chế li giải mỡ. Trong kháng insulin, sự hấp thu glucose phụ thuộc insulin, đường phân và tổng hợp glycogen đều bị suy yếu do giảm hoặc mất tác dụng sinh học giữa insulin với thụ thể tại tế bào đích dẫn tới tăng đường huyết [[4](#_ENREF_4)]. Tăng insulin thể hiện kháng insulin. Chỉ số kháng insulin tương quan với số lượng yếu tố chuyển hóa bất thường, khi tập hợp số lượng các yếu tố bất thường đủ hợp thành HCCH thì hầu hết các bệnh nhân mắc HCCH đều có kháng insulin. Kháng insulin liên quan chặt với một số thành phần của HCCH nhưng liên quan yếu với THA [[4](#_ENREF_4)]. Các nghiên cứu thấy tăng insulin cấp (2 – 3 giờ) không ảnh hưởng đến nồng độ leptin nhưng tăng insulin mạn (vài ngày) gây tăng leptin máu [[157](#_ENREF_157)]. Trong tình trạng kháng insulin hoặc tăng insulin hoặc tăng triglyceride, insulin tác động lên chuyển hóa glucose rồi thông qua con đường glucosamin có vai trò như một hệ thống “cảm biến dinh dưỡng” gây điều chỉnh tăng biểu hiện leptin [[158](#_ENREF_158)].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trên 164 bệnh nhân THK gối thấy:

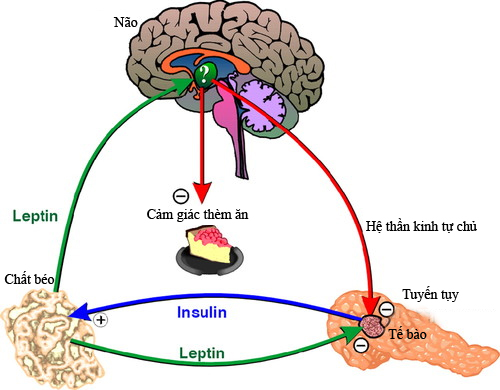
- Có tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ leptin với HOMA-IR (r = 0,346 và p < 0,001); xét riêng trong nhóm bệnh nhân nam đạt mối tương quan thuận mức khá chặt (r = 0,626 và p = 0,001), ở nhóm nữ vẫn giữ nguyên tương quan mức độ vừa.

- Có tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ leptin với nồng độ insulin (r = 0,403 và p < 0,001); xét riêng trong nhóm bệnh nhân nam đạt mối tương quan thuận mức khá chặt (r = 0,668 và p = 0,001), ở nhóm nữ vẫn giữ nguyên tương quan mức độ vừa.

- Không có tương quan giữa nồng độ leptin với nồng độ glucose máu lúc đói và HbA1c, tương tự trong hai nghiên cứu của Võ Minh Phương [[129](#_ENREF_129)] và Nguyễn Văn Hoàn [[130](#_ENREF_130)].

Hầu hết các nghiên cứu cùng tìm thấy tương quan thuận (nhiều mức độ khác nhau) giữa nồng độ leptin với HOMA-IR và nồng độ insulin, trên nhiều đối tượng bệnh nhân khác nhau [[159](#_ENREF_159)], [[160](#_ENREF_160)], [[161](#_ENREF_161)]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của Võ Minh Phương [[129](#_ENREF_129)] trên các bệnh nhân béo phì thấy nồng độ leptin có tương quan thuận mức độ vừa với HOMA-IR và nồng độ insulin. Kết quả này cũng tương tự kết quả nghiên cứu của Nguyễn Văn Hoàn [[130](#_ENREF_130)] trên các bệnh nhân ĐTĐ týp 2 thấy nồng độ leptin có tương quan thuận mức độ vừa với HOMA-IR (r = 0,48 và p < 0,0001), mức độ khá chặt với nồng độ insulin (r = 0,52 và p < 0,0001).

Chúng tôi tiến hành khảo sát hồi qui đa biến, kết quả là các chỉ số insulin, BMI, HOMA-IR ảnh hưởng đến khoảng 29,8% nồng độ leptin huyết tương của nhóm bệnh nhân nữ mắc THK gối, trong đó insulin có tác động mạnh nhất, với hệ số beta chuẩn hóa là 0,76 (p < 0,001). Điều này càng chứng tỏ kháng insulin và kháng leptin có mối liên quan. Leptin có tác dụng tích cực đối với hoạt động của insulin trong chuyển hóa glucose ở người và động vật thí nghiệm. Thiếu leptin gây tăng trọng lượng cơ thể kèm kháng insulin, liệu pháp điều trị leptin thay thế ở những người thiếu leptin huyết tương bẩm sinh làm cải thiện nhạy cảm insulin. Ngược lại, người béo phì thường có nồng độ leptin cao (hiện tượng kháng leptin) liên quan đến kháng insulin. Leptin ức chế tế bào β tụy người béo phì tiết insulin, gia tăng nồng độ leptin thường xuyên làm hệ thống thụ thể leptin trên màng tế bào β kém nhạy cảm với leptin, dẫn tới tăng tổng hợp insulin. Đây là tình trạng mất điều hòa trục mô mỡ - tụy nội tiết làm insulin được tiết ra nhiều hơn. Nồng độ insulin tăng cao tác dụng feedback dương tính đến mô mỡ lại kích thích sự tạo mỡ, tăng khối lượng mỡ làm tăng tiết leptin tạo thành vòng xoắn bệnh lý [[162](#_ENREF_162)]. Insulin kích thích tạo mỡ và làm tăng sản xuất leptin từ mô mỡ. Leptin ức chế ngược trở lại để giảm bài tiết insulin và giảm biểu hiện gen insulin bằng cách gián tiếp thông qua kích thích hệ thần kinh tự chủ hoặc trực tiếp thông qua các thụ thể leptin trên các tế bào β tuyến tụy [[163](#_ENREF_163)].

**

Hình 4.1. Trục mô mỡ - tụy nội tiết

*\* Nguồn: theo Kieffer T.J., Habener J.F. (2000) [*[*163*](#_ENREF_163)*].*

***- Leptin và huyết áp***

Trong nghiên cứu này chúng tôi không tìm được bất cứ tương quan nào giữa nồng độ leptin ở bệnh nhân THK gối với các chỉ số huyết áp, ở cả nhóm nam và nhóm nữ. Trong một nghiên cứu trên nam giới người Nhật thấy trong nhóm người có huyết áp bình thường (HATT < 130 mmHg và HATTr < 85 mmHg), leptin có liên quan thuận với HATT không phụ thuộc vào mức độ kháng insulin, nhưng không liên quan với HATTr. Tuy nhiên, trong nhóm huyết áp cao, leptin không liên quan với cả HATT và HATTr. Những phát hiện này cho thấy leptin có thể làm tăng trương lực động mạch, dẫn đến tăng HATTr chỉ trong phạm vi huyết áp bình thường [[164](#_ENREF_164)]. Võ Minh Phương [[129](#_ENREF_129)] thấy nồng độ leptin không khác biệt giữa hai nhóm béo phì kèm THA với nhóm béo phì không THA, nhưng nhóm bệnh nam, nồng độ leptin tương quan thuận mức độ vừa với HATT và HATTr, ngược lại trong nhóm bệnh nữ, không tìm được bất cứ tương quan nào giữa giữa hai yếu tố này. Al-Hamodi Z. và cs [[160](#_ENREF_160)] thấy tương quan thuận giữa nồng độ leptin với HATT, HATTr ở cả hai giới.

Các kết quả nghiên cứu mối quan hệ giữa leptin và huyết áp là không thống nhất. Leptin tham gia vào quá trình hình thành bệnh xơ vữa động mạch và bệnh tim mạch do thụ thể leptin được phân bố rộng rãi trong mô ngoại vi bao gồm cả hệ tim mạch. Một số nghiên cứu thấy nồng độ leptin là một dự báo độc lập về bệnh động mạch vành [[165](#_ENREF_165)]. Có vài nghiên cứu trên người chứng minh nồng độ leptin có liên quan đến THA, ngược lại một số khác không thấy có liên quan gì. Tác động của leptin đến chức năng nội mô mạch máu, một yếu tố quan trọng cho việc bắt đầu hình thành các tổn thương xơ vữa động mạch vẫn cần phải tiếp tục làm sáng tỏ. Các nghiên cứu đơn lẻ trên chuột thấy leptin gây giãn mạch bằng cách kích thích tạo nitric oxid trong lớp nội mạc. Truyền leptin cũng gây giãn động mạch cánh tay và động mạch vành ở người không béo phì. Tuy nhiên, trong điều kiện bệnh lý như béo phì hoặc HCCH, sự đề kháng với tác dụng giãn mạch của leptin đã được ghi nhận ở động vật lẫn con người [[165](#_ENREF_165)].

***- Leptin và lipid máu***

Trong nghiên cứu này ở bệnh nhân THK gối, chúng tôi không tìm thấy mối tương quan nào giữa nồng độ leptin với nồng độ triglyceride và HDL-C, ở cả nhóm nam và nhóm nữ (Bảng 3.24). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự của Võ Minh Phương trên bệnh nhân thừa cân béo phì và Nguyễn Văn Hoàn trên bệnh nhân ĐTĐ týp 2 thấy nồng độ leptin không tương quan với nồng độ triglyceride và HDL-C [[129](#_ENREF_129)], [[130](#_ENREF_130)].

Tình trạng điều trị rối loạn lipid có thể làm ảnh hưởng đến các kết quả xét nghiệm thành phần lipid, ảnh hưởng đến mối liên quan khi phân tích mối tương quan giữa leptin và lipid máu. Điều tương tự cũng xảy ra khi phân tích tương quan giữa leptin và đường máu hay huyết áp đều bị ảnh hưởng bởi tình trạng điều trị. Tuy nhiên, trong đề tài này, chúng tôi đã không thu thập đầy đủ tiền sử bệnh nhân đang điều trị rối loạn lipid, ĐTĐ, huyết áp như thế nào, nên chúng tôi không thể phân tích rõ một số yếu tố nhiễu. Đây là một hạn chế của đề tài.

Kết quả nghiên cứu mối quan hệ giữa leptin với triglyceride và HDL-C không thống nhất. Yadav A. và cs [[118](#_ENREF_118)] nghiên cứu 80 người Ấn Độ khỏe mạnh thấy nồng độ leptin tương quan thuận mức lỏng lẻo với nồng độ triglyceride, tương quan nghịch mức lỏng với nồng độ HDL-C. Lee S.W. và cs [[62](#_ENREF_62)] nghiên cứu 153 phụ nữ sau mãn kinh cũng thấy tương quan tương tự. Martins M.C. và cs [[65](#_ENREF_65)] không tìm thấy tương quan giữa leptin và HDL-C ở cả hai nhóm nam và nữ, nhưng có tương quan thuận mức độ lỏng lẻo với triglyceride ở nhóm nữ.

***- Leptin và giới tính***

Giới tính là yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến leptin huyết tương và là yếu tố không thể thay đổi. Nồng độ leptin ở phụ nữ luôn cao hơn nam giới cho dù người đó có THK hay không. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ bệnh nhân THK gối là phụ nữ cao gấp 6,5 (504/78) lần bệnh nhân nam giới, nồng độ leptin ở nhóm nữ cao hơn nhóm nam, trung vị nồng độ leptin ở nhóm phụ nữ THK gối là 10,6 ng/mL, ở nhóm nam giới là 4,0 ng/mL (Bảng 3.16). Kết quả này tương tự như kết quả của Iwamoto J. và cs [[156](#_ENREF_156)] tại Nhật Bản tỉ lệ bệnh nhân THK gối là phụ nữ cao gấp 10 lần so với nam giới; nồng độ leptin huyết tương ở phụ nữ cao gấp 2,45 lần so với nam giới. Theo kết quả phân tích gộp của Zhang P. và cs [[116](#_ENREF_116)], có tương quan chặt giữa nồng độ leptin và giới tính. Trong tất cả các nghiên cứu thấy nồng độ leptin cao ở nhóm nữ so với nam, ở bệnh nhân THK cao hơn không THK. Các yếu tố nguy cơ được xác định rõ ràng đối với THK bao gồm: lão hóa, béo phì, giới tính nữ. Do ảnh hưởng của hormone giới tính, nồng độ leptin trong máu bệnh nhân nữ cao gấp hai đến ba lần so với nam giới có cùng lượng chất béo, sự khác biệt này có thể dẫn tới tác động của giới tính đối với sự phát triển THK [[166](#_ENREF_166)]. Khác biệt về tỉ lệ phân bố mỡ dưới da (xu hướng hay gặp ở phụ nữ) hay trong nội tạng (xu hướng hay gặp ở nhóm nam giới) cũng góp phần tạo ra nồng độ leptin huyết tương hơn ở phụ nữ cao hơn nam giới có cùng khối lượng mỡ vì mỡ dưới da là nguồn sản xuất leptin chủ yếu.

Ngoài sự khác biệt về nồng độ leptin ở nhóm nữ cao hơn nhóm nam (Bảng 3.16), chúng tôi còn thấy nồng độ leptin ở nhóm mắc béo phì cao hơn nhóm không mắc (Bảng 3.17); ở nhóm mắc HCCH cao hơn nhóm không mắc (Bảng 3.18). Nồng độ leptin ở nhóm nữ mắc HCCH cao hơn nhóm nữ không mắc HCCH. Tương tự nồng độ leptin ở nhóm nam mắc HCCH cao hơn nhóm nam không mắc HCCH (Bảng 3.19). Nồng độ leptin ở nhóm nữ béo phì cao hơn nhóm nữ không béo phì, nhưng ở nhóm nam béo phì và không béo phì nồng độ leptin là tương đương nhau (Bảng 3.19).Tỉ lệ bệnh nhân là nữ trong nhóm có nồng độ leptin cao, cao hơn nhóm có nồng độ leptin bình thường, tỉ suất chênh là 7,9 lần (Bảng 3.29).

***- Leptin và một số yếu tố khác***

Chúng tôi đã khảo sát và đưa ra các kết quả dưới đây nhưng không tìm thấy bất cứ mối liên quan giữa nồng độ leptin với các yếu tố đó. Với sự hiểu biết hiện tại của mình, chúng tôi cũng không thấy có nghiên cứu nào công bố các khảo sát với các yếu tố này.

***+*** Số bên mắc THK gối: Nồng độ leptin ở nhóm THK hai bên cao hơn nhóm THK một bên (Bảng 3.28). Theo kết quả nghiên cứu của Hussein N.A. và cs [[139](#_ENREF_139)] cũng thấy nồng độ leptin trung bình ở các bệnh nhân có tràn dịch khớp gối hai bên cao hơn ở nhóm tràn dịch một bên và cao hơn nhóm không tràn dịch.

+ Thời gian mắc bệnh: nồng độ leptin trong nhóm có thời gian mắc bệnh dài (≥ 60 tháng) cao hơn nhóm có thời gian mắc bệnh ngắn (Bảng 3.28).

+ Điểm VAS, WOMAC: Điểm VAS trung vị trong nhóm leptin tăng thấp hơn ở nhóm leptin bình thường (Bảng 3.31). Kết quả này của chúng tôi khác biệt với kết quả nghiên cứu của Hussein N.A. và cs [[139](#_ENREF_139)] thấy mối tương quan thuận giữa nồng độ leptin huyết tương và VAS (r = 0,714 và p < 0,0001). VAS là thang điểm nhìn để đánh giá mức độ đau bằng cảm giác chủ quan của người bệnh nên tính biến thiên rất cao. Leptin gây tổn thương xương sụn khớp mạn tính, cảm giác đau thay đổi thường xuất phát từ việc hình thành các tổn thương cấp tính, tràn dịch khớp hoặc yếu tố tâm lý của bệnh nhân. Điểm WOMAC trung vị trong nhóm leptin tăng không khác biệt nhóm leptin bình thường.

***4.3.2.3. Điểm cắt nồng độ leptin dự báo nguy cơ mắc hội chứng chuyển hóa***

Chúng tôi tiến hành đánh giá vai trò của xét nghiệm định lượng nồng độ leptin huyết tương trong chẩn đoán HCCH ở bệnh nhân THK gối nguyên phát thông qua phân tích đường cong ROC.

- Trong nhóm bệnh nhân nữ THK gối, điểm cắt nồng độ leptin dự báo mắc HCCH là 8,7 ng/mL với diện tích dưới đường cong là 0,643; độ nhạy là 77,9%; độ đặc hiệu là 51,6% và p < 0,01.

- Trong nhóm bệnh nhân nam THK gối, điểm cắt nồng độ leptin dự báo mắc HCCH là 5,5 ng/mL với diện tích dưới đường cong là 0,892; độ nhạy là 100%; độ đặc hiệu là 86,7% và p < 0,01.

Kết quả này chỉ ra rằng, với một bệnh nhân THK gối, có tăng vòng eo, nhưng chưa đủ tiêu chuẩn mắc HCCH (theo IDF) chúng ta nên xét nghiệm định lượng nồng độ leptin huyết tương để dự báo nguy cơ mắc HCCH.

4.3.3. Nồng độ IL-1β huyết tương trong bệnh thoái hóa khớp gối

*4.3.3.1. Nồng độ IL-1β huyết tương*

IL-1β là một cytokine gây viêm mạnh, rất quan trọng trong giai đoạn sớm của THK vì nó vừa tăng dị hóa sụn vừa ức chế đồng hóa sụn. IL-1β làm tăng dị hóa sụn và chất nền ngoại bào do điều hòa tăng các enzyme chính dị hóa sụn là MMP, ADAMTS và cảm ứng các chất trung gian gây viêm [[51](#_ENREF_51)]. IL-1β làm ức chế đồng hóa sụn: giảm đồng hóa sụn, giảm mật độ tế bào sụn, giảm tổng hợp chất nền ngoại bào, làm giảm hoạt động của các yếu tố tăng trưởng như transforming growth factor-β. IL-1β ức chế tổng hợp collagen týp II, proteoglycan (như aggrecan) và IL-1β kích thích các tế bào sụn thoái hóa, tăng hoạt động của enzyme inducible nitric oxide synthase sinh nhiều NO gây cảm ứng tế bào sụn chết theo chương trình [[51](#_ENREF_51)], [[52](#_ENREF_52)]. Ức chế NO làm giảm đáng kể tiến triển bệnh.

Nhóm bệnh\* của chúng tôi có 164 bệnh nhân THK gối, giá trị nồng độ IL-1β từ 5,2 - 106,9 pg/mL, trung vị 10 pg/mL; khoảng tứ phân vị 8,8 - 12,8 pg/mL; trung bình 14,6 ± 15,9 pg/mL trong đó giá trị trung vị của hai nhóm nam và nữ khác biệt không có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.16). Nồng độ IL-1β trong nhóm béo phì không khác biệt nhóm không béo phì, nhóm mắc HCCH không khác biệt nhóm không mắc HCCH (Bảng 3.17 và 3.18). Trong nhóm chứng, IL-1β có trung vị 6,9 pg/mL; khoảng tứ phân vị 6,4 - 7,5 pg/mL (Bảng 3.16). Như vậy nồng độ IL-1β trong nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng (p < 0,001) (Bảng 3.22). Nồng độ IL-1β có xu hướng giảm dần trong ba nhóm: THK mắc HCCH, THK không mắc HCCH và nhóm chứng (p < 0,001) (Bảng 3.23). Như vậy, tích lũy càng nhiều vấn đề sức khỏe THK và HCCH thì nồng độ IL-1β càng tăng. Vì đây là một nghiên cứu cắt ngang nên chúng tôi chỉ dám ghi nhận kết quả trên, chứ không cho phép kết luận về mối quan hệ nhân quả: do có nhiều bệnh phối hợp nên IL-1β tăng hay ngược lại IL-1β tăng gây nhiều bệnh.

Nguyễn Ngọc Châu [[128](#_ENREF_128)] nghiên cứu 101 bệnh nhân THK thấy nồng độ IL-1β huyết tương ở bệnh nhân THK cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (175,2 ± 335,5 pg/mL so với 1,7 ± 1,2 pg/mL). Như vậy, kết quả của chúng tôi trên những bệnh nhân THK cao hơn nhóm chứng không THK của Nguyễn Ngọc Châu, nhưng thấp hơn nhóm THK. Sự khác biệt này có thể do phương pháp làm xét nghiệm của hai nghiên cứu khác nhau, chúng tôi làm ELISA còn Nguyễn Ngọc Châu định lượng IL-1β bằng kỹ thuật phân tích miễn dịch tế bào theo dòng chảy (flow cytometry-assisted immunoassay). Xét nghiệm nồng độ IL-1β huyết tương trong các nghiên cứu đã công bố biến đổi trong một khoảng rất rộng. Gandhi R. và cs [[167](#_ENREF_167)] nghiên cứu 30 bệnh nhân THK gối giai đoạn 4 cần thay khớp, nồng độ IL-1β huyết tương trung bình chỉ là 6,52 ± 6,60 pg/mL. Hussein N.A. và cs [[139](#_ENREF_139)] nghiên cứu 84 bệnh nhân THK gối nguyên phát béo phì nồng độ IL-1β huyết tương trung bình là 587,6 ± 106,4 pg/mL, cao gấp gần 100 lần kết quả của Gandhi R. và cs. Nồng độ IL-1β huyết tương trung bình trong các bệnh nhân THK gối của chúng tôi nằm trong khoảng của hai nghiên cứu này. Đồng thời nồng độ IL-1β huyết tương trung bình trong 164 bệnh nhân THK gối của chúng tôi cao hơn kết quả nghiên cứu của Kim O.Y. và cs [[168](#_ENREF_168)] trên 208 phụ nữ khỏe mạnh không béo phì (nồng độ IL-1β huyết tương nhóm tiền mãn kinh là 0,81 ± 0,16 pg/mL không khác biệt với nhóm sau mãn kinh là 0,73 ± 0,14 pg/mL).

*4.3.3.2. Liên quan giữa IL-1β và leptin huyết tương*

Vai trò của các cytokine trong sinh lý bệnh THK được ghi nhận, IL-1β và TNF-α được sản xuất bởi tế bào màng hoạt dịch hoạt hóa, tế bào đơn nhân hoặc tế bào sụn khớp làm điều chỉnh tăng đáng kể các chất matrix metalloproteinase dị hóa chất nền sụn [[169](#_ENREF_169)]. Simopoulou T. và cs [[40](#_ENREF_40)] thấy leptin kích thích làm tăng sản xuất IL-1β trong tế bào sụn, cho thấy vai trò gây viêm và dị hóa của leptin trên sụn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi trên 164 bệnh nhân THK gối nguyên phát, nồng độ leptin không tương quan với nồng độ IL-1β huyết tương (Bảng 3.24). Kết quả này của chúng tôi khác với kết quả nghiên cứu của Hussein N.A. và cs [[139](#_ENREF_139)] thấy có mối tương quan chặt chẽ giữa nồng độ leptin và nồng độ IL-1β huyết tương (r = 0,85 và p < 0,0001) ở 84 bệnh nhân THK gối nguyên phát béo phì. Sự khác biệt có thể do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi lớn hơn, đối tượng nghiên cứu cùng là THK gối nguyên phát nhưng nghiên cứu của Hussein N.A. chỉ trên người béo phì.

*4.3.3.3.* *Liên quan giữa nồng độ IL-1β với CRP và một số chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng*

Cơ chế bệnh sinh của THK ngày càng được sáng tỏ với vai trò của yếu tố gây viêm như các cytokine, trong đó IL-1β có vai trò then chốt kích hoạt vòng xoắn bệnh lý gây tổn thương cấu trúc khớp trong THK. Tuy nhiên, mức độ viêm trong THK là rất thấp, diễn biến chậm, sự thay đổi nồng độ các cytokine không nhiều như trong các bệnh lý viêm kinh điển (viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống…). Trong nghiên cứu này của chúng tôi bước đầu tìm hiểu cơ chế bệnh sinh và các yếu tố liên quan, yếu tố nguy cơ trong THK. Chúng tôi đã khảo sát nồng độ IL-1β và tìm hiểu mối liên quan với các yếu tố viêm CRP, thang điểm đau VAS, các thành phần của HCCH, nhóm chỉ tiêu về kháng insulin, tuổi… của 164 đối tượng THK gối. Tuy nhiên, kết quả thu được là nồng độ IL-1β huyết tương hầu như không có tương quan hoặc tương quan lỏng lẻo với các tiêu chí này.

Trong nghiên cứu này chúng tôi không thấy tương quan giữa nồng độ IL-1β huyết tương và CRP. IL-1β được sản xuất bởi màng hoạt dịch và sụn khớp của bệnh nhân THK, đóng vai trò quan trọng trong việc thúc đẩy quá trình dị hóa sụn khớp. Các nghiên cứu thực nghiệm trong ống nghiệm cho thấy IL-1β hiệp đồng với IL-6 để thúc đẩy gan sản xuất CRP. Tuy nhiên, trên thực tế, Pearle A.D. và cs [[170](#_ENREF_170)] không tìm thấy mối liên quan giữa nồng độ IL-1β dịch khớp và nồng độ hsCRP hoặc mức độ viêm màng hoạt dịch, tác giả cho rằng, có thể có yếu tố ngăn chặn IL-1β ảnh hưởng đến sản xuất CRP in vivo, trái ngược với dự đoán dựa trên dữ liệu in vitro.

Rải rác một số nghiên cứu lâm sàng nêu ra tương qua giữa IL-1β và một số yếu tố nhưng không nhất quán. Nguyễn Ngọc Châu nghiên cứu 48 bệnh nhân THK (gối và cột sống) nồng độ IL-1β huyết tương tương quan thuận mức độ trung bình với thời gian phát hiện bệnh [[128](#_ENREF_128)]. Hussein N.A. và cs [[139](#_ENREF_139)] nghiên cứu 84 bệnh nhân THK gối nguyên phát béo phì thấy nồng độ IL-1β và leptin huyết thanh trung bình của nhóm bệnh nhân THK gối có biến dạng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm THK gối không biến dạng. VAS, nồng độ IL-1β và leptin máu ở những bệnh nhân tràn dịch khớp gối hai bên cao hơn nhóm có tràn dịch một bên hoặc không có tràn dịch. Kim O.Y. và cs [[168](#_ENREF_168)] nghiên cứu trên 208 phụ nữ khỏe mạnh không béo phì, nồng độ IL-1β máu không tăng theo tuổi. Roubenoff R. và cs [[171](#_ENREF_171)] nghiên cứu 711 người già thấy nồng độ IL-1β không tăng so với nhóm chứng gồm 21 người trẻ tuổi khỏe mạnh.

Ngoài ra một số nghiên cứu thực nghiệm không định lượng IL-1β trong máu mà định lượng dấu ấn IL-1β trong tế bào. Benito M.J. và cs [[172](#_ENREF_172)] nhuộm hóa mô miễn dịch màng hoạt dịch khớp gối của những bệnh nhân THK gối sớm và muộn thấy số lượng tế bào tiết IL-1β ở bệnh nhân THK giai đoạn sớm nhiều hơn trên bệnh nhân THK giai đoạn muộn, chứng tỏ IL-1β có vai trò trong sinh lý bệnh THK gối ở giai đoạn sớm. Santangelo K.S. và cs [[173](#_ENREF_173)] gây THK gối thực nghiệm trên lợn, thấy biểu hiện IL-1β tăng liên tục ở thời điểm ngày thứ 180, 240, 360 và 480 tại các vị trí sụn khớp, sụn chêm, màng hoạt dịch và xương dưới sụn. Riancho J.A. và cs [[174](#_ENREF_174)] nuôi cấy các tế bào đơn nhân máu ngoại vi của 55 người tình nguyện khỏe mạnh trong 24h với trong môi trường có hoặc không có lipopolysaccharide và 1,25-dihydroxyvitamin D3, sản xuất IL-1β tế bào đơn nhân ở người trên 55 tuổi cao hơn so với nhóm dưới 55 tuổi; có tương quan thuận giữa tuổi và IL-1β. Kết quả của chúng tôi cũng thấy mối tương quan thuận mức độ khá chặt giữa nồng độ IL-1β huyết tương với tuổi ở nhóm bệnh nhân nam THK gối.

Theo Kim O.Y. và cs [[168](#_ENREF_168)], IL-1β được sản xuất trong khớp, tăng cục bộ trong mô khớp dịch khớp và ít thoát ra tuần hoàn nên nó ít tương quan với các yếu tố trong máu mang tính chất toàn thân. Nhìn chung, nghiên cứu lâm sàng về IL-1β ít hơn nghiên cứu thực nghiệm, nồng độ IL-1β trong máu thường rất thấp ở mức đơn vị là pg/mL. Theo Kapoor M. và cs [[26](#_ENREF_26)], IL-1β kích thích tăng sản xuất một số cytokine như IL-6, IL-8 góp phần gây ra tình trạng viêm. Tế bào sụn là tế bào đích chính của IL-1β, tế bào sụn thoái hóa rất nhạy cảm với tác dụng của IL-1β gấp 3 - 4 lần tế bào sụn bình thường. Chỉ cần 1% các thụ thể IL-1β có trên bề mặt sụn hoạt động có thể biến đổi tế bào sụn thành dạng có hoạt động dị hóa mạnh. Tế bào sụn bình thường sản xuất rất ít IL-1β, nhưng IL-1β tăng đáng kể trong dịch khớp và tế bào sụn thoái hóa [[52](#_ENREF_52)].

*4.3.3.4. Tỉ số IL-1β/leptin*

Trong nghiên cứu của chúng tôi trên 164 bệnh nhân THK gối, tỉ số IL-1β/leptin có giá trị trong khoảng 0,12 - 255,6, trung vị là 1,2; khoảng tứ phân vị là 0,7 - 2,2; trung bình 6,9 ± 28,7 trong đó giá trị trung vị của nhóm nam cao hơn nhóm nữ, ở nhóm không mắc béo phì cao hơn nhóm mắc béo phì, ở nhóm không mắc HCCH cao hơn nhóm mắc HCCH, có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.16; 3.17; 3.18). Tương tự, trong nhóm chứng khỏe mạnh giá trị trung vị của tỉ số IL-1β/leptin trong nhóm nam cao hơn nhóm nữ có ý nghĩa (Bảng 3.21). Tỉ số IL-1β/leptin trong nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng, có xu hướng tăng dần từ nhóm THK gối mắc HCCH đến nhóm THK không mắc HCCH và nhóm chứng (Bảng 3.22 và 3.23).

Như vậy, bước đầu chúng tôi tính tỉ số IL-1β/leptin giữa hai cytokine có vai trò trong cơ chế bệnh sinh của THK và ghi nhận kết quả tỉ số này đảo chiều so với xu hướng biến thiên của leptin, vì trong công thức tính tỉ số này leptin nằm ở mẫu số. Điều này càng củng cố thêm khi số liệu bảng 3.26 cho thấy tỉ số IL-1β/leptin tương quan nghịch mức độ vừa với vòng eo, BMI, insulin, HOMA-IR (p < 0,001). Thực tế tỉ số này ít có giá trị.

**HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI**

Nghiên cứu của chúng tôi tồn tại một số điểm hạn chế như sau:

Bản chất đây một nghiên cứu mô tả cắt ngang nên kết quả thu được chỉ phản ánh các đặc trưng nghiên cứu tại một thời điểm mà không quan sát được các mối quan hệ nhân quả.

Chưa bàn luận đến các yếu tố nhiễu như thời gian điều trị, các hình thức điều trị tăng huyết áp, đái tháo đường và đặc biệt là rối loạn lipid máu khi phân tích mối tương quan với leptin. Điều này cũng gợi mở hướng nghiên cứu tiếp theo trong tương lai.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 582 bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát, trong đó 164 bệnh nhân được làm xét nghiệm leptin, IL-1β huyết tương; so sánh với nhóm chứng là 78 người khỏe mạnh, từ 2014 - 2019, khám ngoại trú tại khoa Khám chữa bệnh theo yêu cầu Bệnh viện Bạch Mai, chúng tôi rút ra các kết luận sau:

* + - 1. **Tỉ lệ hội chứng chuyển hóa (theo IDF),** **tỉ lệ từng thành phần và mối liên quan** **với các giai đoạn thoái hóa khớp gối**

- Tỉ lệ hội chứng chuyển hóa trong bệnh thoái hóa khớp gối là 51,7%, trong đó tỉ lệ từng thành phần như tăng vòng eo, tăng huyết áp, tăng triglyceride, giảm HDL-C và tăng đường huyết lần lượt là 71,3%, 64,3%, 56,5%, 54,0% và 43,6%. Tỉ lệ mắc hội chứng chuyển hóa trong nhóm nữ cao hơn nhóm nam, trong nhóm béo phì cao hơn nhóm không béo phì (p < 0,001).

- Tỉ lệ hội chứng chuyển hóa trong các giai đoạn 1, 2, 3, 4 lần lượt là 34,7%, 55,4%, 63,5%, 72,7%, tỉ lệ này tăng dần khi giai đoạn thoái hóa khớp gối tăng dần (p < 0,001). Tỉ lệ hội chứng chuyển hóa, tăng vòng eo, tăng huyết áp, tăng đường huyết, tăng triglyceride trong thoái hóa khớp gối giai đoạn muộn cao hơn trong giai đoạn sớm (p < 0,05).

**2. Nồng độ leptin, IL-1β huyết tương và các mối tương quan trong bệnh thoái hóa khớp gối nguyên phát**

* 1. ***Nồng độ leptin huyết tương***

- Nồng độ leptin trong nhóm bệnh là 9,5 ng/mL, cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng là 0,5 ng/mL (p < 0,001). Nồng độ leptin trong nhóm bệnh là nữ cao hơn nam, nhóm béo phì cao hơn nhóm không béo phì, nhóm mắc hội chứng chuyển hóa cao hơn nhóm không mắc hội chứng chuyển hóa. Nồng độ leptin có xu hướng giảm dần trong ba nhóm: thoái hóa khớp mắc hội chứng chuyển hóa, thoái hóa khớp không mắc hội chứng chuyển hóa và nhóm chứng (p < 0,001).

- Nồng độ leptin không tương quan với các thành phần hội chứng chuyển hóa (trừ vòng eo), IL-1β, CRP; tương quan thuận mức độ vừa với vòng eo, cân nặng, BMI, insulin, HOMA-IR (r từ 0,346 đến 0,489 và p < 0,001). Trong nhóm nữ thoái hóa khớp gối, các chỉ số insulin, HOMA-IR, BMI ảnh hưởng đến khoảng 29,8% nồng độ leptin (p < 0,001).

- Điểm cắt nồng độ leptin dự báo mắc hội chứng chuyển hóa trong nhóm nam thoái hóa khớp gối là 5,5 ng/mL với diện tích dưới đường cong là 0,892, trong nhóm nữ là 8,7 ng/mL với diện tích dưới đường cong là 0,643 (p < 0,01).

* 1. ***Nồng độ IL-1β huyết tương***

**-** Nồng độ IL-1β trong nhóm bệnh là 10 pg/mL, cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng là 6,9 pg/mL (p < 0,001). Nồng độ IL-1β trong nhóm bệnh không khác biệt theo giới, tình trạng béo phì, hội chứng chuyển hóa có hay khôngnhưng nồng độ IL-1β có xu hướng giảm dần trong ba nhóm: thoái hóa khớp mắc hội chứng chuyển hóa, thoái hóa khớp không mắc hội chứng chuyển hóa và nhóm chứng (p < 0,001).

- Nồng độ IL-1β không tương quan với chỉ số viêm CRP, leptin và năm thành tố của hội chứng chuyển hóa.

- Tỉ số IL-1β/leptin trong nhóm bệnh là 1,2 thấp hơn rõ rệt so với nhóm chứng là 13,9 (p < 0,001). Tỉ số IL-1β/leptin trong nhóm bệnh là nam cao hơn nhóm nữ, nhóm không mắc hội chứng chuyển hóa cao hơn nhóm mắc hội chứng chuyển hóa, nhóm không béo phì cao hơn nhóm béo phì*.*

KIẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu 582 bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát, trong đó làm xét nghiệm leptin và IL-1β cho 164 bệnh nhân có so sánh với 78 người khỏe mạnh trong nhóm chứng, chúng tôi xin có hai kiến nghị sau:

1. Các bệnh nhân thoái hóa khớp gối cần được xác định có mắc hội chứng chuyển hóa hay không vì hội chứng chuyển hóa dễ dàng được chẩn đoán sau khi đo nhân trắc, huyết áp và làm xét nghiệm máu cơ bản, từ đó có chiến lược kiểm soát đồng thời hai vấn đề, nhằm mang lại hiệu quả điều trị cao nhất.

2. Các bệnh nhân thoái hóa khớp gối, đặc biệt là các bệnh nhân có vòng eo tăng nhưng chưa hội tụ đủ tiêu chuẩn hội chứng chuyển hóa, nên được định lượng leptin huyết tương, nhằm xác định nhóm nguy cơ cao sẽ mắc hội chứng chuyển hóa, để có chiến lược can thiệp sớm.

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN

Là công trình đầu tiên tại Việt Nam nghiên cứu cả hội chứng chuyển hóa và định lượng nồng độ leptin, IL-1β huyết tương ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối. Các đóng góp của đề tài gồm:

- Xác định được tỉ lệ hội chứng chuyển hóa trong nhóm thoái hóa khớp gối là 51,7%. Tỉ lệ hội chứng chuyển hóa tăng dần khi giai đoạn thoái hóa khớp gối tăng dần.

- Xác định nồng độ leptin, IL-1β huyết tương, tỉ số IL-1β/leptin trong nhóm bệnh và nhóm chứng, nêu sự khác biệt giữa hai nhóm. Xác định mối liên quan giữa nồng độ leptin, IL-1β huyết tương với yếu tố viêm, chuyển hóa và một số yếu tố khác.

- Xác định được điểm cắt nồng độ leptin dự báo nguy cơ mắc hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN

1. **Nguyen Thi Thanh Mai, Đao Hung Hanh, Đo Trung Quan (2019).**Metabolic syndrome and its components in primary knee osteoarthritis,*Journal of Military Pharco-Medicine*, 44 (4): 114-118.
2. **Nguyễn Thị Thanh Mai, Đào Hùng Hạnh, Đỗ Trung Quân (2019).** Nghiên cứu nồng độ leptin máu ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát, *Tạp chí y học Việt Nam*, 476 (1 & 2): 108-111.
3. **Nguyễn Thị Thanh Mai, Đào Hùng Hạnh, Đỗ Trung Quân (2019).** Khảo sát nồng độ IL-1β huyết tương ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát mắc hội chứng chuyển hóa, *Tạp chí y học Việt Nam*, 478 (5): 166-170.
4. **Nguyễn Thị Thanh Mai, Đào Hùng Hạnh, Đỗ Trung Quân (2019).** Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát mắc hội chứng chuyển hóa, *Tạp chí y học Việt Nam,* 478 (5): 171-176.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Johnson V.L., Hunter D.J. (2014). The epidemiology of osteoarthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology.* 28(1):5-15.

2. Ho-Pham L.T., Lai T.Q., Mai L.D., et al. (2014). Prevalence of radiographic osteoarthritis of the knee and its relationship to self-reported pain. *PloS one.* 9(4):e94563.

3. Man G.S., Mologhianu G. (2014). Osteoarthritis pathogenesis - a complex process that involves the entire joint. *Journal of medicine and life.* 7(1):37-41.

4. Huang P.L. (2009). A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Disease models & mechanisms.* 2(5-6):231-237.

5. Puenpatom R.A., Victor T.W. (2009). Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data. *Postgraduate medicine.* 121(6):9-20.

6. Dumond H., Presle N., Terlain B., et al. (2003). Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis and rheumatism.* 48(11):3118-3129.

7. Friedman J.M., Halaas J.L. (1998). Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 395(6704):763-770.

8. Myers M.G., Jr., Heymsfield S.B., Haft C., et al. (2012). Defining Clinical Leptin Resistance - Challenges and Opportunities. *Cell metabolism.* 15(2):150-156.

9. Yan M., Zhang J., Yang H., et al. (2018). The role of leptin in osteoarthritis. *Medicine.* 97(14):e0257.

10. Lee R., Kean W.F. (2012). Obesity and knee osteoarthritis. *Inflammopharmacology.* 20(2):53-58.

11. King L.K., March L., Anandacoomarasamy A. (2013). Obesity & osteoarthritis. *The Indian journal of medical research.* 138(2):185-193.

12. Altman R.D. (1991). Classification of disease: osteoarthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism.* 20(6 Suppl 2):40-47.

13. Loeser R.F. (2018). Pathogenesis of osteoarthritis. <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-osteoarthritis?search=Pathogenesis%20of%20osteoarthritis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1>.

14. Berenbaum F. (2013). Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis and cartilage.* 21(1):16-21.

15. Proenca A.R., Sertie R.A., Oliveira A.C., et al. (2014). New concepts in white adipose tissue physiology. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas.* 47(3):192-205.

16. Wang X., Hunter D., Xu J., et al. (2015). Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage.* 23(1):22-30.

17. Vuolteenaho K., Koskinen A., Moilanen E. (2014). Leptin - a link between obesity and osteoarthritis. applications for prevention and treatment. *Basic & clinical pharmacology & toxicology.* 114(1):103-108.

18. Calvet J., Orellana C., Gratacos J., et al. (2016). Synovial fluid adipokines are associated with clinical severity in knee osteoarthritis: a cross-sectional study in female patients with joint effusion. *Arthritis research & therapy.* 18(1):207.

19. Martel-Pelletier J., Raynauld J.P., Dorais M., et al. (2016). The levels of the adipokines adipsin and leptin are associated with knee osteoarthritis progression as assessed by MRI and incidence of total knee replacement in symptomatic osteoarthritis patients: a post hoc analysis. *Rheumatology (Oxford, England).* 55(4):680-688.

20. Jin X., Beguerie J.R., Zhang W., et al. (2015). Circulating C reactive protein in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases.* 74(4):703-710.

21. Minguzzi M., Cetrullo S. (2018). Emerging Players at the Intersection of Chondrocyte Loss of Maturational Arrest, Oxidative Stress, Senescence and Low-Grade Inflammation in Osteoarthritis. 2018:3075293.

22. Mobasheri A., Batt M. (2016). An update on the pathophysiology of osteoarthritis. *Annals of physical and rehabilitation medicine.* 59(5-6):333-339.

23. Courties A., Sellam J., Berenbaum F. (2017). Metabolic syndrome-associated osteoarthritis. *Current opinion in rheumatology.* 29(2):214-222.

24. Mabey T., Honsawek S. (2015). Cytokines as biochemical markers for knee osteoarthritis. *World journal of orthopedics.* 6(1):95-105.

25. Wojdasiewicz P., Poniatowski L.A., Szukiewicz D. (2014). The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. 2014:561459.

26. Kapoor M., Martel-Pelletier J., Lajeunesse D., et al. (2011). Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nature reviews Rheumatology.* 7(1):33-42.

27. Kim J.R., Yoo J.J. (2018). Therapeutics in Osteoarthritis Based on an Understanding of Its Molecular Pathogenesis. 19(3).

28. Molica F., Morel S., Kwak B.R., et al. (2015). Adipokines at the crossroad between obesity and cardiovascular disease. *Thrombosis and haemostasis.* 113(3):553-566.

29. Yusuf E., Kloppenburg. M. (2013). Epidemiological studies on adipokines and osteoarthritis. *International Journal of Clinical Rheumatology.* 8(3):327-334.

30. Santangelo K.S., Radakovich L.B., Fouts J., et al. (2016). Pathophysiology of obesity on knee joint homeostasis: contributions of the infrapatellar fat pad. *Hormone molecular biology and clinical investigation.* 26(2):97-108.

31. Chen T.H., Chen L., Hsieh M.S., et al. (2006). Evidence for a protective role for adiponectin in osteoarthritis. *Biochimica et biophysica acta.* 1762(8):711-718.

32. Azamar-Llamas D., Hernandez-Molina G. (2017). Adipokine Contribution to the Pathogenesis of Osteoarthritis. 2017:5468023.

33. Thanakun S., Watanabe H., Thaweboon S., et al. (2014). Comparison of salivary and plasma adiponectin and leptin in patients with metabolic syndrome. *Diabetology & metabolic syndrome.* 6(1):19-19.

34. Abella V., Scotece M., Conde J., et al. (2014). Adipokines, Metabolic Syndrome and Rheumatic Diseases. 2014:343746.

35. Loffreda S., Yang S.Q., Lin H.Z., et al. (1998). Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology.* 12(1):57-65.

36. Mantzoros C. (2017). Physiology of leptin. https://www.uptodate.com/contents/physiology-of-leptin?search=leptin&source=search\_result&selectedTitle=1~89&usage\_type=default&display\_rank=1#H37639751.

37. Barateiro A., Mahú I., Domingos A.I. (2017). Leptin Resistance and the Neuro-Adipose Connection. *Frontiers in endocrinology.* 8.

38. Gruzdeva O., Borodkina D., Uchasova E., et al. (2019). Leptin resistance: underlying mechanisms and diagnosis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 12:191-198.

39. Gao Q., Horvath T.L. (2008). Cross-talk between estrogen and leptin signaling in the hypothalamus. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism.* 294(5):817-826.

40. Simopoulou T., Malizos K.N., Iliopoulos D., et al. (2007). Differential expression of leptin and leptin's receptor isoform (Ob-Rb) mRNA between advanced and minimally affected osteoarthritic cartilage; effect on cartilage metabolism. *Osteoarthritis and cartilage.* 15(8):872-883.

41. Vuolteenaho K., Koskinen A., Kukkonen M., et al. (2009). Leptin enhances synthesis of proinflammatory mediators in human osteoarthritic cartilage--mediator role of NO in leptin-induced PGE2, IL-6, and IL-8 production. *Mediators of inflammation.* 2009:345838.

42. Ku J.H., Lee C.K., Joo B.S., et al. (2009). Correlation of synovial fluid leptin concentrations with the severity of osteoarthritis. *Clinical rheumatology.* 28(12):1431-1435.

43. Griffin T.M., Huebner J.L., Kraus V.B., et al. (2009). Extreme obesity due to impaired leptin signaling in mice does not cause knee osteoarthritis. *Arthritis and rheumatism.* 60(10):2935-2944.

44. Mutabaruka M.-S., Aoulad Aissa M., Delalandre A., et al. (2010). Local leptin production in osteoarthritis subchondral osteoblasts may be responsible for their abnormal phenotypic expression. *Arthritis research & therapy.* 12(1):R20-R20.

45. Sandell L.J. (2009). Obesity and osteoarthritis: is leptin the link? *Arthritis and rheumatism.* 60(10):2858-2860.

46. Botter S.M., van Osch G.J., Clockaerts S., et al. (2011). Osteoarthritis induction leads to early and temporal subchondral plate porosity in the tibial plateau of mice: an in vivo microfocal computed tomography study. *Arthritis and rheumatism.* 63(9):2690-2699.

47. Karvonen-Gutierrez C.A., Zheng H., Mancuso P., et al. (2016). Higher Leptin and Adiponectin Concentrations Predict Poorer Performance-based Physical Functioning in Midlife Women: the Michigan Study of Women's Health Across the Nation. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences.* 71(4):508-514.

48. Scotece M., Mobasheri A. (2015). Leptin in osteoarthritis: Focus on articular cartilage and chondrocytes. *Life sciences.* 140( ):75-78.

49. Melo A. (2011). IL-1 and its role in osteoarthritis. *Open Journal of Medicine.* 1(3):1-6.

50. Dayer J.-M., Oliviero F., Punzi L. (2017). A Brief History of IL-1 and IL-1 Ra in Rheumatology. *Frontiers in pharmacology.* 8(293).

51. Stove J., Huch K., Gunther K.P., et al. (2000). Interleukin-1beta induces different gene expression of stromelysin, aggrecan and tumor-necrosis-factor-stimulated gene 6 in human osteoarthritic chondrocytes in vitro. *Pathobiology : journal of immunopathology, molecular and cellular biology.* 68(3):144-149.

52. Daheshia M., Yao J.Q. (2008). The interleukin 1beta pathway in the pathogenesis of osteoarthritis. *The Journal of rheumatology.* 35(12):2306-2312.

53. Boileau C., Martel-Pelletier J., Moldovan F., et al. (2002). The in situ up-regulation of chondrocyte interleukin-1-converting enzyme and interleukin-18 levels in experimental osteoarthritis is mediated by nitric oxide. *Arthritis and rheumatism.* 46(10):2637-2647.

54. Malemud C.J. (2015). Biologic basis of osteoarthritis: state of the evidence. *Current opinion in rheumatology.* 27(3):289-294.

55. Ajrawat P., Dwyer T., Chahal J. (2019). Autologous Interleukin 1 Receptor Antagonist Blood-Derived Products for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Arthroscopy.* 35(7):2211-2221.

56. Zhang W., Robertson W.B., Zhao J., et al. (2019). Emerging Trend in the Pharmacotherapy of Osteoarthritis. *Frontiers in endocrinology.* 10(431).

57. Meigs J.B., (2017). The metabolic syndrome (insulin resistance syndrome or syndrome X). <https://www.uptodate.com/contents/the-metabolic-syndrome-insulin-resistance-syndrome-or-syndrome-x>.

58. Cornier M.-A., Dabelea D., Hernandez T.L., et al. (2008). The metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 29(7):777-822.

59. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. (2006). Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association.* 23(5):469-480.

60. Rochlani Y., Pothineni N.V., Kovelamudi S., et al. (2017). Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 11(8):215-225.

61. Xu H., Li X., Adams H., et al. (2018). Etiology of Metabolic Syndrome and Dietary Intervention. *International journal of molecular sciences.* 20(1):128.

62. Lee S.W., Jo H.H., Kim M.R., et al. (2012). Association between metabolic syndrome and serum leptin levels in postmenopausal women. *Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology.* 32(1):73-77.

63. Yun J.E., Kimm H., Jo J., et al. (2010). Serum leptin is associated with metabolic syndrome in obese and nonobese Korean populations. *Metabolism: clinical and experimental.* 59(3):424-429.

64. Li W.C., Hsiao K.Y., Chen I.C., et al. (2011). Serum leptin is associated with cardiometabolic risk and predicts metabolic syndrome in Taiwanese adults. *Cardiovascular diabetology.* 10:36.

65. Martins M.C., Lima Faleiro L., Fonseca A. (2012). Relationship between leptin and body mass and metabolic syndrome in an adult population. *Revista portuguesa de cardiologia: orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology.* 31(11):711-719.

66. Srikanthan K., Feyh A., Visweshwar H., et al. (2016). Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population. *International journal of medical sciences.* 13(1):25-38.

67. Berenbaum F., Griffin T.M., Liu-Bryan R. (2017). Review: Metabolic Regulation of Inflammation in Osteoarthritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ).* 69(1):9-21.

68. Chadha R. (2016). Revealed aspect of metabolic osteoarthritis. *Journal of orthopaedics.* 13(4):347-351.

69. Kluzek S., Newton J.L., Arden N.K., (2015). Is osteoarthritis a metabolic disorder? *British medical bulletin.* 115(1):111-121.

70. Ghozlani I., Mounach A., Ghazi M., et al. Does osteoarthritis form part of the metabolic syndrome?2017. 422-430 p.

71. Sellam J., Berenbaum F., (2013). Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme.* 80(6):568-573.

72. Vasilic-Brasnjevic S., Marinkovic J., Vlajinac H., et al. (2016). Association of body mass index and waist circumference with severity of knee osteoarthritis. *Acta reumatologica portuguesa.* 41(3):226-231.

73. Yusuf E., Nelissen R.G., Ioan-Facsinay A., et al. (2010). Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Annals of the rheumatic diseases.* 69(4):761-765.

74. Reyes C., Leyland K.M., Peat G., et al. (2016). Association Between Overweight and Obesity and Risk of Clinically Diagnosed Knee, Hip, and Hand Osteoarthritis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ).* 68(8):1869-1875.

75. Zhuo Q., Yang W., Chen J., et al. (2012). Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nature reviews Rheumatology.* 8(12):729-737.

76. Issa R.I., Griffin T.M., (2012). Pathobiology of obesity and osteoarthritis: integrating biomechanics and inflammation. *Pathobiology of aging & age related diseases.* 2.

77. Abella V., Scotece M., Conde J., et al. (2017). Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. *Nature reviews Rheumatology.* 13(2):100-109.

78. Demirag M.D., Ozkan S., Haznedaroglu S., et al. (2017). Associations between obesity and the radiographic phenotype in knee osteoarthritis. *Turkish journal of medical sciences.* 47(2):424-429.

79. Louati K., Vidal C., Berenbaum F., et al. (2015). Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. *RMD open.* 1(1).

80. Williams M.F., London D.A., Husni E.M., et al. (2016). Type 2 diabetes and osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of diabetes and its complications.* 30(5):944-950.

81. King K.B., Rosenthal A.K., (2015). The adverse effects of diabetes on osteoarthritis: update on clinical evidence and molecular mechanisms. *Osteoarthritis and cartilage.* 23(6):841-850.

82. Eymard F., Parsons C., Edwards M.H., et al. (2015). Diabetes is a risk factor for knee osteoarthritis progression. *Osteoarthritis and cartilage.* 23(6):851-859.

83. Magnusson K., Hagen K.B., Osteras N., et al. (2015). Diabetes is associated with increased hand pain in erosive hand osteoarthritis: data from a population-based study. *Arthritis care & research.* 67(2):187-195.

84. Garessus E.D., de Mutsert R., Visser A.W., et al. (2016). No association between impaired glucose metabolism and osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage.* 24(9):1541-1547.

85. Laiguillon M.C., Courties A., Houard X., et al. (2015). Characterization of diabetic osteoarthritic cartilage and role of high glucose environment on chondrocyte activation: toward pathophysiological delineation of diabetes mellitus-related osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage.* 23(9):1513-1522.

86. Millard P., Smallbone K., (2017). Metabolic regulation is sufficient for global and robust coordination of glucose uptake, catabolism, energy production and growth in Escherichia coli. 13(2):e1005396.

87. Mobasheri A., (2012). Glucose: an energy currency and structural precursor in articular cartilage and bone with emerging roles as an extracellular signaling molecule and metabolic regulator. *Frontiers in endocrinology.* 3.

88. Rosa S.C., Rufino A.T., Judas F.M., et al. (2011). Role of glucose as a modulator of anabolic and catabolic gene expression in normal and osteoarthritic human chondrocytes. *Journal of cellular biochemistry.* 112(10):2813-2824.

89. Courties A., Sellam J., (2016). Osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus: What are the links? *Diabetes research and clinical practice.* 122:198-206.

90. Davies-Tuck M.L., Hanna F., Davis S.R., et al. (2009). Total cholesterol and triglycerides are associated with the development of new bone marrow lesions in asymptomatic middle-aged women - a prospective cohort study. *Arthritis research & therapy.* 11(6):R181.

91. Triantaphyllidou I.E., Kalyvioti E., Karavia E., et al. (2013). Perturbations in the HDL metabolic pathway predispose to the development of osteoarthritis in mice following long-term exposure to western-type diet. *Osteoarthritis and cartilage.* 21(2):322-330.

92. Gkretsi V., Simopoulou T., Tsezou A., (2011). Lipid metabolism and osteoarthritis: lessons from atherosclerosis. *Progress in lipid research.* 50(2):133-140.

93. Tsezou A., Iliopoulos D., Malizos K.N., et al. (2010). Impaired expression of genes regulating cholesterol efflux in human osteoarthritic chondrocytes. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society.* 28(8):1033-1039.

94. Javaid M.K., Lynch J.A., Tolstykh I., et al. (2010). Pre-radiographic MRI findings are associated with onset of knee symptoms: the most study. *Osteoarthritis and cartilage.* 18(3):323-328.

95. Garcia-Gil M., Reyes C., Ramos R., et al. (2017). Serum Lipid Levels and Risk Of Hand Osteoarthritis: The Chingford Prospective Cohort Study. 7(1):3147.

96. Wang Y., Tonkin A., Jones G., et al. (2015). Does statin use have a disease modifying effect in symptomatic knee osteoarthritis? Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 16:584.

97. Yoshimura N., Muraki S., Oka H., et al. (2012). Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis and cartilage.* 20(11):1217-1226.

98. Sowers M., Karvonen-Gutierrez C.A., Palmieri-Smith R., et al. (2009). Knee osteoarthritis in obese women with cardiometabolic clustering. *Arthritis and rheumatism.* 61(10):1328-1336.

99. Engstrom G., Gerhardsson de Verdier M., Rollof J., et al. (2009). C-reactive protein, metabolic syndrome and incidence of severe hip and knee osteoarthritis. A population-based cohort study. *Osteoarthritis and cartilage.* 17(2):168-173.

100. Niu J., Clancy M., Aliabadi P., et al. (2017). Metabolic Syndrome, Its Components, and Knee Osteoarthritis: The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ).* 69(6):1194-1203.

101. Han C.D., Yang I.H., Lee W.S., et al. (2013). Correlation between metabolic syndrome and knee osteoarthritis: data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES). *BMC public health.* 13(603).

102. Shin D., (2014). Association between metabolic syndrome, radiographic knee osteoarthritis, and intensity of knee pain: results of a national survey. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 99(9):3177-3183.

103. Abourazzak F., Talbi S., Lazrak F., et al. (2015). Does metabolic syndrome or its individual components affect pain and function in knee osteoarthritis women? *Current rheumatology reviews.*

104. ElSaid T.O., Olama S.M., Elewa A.M., (2013). Metabolic Syndrome In Egyptian Patients with Primary Knee Osteoarthritis Egypt. *Journal of Autoimmune Diseases and Rheumatology.* 1(1):5-10.

105. Wang H., Cheng Y., Shao D., et al. (2016). Metabolic Syndrome Increases the Risk for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. 2016:7242478.

106. Li H., George D.M., Jaarsma R.L., et al. (2016). Metabolic syndrome and components exacerbate osteoarthritis symptoms of pain, depression and reduced knee function. *Annals of translational medicine.* 4(7):133.

107. Xie D.X., Wei J., Zeng C., et al. (2017). Association between metabolic syndrome and knee osteoarthritis: a cross-sectional study. *BMC musculoskeletal disorders.* 18(1):533.

108. Yerima A., Adelowo O., (2017). Knee osteoarthritis and associated cardio-metabolic clusters in a tertiary hospital in Nigeria. *Clinical rheumatology.* 36(11):2541-2548.

109. Griffin T.M., Huebner J.L., Kraus V.B., et al. (2012). Induction of osteoarthritis and metabolic inflammation by a very high-fat diet in mice: effects of short-term exercise. *Arthritis and rheumatism.* 64(2):443-453.

110. Karvonen-Gutierrez C.A., Harlow S.D., Mancuso P., et al. (2013). Association of leptin levels with radiographic knee osteoarthritis among a cohort of midlife women. *Arthritis care & research.* 65(6):936-944.

111. Karvonen-Gutierrez C.A., Harlow S.D., Jacobson J., et al. (2014). The relationship between longitudinal serum leptin measures and measures of magnetic resonance imaging-assessed knee joint damage in a population of mid-life women. *Annals of the rheumatic diseases.* 73(5):883-889.

112. Stannus O.P., Cao Y., Antony B., et al. (2015). Cross-sectional and longitudinal associations between circulating leptin and knee cartilage thickness in older adults. *Annals of the rheumatic diseases.* 74(1):82-88.

113. Zheng S., Xu J., Xu S., et al. (2016). Association between circulating adipokines, radiographic changes, and knee cartilage volume in patients with knee osteoarthritis. *Scandinavian journal of rheumatology.* 45(3):224-229.

114. Perruccio A.V., Mahomed N.N., Chandran V., et al. (2014). Plasma adipokine levels and their association with overall burden of painful joints among individuals with hip and knee osteoarthritis. *The Journal of rheumatology.* 41(2):334-337.

115. Staikos C., Ververidis A., Drosos G., et al. (2013). The association of adipokine levels in plasma and synovial fluid with the severity of knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford, England).* 52(6):1077-1083.

116. Zhang P., Zhong Z.H., Yu H.T., et al. (2015). Significance of increased leptin expression in osteoarthritis patients. *PloS one.* 10(4):e0123224.

117. Stenholm S., Koster A., Alley D.E., et al. (2010). Adipocytokines and the metabolic syndrome among older persons with and without obesity: the InCHIANTI study. *Clinical endocrinology.* 73(1):55-65.

118. Yadav A., Jyoti P., Jain S.K., et al. (2011). Correlation of adiponectin and leptin with insulin resistance: a pilot study in healthy north Indian population. *Indian journal of clinical biochemistry : IJCB.* 26(2):193-196.

119. Chiu F.H., Chuang C.H., Li W.C., et al. (2012). The association of leptin and C-reactive protein with the cardiovascular risk factors and metabolic syndrome score in Taiwanese adults. *Cardiovascular diabetology.* 11.

120. Huffman K.M., Kraus W.E., (2012). Osteoarthritis and the metabolic syndrome: more evidence that the etiology of OA is different in men and women. *Osteoarthritis and cartilage.* 20(7):603-604.

121. Conde J., Scotece M., Lopez V., et al. (2014). Differential expression of adipokines in infrapatellar fat pad (IPFP) and synovium of osteoarthritis patients and healthy individuals. *Annals of the rheumatic diseases.* 73(3):631-633.

122. Manoy P., Anomasiri W., Yuktanandana P., et al. (2017). Elevated serum leptin levels are associated with low vitamin D, sarcopenic obesity, poor muscle strength, and physical performance in knee osteoarthritis. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals.* 22(8):723-730.

123. Riyazi N., Slagboom E., de Craen A.J., et al. (2005). Association of the risk of osteoarthritis with high innate production of interleukin-1beta and low innate production of interleukin-10 ex vivo, upon lipopolysaccharide stimulation. *Arthritis and rheumatism.* 52(5):1443-1450.

124. Ning L., Ishijima M., Kaneko H., et al. (2011). Correlations between both the expression levels of inflammatory mediators and growth factor in medial perimeniscal synovial tissue and the severity of medial knee osteoarthritis. *International orthopaedics.* 35(6):831-838.

125. Xiaoqiang E., Cao Y., Meng H., et al. (2012). Dendritic cells of synovium in experimental model of osteoarthritis of rabbits. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology.* 30(1):23-32.

126. Vincent H.K., Percival S.S., Conrad B.P., et al. (2013). Hyaluronic Acid (HA) Viscosupplementation on Synovial Fluid Inflammation in Knee Osteoarthritis: A Pilot Study. *The open orthopaedics journal.* (7):378-384.

127. Bowles R.D., Mata B.A., Bell R.D., et al. (2014). In vivo luminescence imaging of NF-kappaB activity and serum cytokine levels predict pain sensitivities in a rodent model of osteoarthritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ).* 66(3):637-646.

128. Nguyễn Ngọc Châu, (2012). *Nghiên cứu mật độ khoáng xương, IL-1β, TNF-α ở bệnh nhân thoái hóa khớp.* Luận án tiến sĩ Y học, Học viện Quân y.

129. Võ Minh Phương, (2018). *Nghiên cứu nồng độ leptin, adiponectin huyết tương và tỷ lệ leptin/adiponectin trên đối tượng thừa cân-béo phì*. Luận án tiến sĩ Y học, Trường đại học Y dược Huế.

130. Nguyễn Văn Hoàn, (2018). *Nghiên cứu nồng độ leptin, mcp-1 huyết thanh ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2*. Luận án tiến sĩ Y học, Học viện Quân y.

131. Ruhl C.E., Everhart J.E., (2001). Leptin concentrations in the United States: relations with demographic and anthropometric measures. *The American journal of clinical nutrition.* 74(3):295-301.

132. Sigma elrich, (2015). Hướng dẫn qui trình xét nghiệm ELISA. <https://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/protocols/biology/elisa-protocols.html>.

133. WHO, (2000). Proposed classification of weight by BMI in adult Asians. The Asia – Pacific perspective: Redefining obesity and its treatment. *IASO international association for the study of obesity.*18-19.

134. Kellgren J.H., Lawrence J.S., (1957). Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Annals of the rheumatic diseases.* 16(4):494-502.

135. Khanna V., (2016). "Is Calcium Supplementation Required in Osteoarthritis Patients?". *Advanced Research in Gastroenterology & Hepatology.* 1(5).

136. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., et al. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 28(7):412-419.

137. McAuley K.A., Williams S.M., Mann J.I., et al. (2001). Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes care.* 24(3):460-494.

138. Yoshimura N., Muraki S., Oka H., et al. (2011). Association of knee osteoarthritis with the accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidemia, and impaired glucose tolerance in Japanese men and women: the ROAD study. *The Journal of rheumatology.* 38(5):921-930.

139. Hussein N.A., Sharara G., (2015). Correlation between serum leptin, cytokines, cartilage degradation and functional impact in obese knee osteoarthritis patients. *The Egyptian Rheumatologist.* 38(2):117-122.

140. Phạm Hoài Thu, (2017). *Nghiên cứu kết quả điều trị bệnh thoái hóa khớp gối nguyên phát bằng liệu pháp tế bào gốc mô mỡ tự thân*. Luận án tiến sĩ Y học, Trường đại học Y Hà Nội.

141. Bùi Hải Bình, (2016). *Nghiên cứu điều trị bệnh thoái hóa khớp gối nguyên phát bằng liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu tự thân*. Luận án tiến sĩ Y học, Trường đại học Y Hà Nội.

142. Felson D.T., Zhang Y., Anthony J.M., et al. (1992). Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Annals of internal medicine.* 116(7):535-539.

143. Nguyễn Thị Thanh Phượng, (2015). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, siêu âm và cộng hưởng từ khớp gối ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối*. Luận án tiến sĩ Y học, Trường đại học Y Hà Nội.

144. Dương Đình Toàn, (2015). *Nghiên cứu ứng dụng phẫu thuật nội soi tạo tổn thương dưới sụn và ghép khối tế bào gốc tủy xương tự thân trong điều trị thoái hóa khớp gối*. Luận án tiến sĩ Y học, Trường đại học Y Hà Nội.

145. Sanchez-Ramirez D.C., van der Leeden M., van der Esch M., et al. (2014). Elevated C-reactive protein is associated with lower increase in knee muscle strength in patients with knee osteoarthritis: a 2-year follow-up study in the Amsterdam Osteoarthritis (AMS-OA) cohort. *Arthritis research & therapy.* 16(3):R123-R123.

146. Spector T.D., Hart D.J., Nandra D., et al. (1997). Low-level increases in serum C-reactive protein are present in early osteoarthritis of the knee and predict progressive disease. *Arthritis and rheumatism.* 40(4):723-727.

147. Trayhurn P., Beattie J.H., (2001). Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *The Proceedings of the Nutrition Society.* 60(3):329-339.

148. Thorand B., Baumert J., Doring A., et al. (2006). Sex differences in the relation of body composition to markers of inflammation. *Atherosclerosis.* 184(1):216-224.

149. Dao H.H., Do Q.T., Sakamoto J., (2010). Increased frequency of metabolic syndrome among Vietnamese women with early rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis research & therapy.* 12(6):R218-R218.

150. Gandhi R., Razak F., Tso P., et al. (2010). Asian ethnicity and the prevalence of metabolic syndrome in the osteoarthritic total knee arthroplasty population. *The Journal of arthroplasty.* 25(3):416-419.

151. Maddah S., Mahdizadeh J., (2015). Association of Metabolic Syndrome and Its Components with Knee Osteoarthritis. *Acta medica Iranica.* 53(12):743-748.

152. Karvonen-Gutierrez C.A., (2012). Knee Osteoarthritis: Intersections of Obesity, Inflammation, and Metabolic Dysfunction [Epidemiologic Science]: The University of Michigan.; Doctor of Philosophy.

153. Morse S.A., Zhang R., Thakur V., et al. (2005). Hypertension and the metabolic syndrome. *The American journal of the medical sciences.* 330(6):303-310.

154. Iwamoto J., Takeda T., Sato Y., et al. (2011). Serum leptin concentration positively correlates with body weight and total fat mass in postmenopausal Japanese women with osteoarthritis of the knee. *Arthritis.* 2011:580632.

155. Sowers M.R., Karvonen-Gutierrez C.A., (2010). The evolving role of obesity in knee osteoarthritis. *Current opinion in rheumatology.* 22(5):533-537.

156. Iwamoto J., Takeda T., Sato Y., et al. (2010). Associations of Serum Leptin Concentration With Gender, Fat Mass, Interleukins, and Growth Factors in Patients With Osteoarthritis of the Knee. *Rheumatology Reports.* 2 (1).

157. Dagogo-Jack S., Fanelli C., Paramore D., et al. (1996). Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans. *Diabetes.* 45(5):695-698.

158. Wang J., Liu R., Hawkins M., et al. (1998). A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature.* 393(6686):684-688.

159. Osegbe I., Okpara H., Azinge E., (2016). Relationship between serum leptin and insulin resistance among obese Nigerian women. *Annals of African medicine.* 15(1):14-19.

160. Al-Hamodi Z., Al-Habori M., Al-Meeri A., et al. (2014). Association of adipokines, leptin/adiponectin ratio and C-reactive protein with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetology & metabolic syndrome.* 6(1):99.

161. Chou H.H., Hsu L.A., Wu S., et al. (2014). Leptin-to-Adiponectin Ratio is Related to Low Grade Inflammation and Insulin Resistance Independent of Obesity in Non-Diabetic Taiwanese: A Cross-Sectional Cohort Study. *Acta Cardiologica Sinica.* 30(3):204-214.

162. Bell L.N., Considine R., Leptin and Obesity. 2006. p. 33-51.

163. Kieffer T.J., Habener J.F., (2000). The adipoinsular axis: effects of leptin on pancreatic beta-cells. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism.* 278(1):E1-e14.

164. Wada K., Yatsuya H., Tamakoshi K., et al. (2006). A positive association between leptin and blood pressure of normal range in Japanese men. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension.* 29(7):485-492.

165. Morioka T., Emoto M., Yamazaki Y., et al. (2014). Leptin is associated with vascular endothelial function in overweight patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular diabetology.* 13:10.

166. Teichtahl A.J., Wluka A.E., Proietto J., et al. (2005). Obesity and the female sex, risk factors for knee osteoarthritis that may be attributable to systemic or local leptin biosynthesis and its cellular effects. *Medical hypotheses.* 65(2):312-315.

167. Gandhi R., Santone D., Takahashi M., et al. (2013). Inflammatory predictors of ongoing pain 2 years following knee replacement surgery. *The Knee.* 20(5):316-318.

168. Kim O.Y., Chae J.S., Paik J.K., et al. (2012). Effects of aging and menopause on serum interleukin-6 levels and peripheral blood mononuclear cell cytokine production in healthy nonobese women. *Age (Dordrecht, Netherlands).* 34(2):415-425.

169. Fernandes J.C., Martel-Pelletier J., Pelletier J.P., (2002). The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology.* 39(1-2):237-246.

170. Pearle A.D., Scanzello C.R., George S.S., et al. (2004). Elevated C-reactive protein levels in osteoarthritis are associated with local joint inflammation. *Arthritis research & therapy.* 6(Suppl 3):56-56.

171. Roubenoff R., Harris T.B., Abad L.W., et al. (1998). Monocyte cytokine production in an elderly population: effect of age and inflammation. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences.* 53(1):M20-26.

172. Benito M.J., Veale D.J., FitzGerald O., et al. (2005). Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases.* 64(9):1263-1267.

173. Santangelo K.S., Pieczarka E.M., Nuovo G.J., et al. (2011). Temporal expression and tissue distribution of interleukin-1beta in two strains of guinea pigs with varying propensity for spontaneous knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage.* 19(4):439-348.

174. Riancho J.A., Zarrabeitia M.T., Amado J.A., et al. (1994). Age-related differences in cytokine secretion. *Gerontology.* 40(1):8-12.

**PHỤ LỤC 1**

**BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU NHÓM BỆNH**

|  |  |
| --- | --- |
| Mã số bệnh nhân |  |
| Mã số ống máu lưu |  |

**PHIẾU KHÁM NGOẠI TRÚ PHỤC VỤ ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU**

**“NGHIÊN CỨU HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA**

**VÀ NỒNG ĐỘ CYTOKINE TIỀN VIÊM (LEPTIN- IL1β)**

**Ở BỆNH NHÂN THOÁI HÓA KHỚP GỐI NGUYÊN PHÁT”**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Bệnh viện Bạch Mai - Khoa KCBTYC  Khám bệnh nhân ngoại trú | |  |  | | --- | --- | | Mã số bệnh nhân |  | | Mã số ống máu lưu |  | |

**I. HÀNH CHÍNH**

**Họ người bệnh:** Tuổi Giới: 1 nam 2 nữ

Địa chỉ: Điện thoại

Ngày khám: Mã số phiếu khám

Hoạt động thể lực : 1. Tĩnh tại 2. Vừa 3. Nặng

**II. NỘI DUNG NGHIÊN CỨU**

1. **Tiền sử bản thân một số bệnh nội khoa:** 0 = không/1 = có

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tăng HA |  | Bệnh mạch vành |  |
| ĐTĐ, ĐTĐ thai nghén |  | TBMN |  |
| RLCH lipid máu |  | Loãng xương (có phiếu MĐX) |  |

**2.** **Tiền sử điều trị:**

- Sử dụng thuốc chống viêm, giảm đau: 0 = không ; 1 = có

- Thuốc điều trị cơ bản: 0 = không ; 1 = có

- Sử dụng thuốc gì không rõ hoặc không nhớ 0 = không ; 1 = có

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Số lần | Khớp gối phải | Khớp gối trái |
| Hút dịch |  |  |
| Tiêm corticoid |  |  |
| Tiêm acid hyaluronic |  |  |

**3. Tiền sử gia đình**

- Tăng huyết áp : 0 = không ; 1 = có

- Đái tháo đường : 0 = không ; 1 = có

- Rối loạn mỡ máu : 0 = không ; 1 = có**4. Khám lâm sàng**

4.1. Đo nhân trắc và tim mạch

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Huyết áp | mmHg | Cân nặng | kg | Vòng bụng | cm |
| Nhịp tim | lần/phút | Chiều cao | cm | Vòng mông | cm |

4.2. Các kết quả khám khác

4.3. Khám khớp gối : 0 = không 1 = có

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Thông số | Khớp gối phải | Khớp gối trái |
| Thời gian mắc bệnh (tháng) |  |  |
| Sưng |  |  |
| Tràn dịch |  |  |
| Nóng |  |  |
| Đỏ |  |  |
| Đau kiểu: *(0 = không đau 1= cơ học 2 = viêm)* |  |  |
| Thời gian phá rỉ khớp buổi sáng (phút) |  |  |
| Lục khục khớp khi vận động |  |  |
| Biến dạng lệch trục  *(0 = bình thường 1= vẹo trong 2 = vẹo ngoài )* |  |  |
| Hạn chế vận động gấp |  |  |
| Hạn chế vận động duỗi |  |  |
| Teo cơ cạnh khớp |  |  |
| Điểm VAS (thang điểm 10) |  |  |

**Thang điểm WOMAC**

**Họ tên bệnh nhân :** Ngày thực hiện

0 = không 1 = nhẹ 2 = vừa 3 = nhiều 4 = rất nhiều

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Khớp gối phải | Khớp gối trái |
| **I. Đau:** |  |  |
| Đi bộ trên mặt phẳng |  |  |
| Leo lên, xuống cầu thang |  |  |
| Khi ngủ tối |  |  |
| Khi nghỉ ngơi (ngồi, nằm nghỉ) |  |  |
| Khi đứng thẳng |  |  |
| **II. Cứng khớp:** |  |  |
| Cứng khớp buổi sáng - khi mới ngủ dậy |  |  |
| Cứng khớp muộn trong ngày - sau khi nằm, ngồi, nghỉ |  |  |
| **III. Chức năng vận động:** |  |  |
| Xuống cầu thang |  |  |
| Leo lên cầu thang |  |  |
| Đang ngồi trên ghế cao đứng lên |  |  |
| Đứng |  |  |
| Cúi người |  |  |
| Đi trên mặt bằng |  |  |
| Bước vào hay bước ra khỏi ô tô hoặc bậc thềm (20-30cm) |  |  |
| Đi chợ - siêu thị |  |  |
| Đeo tất |  |  |
| Dậy khỏi giường |  |  |
| Cởi tất |  |  |
| Nằm trên giường |  |  |
| Bước vào/ra bồn tắm- hoặc bậc cao 40-50cm |  |  |
| Ngồi xổm |  |  |
| Ngồi xuống hoặc đứng lên khỏi bệ xí bệt |  |  |
| Làm việc nặng (khuân vác – gồng gánh- xách – bê) |  |  |
| Làm việc nhà nhẹ (quét phòng, lau chùi, nấu ăn) |  |  |

**Thang điểm Lequesne**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Khớp gối phải** | **Khớp gối trái** |
| **Tình trạng bệnh nhân** |  |  |
| **I. Đau (hoặc khó chịu)** |  |  |
| ***1. Ban đêm, khi nằm trên giường*** |  |  |
| Không đau | 0 | 0 |
| Đau khi cử động | 1 | 1 |
| Đau khi không cử động | 2 | 2 |
| ***2. Thời gian dấu hiệu phá gỉ khớp buổi sáng hoặc đau sau khi ngủ dậy*** | | |
| Không | 0 | 0 |
| ≤ 15 phút | 1 | 1 |
| > 15 phút | 2 | 2 |
| ***3. Đau tăng khi đứng tại chỗ trong 30 phút*** |  |  |
| Không | 0 | 0 |
| Có | 1 | 1 |
| ***4. Đau khi đi bộ*** |  |  |
| Không đau | 0 | 0 |
| Chỉ xảy ra sau khi đi một khoảng cách nào đó | 1 | 1 |
| Đau ngay sau khi bắt đầu đi và ngày càng tăng | 2 | 2 |
| ***5. Đau hoặc khó chịu khi đổi tư thế từ ngồi sang đứng mà không vịn tay*** | | |
| Không | 0 | 0 |
| Có | 1 | 1 |
| **II. Phạm vi đi bộ tối đa (Kể cả tự nguyện chịu đau)** |  |  |
| ***1. Khoảng cách đi bộ tối đa*** |  |  |
| Không giới hạn | 0 | 0 |
| > 1km nhưng giới hạn | 1 | 1 |
| Khoảng 1km (khoảng 15 phút) | 2 | 2 |
| Khoảng 500m - 900m (chừng 8-15 phút) | 3 | 3 |
| Khoảng 300m - 500m | 4 | 4 |
| Khoảng 100m - 300m | 5 | 5 |
| Dưới 100m | 6 | 6 |
| ***2. Cần trợ giúp bằng dụng cụ*** |  |  |
| Không cần | 0 | 0 |
| Cần một gậy hoặc một nạng chống trợ giúp | 1 | 1 |
| Cần hai gậy hoặc hai nạng chống trợ giúp | 2 | 2 |
| **III. Những hoạt động khác trong cuộc sống hàng ngày** |  |  |
| ***0 = Dễ dàng 0,5 = Hơi khó khăn 1 = Khá khó khăn 1,5 = Rất khó 2 = Không thể*** | | |
| 1. Lên cầu thang |  |  |
| 2. Xuống cầu thang |  |  |
| 3. Có thể ngồi xổm hoặc quỳ gối |  |  |
| 4. Có thể đi bộ trên mặt đất lồi lõm |  |  |

|  |  |
| --- | --- |
| **Bác sỹ** | **Người đánh giá** |

**5. Cận lâm sàng**

5.1. **Phiếu đọc kết quả X QUANG**

**Tên người bệnh :** Ngày chụp :

Kết quả đọc : 0 = Không có tổn thương 1 = Có tổn thương mô tả

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Đặc điểm** | **Vị trí** | **Gối phải** | **Gối trái** |
| Hẹp khe | Đùi chày trong |  |  |
| Đùi chày ngoài |  |  |
| Đùi chè |  |  |
| Gai xương | Lồi cầu đùi trong |  |  |
| Rìa trong mâm chày |  |  |
| Lồi cầu đùi ngoài |  |  |
| Rìa ngoài mâm chày |  |  |
| Cực trên xương bánh chè |  |  |
| Cực dưới xương bánh chè |  |  |
| Đặc xương dưới sụn | Mặt lồi cầu trong |  |  |
| Mặt lồi cầu ngoài |  |  |
| Mặt chày trong |  |  |
| Mặt chày ngoài |  |  |
| Mặt bánh chè |  |  |
| Nang xương | Mặt lồi cầu trong |  |  |
| Mặt lồi cầu ngoài |  |  |
| Mặt chày trong |  |  |
| Mặt chày ngoài |  |  |
| Mặt bánh chè |  |  |
| Bất thường bề mặt | Mặt lồi cầu trong |  |  |
| Mặt lồi cầu ngoài |  |  |
| Mặt chày trong |  |  |
| Mặt chày ngoài |  |  |
| Mặt bánh chè |  |  |
| Calci hóa sụn chêm | Ngoài |  |  |
| Trong |  |  |
| **Giai đoạn K/L** |  |  |  |

Kết quả đọc phim của các vị trí thoái hóa khác:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Bác sỹ |  | Bác sĩ chẩn đoán hình ảnh đọc phim  Bs Trần Văn Tín |

5.2. Xét nghiệm máu

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Bạch cầu** | **G/L** | **Creatinin** | **μmol/L** |
| **Hồng cầu** | **T/L** | **Glucose** | **mmol/L** |
| **Huyết sắc tố** | **g/L** | **Acid uric** | **mmol/L** |
| **Tiểu cầu** | **G/L** | **Cholesterol** | **mmol/L** |
| **Tốc độ máu lắng 1h : 2h** | **mm** | **Triglycerid** | **mmol/L** |
| **Insulin** | **μU/mL** | **HDL-C** | **mmol/L** |
| **RF** | **UI/mL** | **LDL-C** | **mmol/L** |
| **Cortisol** | **nmol/L** | **HbA1C** | **%** |
|  |  | **GOT** | **U/L** |
| **Nồng độ Leptin** |  | **GPT** | **U/L** |
| **Nồng độ IL1β** |  | **CRP** | **mg/L** |

4.3. Kết quả đo mật độ xương

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **BMD (g/cm2)** | **T-score** | **Z-score** |
| **Cột sống thắt lưng** |  |  |  |
| **Cổ xương đùi** |  |  |  |

*Hà Nội, ngày tháng năm*

|  |  |
| --- | --- |
| Bác sỹ khám bệnh | Người làm bệnh án |
|  | Bs. |

Lãnh đạo khoa khám theo yêu cầu

Xác nhận đúng bệnh nhân khám ngoại trú của khoa

**PHỤ LỤC 2**

**BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU NHÓM CHỨNG**

|  |  |
| --- | --- |
| Số thứ tự | Mã số ống máu lựu |

**I. HÀNH CHÍNH**

Họ tên:………………………………Giới: Nam 🗖 Nữ 🗖 Năm sinh:………

Nghề nghiệp:…………………………………………………………………..

Địa chỉ liên lạc:……………………………………….ĐT:……………………

Ngày khám bệnh:……………………………………………………………..

**II. TIỀN SỬ**

|  |  |
| --- | --- |
| Khỏe mạnh có/không | **ĐTĐ**  có/không |
| **THA** có/không | **RL mỡ máu** có/không |

**III. KHÁM TOÀN THÂN**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Huyết áp mHg | | Cân nặng | | kg | Vòng eo | cm |
| Chiều cao | | cm | Vòng mông | cm |
| BMI | | kg/m² |  |  |
| - Tim mạch: | Bình thường 🗖; | | Bất thường 🗖:………………………… | | | |
| - Hô hấp: | Bình thường 🗖; | | Bất thường 🗖:………………………… | | | |
| - Tiêu hoá: | Bình thường 🗖; | | Bất thường 🗖:………………………… | | | |
| - Tiết niệu: | Bình thường 🗖; | | Bất thường 🗖:………………………… | | | |
| - Thần kinh: | Bình thường 🗖; | | Bất thường 🗖:………………………… | | | |
| - Nội tiết: | Bình thường 🗖; | | Bất thường 🗖:………………………… | | | |

**IV. CẬN LÂM SÀNG**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| STT | Chỉ số xét nghiệm | Kết quả | Đơn vị |
| 1 | Glucose |  | mmol/L |
| 2 | Cholesterol |  | mmol/L |
| 3 | Triglyceride |  | mmol/L |
| 4 | HDL - C |  | mmol/L |
| 5 | LDL - C |  | mmol/L |
| 6 | Leptin |  | ng/mL |
| 7 | IL-1β |  | pg/mL |
| CHẨN ĐOÁN: | | | |

*Ngày……..tháng……..năm 2019*

|  |  |
| --- | --- |
| **Người giám sát** | **Bác sĩ làm bệnh án** |

**Xác nhận của bệnh nhân**