

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

-----*-----

PHAN HƯỚNG DƯƠNG

**THỰC TRẠNG TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG
VÀ HIỆU QUẢ CAN THIỆP CÓ BỔ SUNG
METFORMIN Ở NGƯỜI CÓ BMI ≥ 23 kg/m²
TẠI THÀNH PHỐ HẢI PHÒNG NĂM 2012 - 2014**

Chuyên ngành: Vệ sinh xã hội học và Tổ chức y tế

Mã số: 62 72 01 64

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2016

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI:
VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG**

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. GS.TS. Nguyễn Trần Hiền**
- 2. PGS.TS. Hoàng Trung Vinh**

Phản biện 1: **GS.TS. Đào Văn Dũng – Ban Tuyên giáo Trung ương.**

Phản biện 2: **GS.TS. Trần Quốc Kham – Bộ Y tế**

Phản biện 3: **PGS.TS. Nguyễn Thị Lâm – Viện Dinh dưỡng**

Luận án đã được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Viện tại Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.

Vào hồi ... giờ ..., ngày ... tháng ... năm 2016.

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Quốc gia
2. Thư viện Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương

MỞ ĐẦU

Bệnh đái tháo đường typ 2 là một trong những bệnh mạn tính phổ biến trên thế giới, đang gia tăng nhanh chóng do sự tăng lên của việc tiêu thụ thực phẩm giàu năng lượng, của lối sống ít vận động và sự đô thị hóa.

Tiền đái tháo đường bao gồm rối loạn glucose máu lúc đói (Fasting plasma glucose – FPG) và rối loạn dung nạp glucose (impaired glucose tolerance-IGT) là giai đoạn trung gian của chuyển hóa bất thường glucose máu giữa bình thường và đái tháo đường.

Tại Việt Nam, tỷ lệ đái tháo đường cũng đang gia tăng nhanh chóng. Theo kết quả điều tra của Bệnh viện Nội tiết Trung ương, trong vòng 10 năm từ năm 2002 đến 2012 tỷ lệ đái tháo đường ở đối tượng 30-64 tuổi đã tăng 200% từ 2,7% lên 5,4%, tiền đái tháo đường từ 7,3% lên 13,7%.

Hiện nay, biện pháp can thiệp phòng bệnh chủ yếu tại cộng đồng là dinh dưỡng, tập luyện, không sử dụng thuốc. Tuy nhiên, hiệu quả tư vấn thay đổi lối sống chưa đạt hiệu quả như mong muốn, chủ yếu do sự khó khăn trong việc chấp nhận và duy trì sự thay đổi lối sống của người tiền đái tháo đường.

Do vậy, yêu cầu đặt ra là cần thiết nghiên cứu bổ sung thuốc kết hợp thay đổi lối sống nhằm tăng cường hiệu quả công tác phòng bệnh, phù hợp với tình hình thực tiễn tại Việt Nam.

Xuất phát từ nhu cầu thực tiễn, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với các mục tiêu sau:

- 1. Mô tả thực trạng và một số yếu tố liên quan đến tiền đái tháo đường ở đối tượng 30 – 59 tuổi có BMI ≥ 23 kg/m² tại một số phường thành phố Hải Phòng năm 2012.*
- 2. Đánh giá hiệu quả can thiệp có bổ sung metformin vào chế độ dinh dưỡng, tập luyện ở đối tượng 30 – 59 tuổi có BMI ≥ 23 kg/m² có tiền đái tháo đường.*

*** Những đóng góp mới của luận án:**

- Cung cấp số liệu mới về tỷ lệ mắc bệnh đái tháo đường, tiền đái tháo đường ở những người có BMI ≥ 23 kg/m².
- Xác định một số yếu tố liên quan làm tăng nguy cơ mắc tiền đái tháo đường ở người có BMI ≥ 23 kg/m².
- Đánh giá hiệu quả can thiệp bổ sung metformin vào chế độ dinh dưỡng, luyện tập so với biện pháp chỉ can thiệp dinh dưỡng và tập luyện ở đối tượng 30-59 tuổi, có BMI ≥ 23 kg/m² mắc tiền đái tháo đường.
- Đánh giá sự thay đổi sau can thiệp của các chỉ số kháng insulin, chức năng tế bào beta ở người có BMI ≥ 23 kg/m² mắc tiền đái tháo đường.

*** Bố cục luận án:** Luận án có 129 trang bao gồm: Đặt vấn đề: 2 trang; Tổng quan: 34 trang; Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 27 trang; Kết quả nghiên cứu: 30 trang; Bàn luận: 33 trang; Kết luận: 2 trang; Kiến nghị: 1 trang. Luận án có 35 bảng, 20 biểu đồ, 1 sơ đồ và 139 tài liệu tham khảo, trong đó có 63 tài liệu tiếng Việt, 68 tài liệu tiếng

Anh và 8 tài liệu tiếng Pháp.

Chương 1. TỔNG QUAN

1.1. Tiền đái tháo đường và đái tháo đường

* Định nghĩa đái tháo đường

Theo Tổ chức Y tế thế giới, đái tháo đường là một rối loạn chuyển hóa do nhiều nguyên nhân. Bệnh được đặc trưng bởi tăng glucose máu mãn cùng với những rối loạn chuyển hóa carbohydrate, lipid và protein do hậu quả của sự suy giảm bài tiết insulin, hoạt động của insulin hoặc kết hợp cả hai.

* Định nghĩa tiền đái tháo đường:

Tiền đái tháo đường là tình trạng glucose máu cao hơn mức bình thường nhưng chưa đến mức chẩn đoán bệnh đái tháo đường khi làm xét nghiệm glucose máu lúc đói hoặc nghiệm pháp dung nạp glucose.

Tiền đái tháo đường bao gồm rối loạn glucose máu lúc đói (RLGMLĐ) và rối loạn dung nạp glucose (RLDNG).

* Chẩn đoán đái tháo đường và tiền đái tháo đường:

Bảng 1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường và rối loạn glucose máu theo Tổ chức Y tế thế giới

Chẩn đoán	Nồng độ glucose huyết tương tĩnh mạch
Đái tháo đường	Glucose máu lúc đói $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) hoặc Glucose máu 2 giờ sau nghiệm pháp $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) hoặc Glucose máu thời điểm bất kỳ $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) và bệnh nhân có các triệu chứng cấp tính của tăng glucose máu như gầy sút cân, khát nước, tiểu nhiều.
Chẩn đoán tiền đái tháo đường	
Rối loạn dung nạp glucose	Glucose máu lúc đói $< 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) và Glucose máu 2 giờ sau nghiệm pháp $\geq 7,8$ và $< 11,1$ mmol/l (140-200 mg/dl)
Rối loạn glucose máu lúc đói	Glucose máu lúc đói: 6,1 – 6,9 mmol/l (100-125 mg/dl)* và (nếu đo) Glucose máu 2 giờ sau nghiệm pháp: $< 7,8$ mmol/l (140 mg/dl)

* Năm 2003, ADA khuyến cáo: glucose máu lúc đói từ 5,6 – 6,9 mmol/l

1.2. Dịch tễ học tiền đái tháo đường

Tiền đái tháo đường (ĐTĐ) đang tăng nhanh trên toàn thế giới. Năm 2011, ước tính trên thế giới tỷ lệ tiền ĐTĐ là 6,5% lứa tuổi 20 – 79 tuổi, tương ứng 280 triệu người. Tỷ lệ tiền ĐTĐ sẽ tăng lên 6,7%, tương ứng 398 triệu người vào năm 2030 .

Tại Việt Nam, theo điều tra của Bệnh viện Nội tiết trung ương năm 2002, tỷ lệ rối loạn dung nạp glucose và rối loạn glucose máu lúc đói là 7,3% và 1,9%. Điều tra năm 2012 cho thấy tỷ lệ rối loạn dung nạp glucose là 13,7%.

1.3. Yếu tố nguy cơ của tiền đái tháo đường

Tiền ĐTĐ là giai đoạn trung gian của sự tiến triển thành bệnh ĐTĐ typ 2. Vì vậy, các yếu tố nguy cơ (YTNC) của bệnh ĐTĐ typ 2 cũng là những YTNC làm tăng nguy cơ mắc tiền ĐTĐ.

YTNC của bệnh ĐTĐ typ 2 bao gồm các yếu tố không thay đổi được và các yếu tố có thể thay đổi được.

Những YTNC không thay đổi được bao gồm: thừa cân, béo phì; lối sống ít vận động, RLGMLĐ, RLDNG, hội chứng chuyển hóa, yếu tố dinh dưỡng... Những yếu tố nguy cơ không thay đổi được bao gồm: dân tộc, tiền sử gia đình có người thân bị ĐTĐ typ 2, tuổi (tuổi càng cao nguy cơ bị ĐTĐ càng tăng), tiền sử đái tháo đường thai kỳ và hội chứng buồng trứng đa nang.

1.4. Phòng chống tiền đái tháo đường

Can thiệp phòng chống bệnh nhằm ngăn chặn sự tiến triển từ tiền đái tháo đường thành đái tháo đường. Các biện pháp can thiệp bao gồm dinh dưỡng, luyện tập và sử dụng thuốc.

Can thiệp thay đổi lối sống bao gồm giảm cân đối với người thừa cân, béo phì, tăng tập luyện thể lực, chế độ ăn giảm năng lượng, giảm chất béo, tăng cường chất xơ, thay thế thực phẩm có chỉ số tăng đường huyết cao bằng thực phẩm có chỉ số tăng đường huyết thấp...

Các thuốc sử dụng phòng bệnh bao gồm các thuốc điều trị bệnh đái tháo đường typ 2, thuốc huyết áp. Hiện nay các khuyến cáo của Liên đoàn đái tháo đường thế giới (IDF), Hiệp hội đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) chỉ khuyến cáo sử dụng metformin phòng bệnh ở những người tiền đái tháo đường, thừa cân, béo phì. Các thuốc khác không được khuyến cáo do hiệu quả, chi phí và tác dụng phụ. Các khuyến cáo cũng nêu rõ, metformin giảm tác dụng ở những người ≥ 60 tuổi.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

* Mục tiêu 1: Đối tượng có tuổi từ 30-59 tuổi, BMI ≥ 23 kg/m², đang cư trú tại địa phương, đồng ý tham gia nghiên cứu.

* Mục tiêu 2: Đối tượng tuổi từ 30-59 tuổi, BMI ≥ 23 kg/m² mắc tiền đái tháo đường.

- Tiêu chuẩn loại trừ: đối tượng đã được chẩn đoán đái tháo đường, mắc các bệnh

cấp tính nguy hiểm, suy gan, suy thận, bệnh lý tim mạch nguy hiểm, đang sử dụng các thuốc ảnh hưởng đến glucose máu: corticoid...

2.2. Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 9/2012 – tháng 5/2013. Giai đoạn 1: điều tra mô tả, giai đoạn 2: nghiên cứu can thiệp (6 tháng).

2.3. Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại 4 phường thuộc 3 quận của thành phố Hải Phòng là: phường Trại Chuối, Hạ Lý (quận Hồng Bàng), phường Nghĩa Xá (quận Lê Chân) và phường Cát Bi (quận Hải An).

2.4. Thiết kế nghiên cứu

Gồm 2 thiết kế nghiên cứu kế tiếp nhau là nghiên cứu mô tả cắt ngang và nghiên cứu can thiệp tại cộng đồng.

Nghiên cứu can thiệp trong 6 tháng, gồm hai nhóm:

- + Nhóm chứng: can thiệp dinh dưỡng, luyện tập
- + Nhóm metformin (nhóm chủ cứu): can thiệp dinh dưỡng, luyện tập (giống nhóm chứng) và uống metformin.

2.5. Cỡ mẫu:

2.5.1. Cỡ mẫu nghiên cứu mục tiêu 1

Áp dụng cỡ mẫu cho nghiên cứu mô tả cắt ngang

$$n = Z^2_{1-\alpha/2} p (1-p) / d^2 \times DE$$

n: cỡ mẫu. Với $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ với độ tin cậy 95%, $p = 15\%$ (nghiên cứu 2002 của Bệnh viện Nội tiết TW, tỷ lệ rối loạn glucose ở đối tượng có BMI $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ là 13,8%), $d = 0,025$, $DE = 2$. $n = 1650$ người. Dự phòng sai số, chúng tôi tăng cỡ mẫu lên $n = 1800$ người..

2.5.1. Cỡ mẫu nghiên cứu mục tiêu 2:

Áp dụng cỡ mẫu cho nghiên cứu can thiệp

$$n = \left[\frac{Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}}{P_1 - P_2} \right]^2$$

n: cỡ mẫu. Với $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ ($\alpha = 0,05$), $Z_{1-\beta} = 1,282$ (lực mẫu 90%). p_1 : tỷ lệ đối tượng nhóm chứng có mức glucose máu trở về bình thường sau can thiệp là 0,37 (nghiên cứu của Bệnh viện Nội tiết TW là 36,4%). p_2 : tỷ lệ đối tượng nhóm metformin mong đợi có mức glucose máu trở về bình thường sau can thiệp là 60%. Tính ra $n = 98$ người. Thêm 10% sai số và làm tròn $n = 110$ người. Mỗi nhóm nghiên cứu có 110 người. Tổng số đối tượng 2 nhóm là: 220 người.

2.6. Phương pháp chọn mẫu

Nghiên cứu áp dụng phương pháp chọn mẫu ngẫu nhiên phân tầng nhiều giai đoạn.

2.6.1. Nghiên cứu mô tả:

- Bước 1. sàng lọc xác định đối tượng 30-59 tuổi có BMI $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ đang sống tại địa phương.

- Bước 2. Chọn mẫu nghiên cứu: từ danh sách các đối tượng 30-59 tuổi có BMI \geq 23 kg/m² chọn ra 1800 đối tượng, cân đối về giới và nhóm tuổi.

2.6.2. Nghiên cứu can thiệp:

- Bước 1. Chọn mẫu nghiên cứu: từ danh sách các đối tượng đáp ứng tiêu chuẩn nghiên cứu can thiệp của nghiên cứu mô tả, chọn ra mỗi nhóm 110 người.

- Bước 2. Chọn nhóm can thiệp: chọn 2 nhóm can thiệp cách xa nhau về mặt địa lý của thành phố.

2.7. Các biến số, chỉ số nghiên cứu: theo mục tiêu nghiên cứu

2.8. Các kỹ thuật thu thập thông tin:

Các kỹ thuật thu thập thông tin bao gồm: khám lâm sàng; phỏng vấn về kiến thức phòng chống bệnh, tần suất tiêu thụ thực phẩm, khẩu phần ăn 24 giờ...

* **Xét nghiệm sinh hóa:** xét nghiệm glucose máu, lipid máu, C-peptid, men gan (nhóm metformin).

2.9. Các biện pháp can thiệp:

Các biện pháp can thiệp gồm: dinh dưỡng, luyện tập và uống metformin.

- Biện pháp dinh dưỡng, tập luyện: chế độ dinh dưỡng hợp lý, tăng cường vận động theo nguyên tắc cá nhân hóa.

- Metformin được sử dụng là glucophage 500 mg của Hãng Merck. Liều sử dụng là 1000 mg/ngày.

2.10. Tổ chức nghiên cứu và thực hiện:

- Thành phần tham gia: cán bộ Bệnh viện Nội tiết TW, TTYTDP Hải Phòng, Trung tâm Y tế các quận và Trạm Y tế phường nghiên cứu.

- Các bước tiến hành được xây dựng và thực hiện theo từng bước từ khâu chuẩn bị đến khâu thực hiện, quản lý, giám sát trong thời gian nghiên cứu và đánh giá khi kết thúc nghiên cứu.

2.11. Biện pháp không chế sai số:

Nhóm nghiên cứu bao gồm các cán bộ có kinh nghiệm nghiên cứu khoa học. Phần dinh dưỡng do các cán bộ Viện Dinh dưỡng và Khoa Dinh dưỡng lâm sàng và Tiết chế, Bệnh viện Nội tiết TW thực hiện.

Cỡ mẫu đủ lớn, chọn đối tượng nghiên cứu đúng tiêu chuẩn, phân bố tương đồng giới, nhóm tuổi giữa hai nhóm can thiệp. Các tiêu chuẩn, tiêu chí của nghiên cứu rõ ràng, cụ thể. Xét nghiệm thực hiện tại Khoa Hóa sinh, Bệnh viện Nội tiết TW.

2.12. Xử lý và phân tích số liệu:

Sử dụng các phần mềm Epidata 2.1, Stata 10.0 vào và xử lý số liệu. Sử dụng các test thống kê phù hợp trong nghiên cứu mô tả và so sánh trước sau trong nghiên cứu can thiệp. Chỉ số hiệu quả can thiệp (HQCT) được sử dụng đánh giá hiệu quả can thiệp.

Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Nghiên cứu mô tả

Bảng 3.3. Tỷ lệ đái tháo đường, tiền đái tháo đường

Chẩn đoán	ĐTĐ	Tiền đái tháo đường			Bình thường	Tổng số
		RLGMLĐ	RLDNG	Chung		
n	93	356	126	482	1225	1800
Tỷ lệ (%)	5,2	19,8	7,0	26,8	68,1	100

Tỷ lệ đái tháo đường là 5,2%, tỷ lệ tiền đái tháo đường là 26,8%. Trong đó, tỷ lệ rối loạn glucose máu lúc đói là 19,8%, tỷ lệ rối loạn dung nạp glucose là 7,0%.

Bảng 3.4. Liên quan tiền đái tháo đường với giới tính, tuổi và tính chất công việc

Biến số		n	Tiền ĐTĐ (%)	Phân tích đơn biến	
				OR (95%CI)	p (χ^2 test)
Giới tính	Nam	705	26,5	1	
	Nữ	1002	29,4	1,2 (0,9-1,4)	> 0,05
Tuổi	Dưới 45 tuổi	573	24,4	1	
	≥ 45 tuổi	1134	30,2	1,3 (1,1-1,7)	<0,05
Công việc	HĐTL nhiều	1395	26,5	1	
	Ít HĐTL	312	35,9	1,6 (1,2-2,0)	< 0,05

Nguy cơ mắc tiền ĐTĐ tăng lên ở nhóm tuổi ≥ 45 tuổi, nhóm ít hoạt động thể lực so với nhóm bình thường (p<0,05).

Bảng 3.5. Liên quan tiền đái tháo đường với BMI, vòng eo và tỷ lệ eo/hông

Biến số		N	Tiền ĐTĐ (%)	Phân tích đơn biến	
				OR (95%CI)	P
BMI (kg/m²)	23-24,9	1207	27,6	1	
	≥ 25	500	29,8	1,1 (0,9-1,4)	> 0,05
Vòng eo (cm)	Bình thường	1014	23,9	1	
	cao	693	34,6	1,7 (1,3-2,1)	< 0,001
Tỷ lệ eo/hông	Bình thường	320	19,7	1	
	Cao	1387	30,2	1,8 (1,3-2,4)	<0,001

Nguy cơ mắc tiền ĐTĐ tăng có ý nghĩa thống kê ở nhóm có vòng eo, tỷ lệ vòng eo/vòng hông cao so với nhóm bình thường.

Bảng 3.6. Liên quan tiền đái tháo đường với huyết áp và tiền sử bệnh liên quan

Biến số		n	Tiền ĐTD (%)	Phân tích đơn biến	
				OR (95%CI)	p
Tiền sử gia đình bị ĐTD	Không	1525	27,3	1	
	Có	182	35,7	1,5 (1,1-2,0)	< 0,05
Tiền sử RLCHL	Không	1436	26,7	1	
	Có	271	36,2	1,5 (1,2-2,0)	< 0,05
THA	Không	986	22,9	1	
	Có	721	35,5	1,8 (1,5-2,3)	< 0,001

Nhóm có tiền sử gia đình bị ĐTD, tiền sử THA và RLCHL có nguy cơ mắc tiền ĐTD cao hơn nhóm bình thường với $p < 0,05$.

Bảng 3.7. Liên quan tiền đái tháo đường với tiền sử sản khoa liên quan

Biến số		n	Tiền ĐTD (%)	Phân tích đơn biến	
				OR (95%CI)	P
Tiền sử ĐTD thai kỳ	Không	811	28,9	1	
	Có	32	42,4	1,8 (0,9-3,7)	< 0,05
Cân nặng của con khi sinh	< 4 kg	882	29,0	1	
	≥ 4 kg	51	35,3	1,3 (0,7-2,4)	> 0,05

Nhóm phụ nữ có tiền sử ĐTD thai kỳ có nguy cơ bị tiền ĐTD cao hơn nhóm bình thường có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.8. Phân tích hồi quy đa biến liên quan giữa yếu tố nguy cơ và tiền đái tháo đường

YTNC	OR	Độ tin cậy 95%		Giá trị p
		Giới hạn thấp	Giới hạn cao	
Tuổi ≥ 45 tuổi	1,1	0,7	1,3	>0,05
BMI ≥ 25 kg/m ²	0,9	0,7	1,2	>0,05
Ít hoạt động thể lực	1,6	1,1	2,2	<0,05
Vòng eo cao	1,7	1,2	2,3	<0,001
Tỷ lệ eo/hông cao	1,1	0,7	1,7	>0,05
THA	1,5	1,1	2,0	<0,05
TS gia đình ĐTD	1,5	1,0	2,3	<0,05
TS ĐTD thai kỳ	1,8	0,9	3,5	>0,05
TS RLCHL	1,2	0,8	1,7	>0,05

Các YTNC làm tăng nguy cơ mắc tiền ĐTĐ có ý nghĩa thống kê là: ít hoạt động thể lực, vòng eo cao, THA và tiền sử gia đình bị ĐTĐ.

Bảng 3.10. Liên quan giữa tiền đái tháo đường và số yếu tố nguy cơ

YTNC	OR	Độ tin cậy 95%		Giá trị p
		Giới hạn thấp	Giới hạn cao	
Không YTNC	1			
Có 1 YTNC	1,9	1,2	3,0	<0,05
Có 2 YTNC	2,3	1,5	3,6	<0,001
Có từ 3 YTNC	4,0	2,6	6,1	<0,001

Nguy cơ tiền ĐTĐ tăng lên theo số YTNC so với nhóm đối tượng không có YTNC ($p < 0,05$).

3.2. Nghiên cứu can thiệp

3.2.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu trước can thiệp

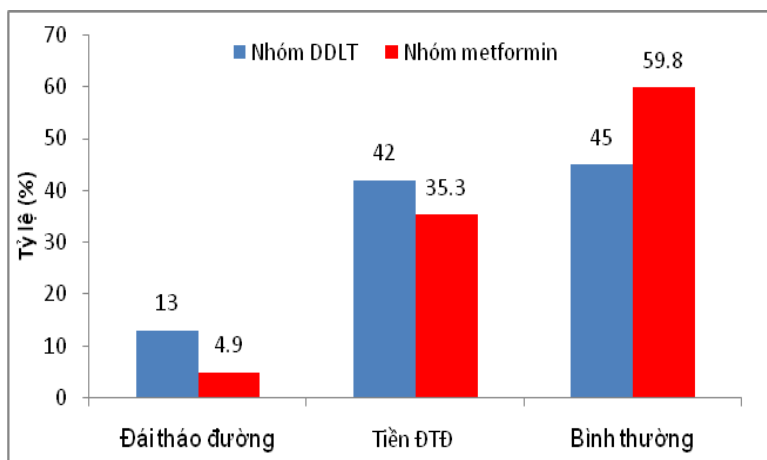
Bảng 3.12. Đặc điểm đối tượng của hai nhóm nghiên cứu

Nhóm can thiệp		Nhóm chứng (n=110)		Nhóm MET (n= 107)		P (χ^2 -test)
		n	%	n	%	
Nhóm tuổi	30-39 tuổi	17	15,5	16	15,0	>0,05
	40-49 tuổi	33	30,0	33	30,8	
	50-59 tuổi	60	54,5	58	54,2	
Giới tính	Nam	47	42,7	44	41,1	>0,05
	Nữ	63	57,3	63	58,9	
BMI (kg/m ²)	23 – 24,9	63	57,3	54	50,5	>0,05
	≥ 25	47	42,7	53	49,5	
Vòng eo (cm)	Cao	51	46,4	58	54,2	>0,05
	Bình thường	59	53,6	49	45,8	

Trước can thiệp, nhóm metformin và nhóm chứng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nhóm tuổi, giới tính, BMI và vòng eo ($p > 0,05$)

3.2.2. Đánh giá hiệu quả can thiệp bổ sung metformin

Sau 6 tháng can thiệp, số đối tượng nghiên cứu của 2 nhóm là 202 người, trong đó nhóm metformin là 102 người, nhóm chứng là 100 người.



Biểu đồ 3.12. Tỷ lệ đái tháo đường, tiền đái tháo đường ở 2 nhóm sau can thiệp

Tỷ lệ tiến triển thành ĐTĐ của nhóm metformin thấp hơn nhóm chứng. Tỷ lệ đối tượng có glucose máu trở về bình thường ở nhóm metformin cao hơn nhóm chứng ($p < 0,05$).

Bảng 3.22. Hiệu quả giảm glucose máu sau can thiệp

Chỉ số		Nhóm chứng (n=100)	Nhóm MET (n=102)	p
Nồng độ glucose máu trung bình lúc đói ($\bar{X} \pm SD$ mmol/l)	T ₀	5,8 ± 0,7	5,9 ± 0,7	> 0,05*
	T ₆	5,6 ± 1,3	5,5 ± 1,0	> 0,05*
	T ₀ - T ₆	0,2 ± 1,4	0,4 ± 1,0	> 0,05*
p trước sau (t-test)		> 0,05	< 0,05	
Nồng độ glucose máu trung bình sau NPDNG ($\bar{X} \pm SD$ mmol/l)	T ₀	8,1 ± 1,2	8,0 ± 1,5	> 0,05*
	T ₆	7,1 ± 2,3	7,0 ± 2,1	> 0,05*
	T ₀ - T ₆	1,0 ± 2,6	0,9 ± 2,4	> 0,05*
p trước sau (t-test)		< 0,001	< 0,001	

* So sánh giá trị hai nhóm cùng thời điểm (t-test), ** χ^2 test.

Mức glucose máu trung bình lúc đói và glucose máu trung bình 2 giờ sau NPDNG cả hai nhóm đều giảm. Tuy nhiên, sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Bảng 3.23. Hiệu quả giảm rối loạn lipid máu

Chỉ số		Nhóm chứng (n=100)	Nhóm MET (n=102)	P (χ^2 test)
Tăng triglycerid (%)	T ₀	57,5	46,9	>0,05
	T ₆	47,5	38,5	>0,05
p trước sau (χ^2 test)		<0,05	<0,001	
Tăng cholesterol-tp (%)	T ₀	63,0	38,2	< 0,001
	T ₆	44,0	17,8	< 0,001
p trước sau (χ^2 test)		<0,05	<0,05	
Giảm HDL-c (%)	T ₀	16,0	28,4	< 0,05
	T ₆	19,0	25,7	> 0,05

p trước sau (χ^2 test)		> 0,05	< 0,05	
Tăng LDL-c (%)	T ₀	41,0	30,4	> 0,05
	T ₆	28,0	9,9	< 0,001
T ₀ .T ₆		13	20,5	
p trước sau (χ^2 test)		< 0,05	< 0,05	
Chẩn đoán RLCHL* (%)	T ₀	73,0	76,5	> 0,05
	T ₆	64,0	52,5	> 0,05
p trước sau (χ^2 test)		< 0,05	< 0,05	

* RLCHL: Rối loạn chuyển hóa lipid

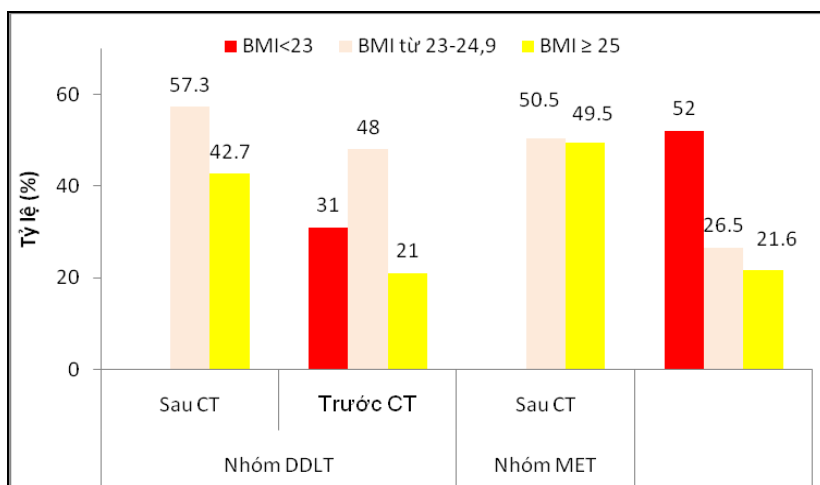
Sau can thiệp các chỉ số lipid máu đều cải thiện so với trước can thiệp. Nhóm metformin có hiệu quả giảm LDL-c hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.24. Hiệu quả giảm cân nặng và BMI

Chỉ số		Nhóm chứng (n=100)	Nhóm MET (n=102)	p
Cân nặng trung bình $\bar{X} \pm SD$ (kg)	T ₀	62,2 ± 6,7	62,1 ± 7,7	>0,05*
	T ₆	59,4 ± 6,6	57,8 ± 7,7	>0,05*
	T ₀ - T ₆	2,8 ± 2,3	4,2 ± 2,1	< 0,01*
p trước sau (t-test)		<0,001	<0,001	
BMI ≥ 23 kg/m ² Số lượng (%)	T ₀	100 (100)	102 (100)	>0,05**
	T ₆	69 (69)	49 (48)	< 0,05**
p trước sau (χ^2 test)		< 0,05	< 0,05	

* So sánh giá trị hai nhóm cùng thời điểm (t-test), ** χ^2 test.

Nhóm metformin giảm cân trung bình nhiều hơn nhóm chứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



Biểu đồ 3.18. Thay đổi BMI trước và sau can thiệp

Sau can thiệp, tỷ lệ đối tượng có BMI trở về <23 kg/m² của nhóm metformin cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 3.25. Hiệu quả giảm vòng eo

Chỉ số		Nhóm chứng (n=100)	Nhóm MET (n=102)	p
Vòng eo trung bình $\bar{X} \pm SD$ (cm)	T ₀	83,5 ± 5,5	85,1 ± 6,8	> 0,05 [*]
	T ₆	82,0 ± 5,7	82,9 ± 7,2	> 0,05 [*]
	T ₀ - T ₆	1,5 ± 2,4	2,2 ± 2,2	<0,05 [*]
p trước sau (t - test)		< 0,001	< 0,001	
Vòng eo cao Số lượng (%)	T ₀	44 (44,0%)	54 (52,9%)	> 0,05 ^{**}
	T ₆	38 (38,0%)	43 (42,2%)	> 0,05 ^{**}
p trước sau (χ^2 test)		< 0,05	< 0,05	

* So sánh giá trị hai nhóm cùng thời điểm (t-test), ** χ^2 test

Nhóm metformin giảm vòng eo trung bình cao hơn nhóm chứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 3.27. Hiệu quả thay đổi C-peptid, chỉ số kháng insulin và chức năng tế bào beta trước và sau can thiệp

Chỉ số		Nhóm chứng (n=100)	Nhóm MET (n=102)	p (t-test)
C-peptide ($\bar{X} \pm SD$)	T ₀	1,4 ± 0,8	1,6 ± 0,8	>0,05
	T ₆	0,6 ± 0,3	0,6 ± 0,3	>0,05
p trước sau (t-test)		<0,001	<0,001	
HOMA – S ($\bar{X} \pm SD$)	T ₀	40,0 ± 19,9	35,4 ± 16,6	>0,05
	T ₆	89,8 ± 40,4	81,1 ± 41,6	>0,05

p trước sau (t-test)		<0,05	<0,05	
HOMA-B ($\bar{X} \pm SD$)	T ₀	173,7 ± 71,2	192,5 ± 75,9	>0,05
	T ₆	89,9 ± 46,5	97,3 ± 56,5	>0,05
p trước sau (t-test)		<0,05	<0,05	
HOMA- IR	T ₀	3,1 ± 1,5	3,2 ± 1,1	> 0,05
	T ₆	1,4 ± 0,8	1,5 ± 0,8	> 0,05
p trước sau (t-test)		< 0,001	< 0,001	

Sau can thiệp, chỉ số HOMA-%S tăng lên còn chỉ số HOMA-IR và HOMA-%B giảm xuống so với trước can thiệp ($p < 0,05$). Sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.28. Hiệu quả can thiệp

Chỉ số	CSHQ _(A) nhóm MET	CSHQ _(B) nhóm chứng	HQCT Hiệu quả can thIỆP
BMI ≥ 23 kg/m ²	52,0%	31,0%	21,0%
Vòng eo cao	20,2%	13,6%	6,6%
Rối loạn glucose máu lúc đói	61,6%	9,1%	52,5%
Tiền ĐTĐ	64,7%	58,0%	6,7%
Tỷ lệ RLCHL trước và sau can thiệp			
Triglycerid	17,9%	17,3%	0,6%
Cholesterol toàn phần	30,1%	53,4%	23,3%
LDL-c	31,7%	67,4%	35,7%
Rối loạn chuyển hóa lipid	12,3%	31,4%	19,1%

Hiệu quả can thiệp của nhóm metformin so với nhóm chứng cao ở các chỉ số: BMI, rối loạn glucose máu lúc đói, cholesterol –toàn phần, LDL-cholesterol và rối loạn chuyển hóa lipid (chung các thành phần lipid máu).

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. Một số vấn đề liên quan đến nghiên cứu

Nghiên cứu phòng bệnh đái tháo đường của luận văn này chỉ tập trung vào các đối tượng nghiên cứu có BMI ≥ 23 kg/m², độ tuổi từ 30 – 59 tuổi mắc tiền ĐTĐ vì các lý do:

- Hiện nay, tỷ lệ người thừa cân, béo phì đang gia tăng nhanh chóng tại các đô thị do quá trình đô thị hóa, lối sống ít vận động và tiêu thụ thực phẩm nhiều năng lượng. Trong khi đó, thừa cân, béo phì là yếu tố nguy cơ độc lập cao của bệnh ĐTĐ, tiền ĐTĐ.

- Tiền ĐTĐ là giai đoạn trung gian của rối loạn chuyển hóa glucose từ bình thường đến bệnh ĐTĐ thật sự. Các nghiên cứu cho thấy, can thiệp phòng bệnh sớm, kịp thời giai đoạn tiền ĐTĐ có thể ngăn chặn hoặc làm chậm lại sự tiến triển thành đái tháo đường.

- Độ tuổi 30 – 59 tuổi là độ tuổi đang lao động. Thực tế cho thấy tỷ lệ mắc ĐTĐ typ 2 của lứa tuổi < 30 tuổi thấp còn lứa tuổi > 60 tuổi không được lựa chọn vì theo khuyến cáo của ADA tác dụng của metformin giảm ở những người trên 60 tuổi.

- Thuốc metformin là thuốc điều trị đái tháo đường typ 2, thuốc có tác dụng giảm cân nên là thuốc được chỉ định điều trị cho bệnh nhân thừa cân, béo phì.

- Đến thời điểm hiện nay, metformin là thuốc duy nhất được ADA và IDF khuyến cáo sử dụng phòng bệnh đái tháo đường.

4.2. Thực trạng và một số yếu tố liên quan đến tiền đái tháo đường

Kết quả điều tra cho thấy tỷ lệ ĐTĐ là 5,2%, tỷ lệ tiền ĐTĐ là 26,8%, trong đó tỷ lệ RLGMLĐ là 19,8% và RLDNG là 7,0% (bảng 3.3). Tỷ lệ tiền ĐTĐ trong nghiên cứu của chúng tôi tương đối cao so với các nghiên cứu khác trong và ngoài nước là do nghiên cứu được tiến hành trên các đối tượng thừa cân, béo phì. Đây là yếu tố nguy cơ cao của bệnh ĐTĐ. Các nghiên cứu khác tiến hành trên các đối tượng có BMI khác nhau.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các yếu tố nguy cơ như độ tuổi, vòng eo cao, tỷ lệ vòng eo/vòng hông cao, ít hoạt động thể lực, THA, tiền sử gia đình có người bị đái tháo đường, tiền sử đái tháo đường thai kỳ, tiền sử rối loạn chuyển hóa lipid có liên quan đến tiền ĐTĐ có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Các yếu tố khác liên quan đến tiền ĐTĐ như giới tính, BMI, tiền sử sinh con cân nặng khi sinh $\geq 4\text{kg}$ không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Kết quả phân tích đa biến cho thấy, các YTNC làm tăng nguy cơ mắc tiền ĐTĐ có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) là ít hoạt động thể lực, vòng eo cao, THA và tiền sử gia đình bị ĐTĐ.

Nguy cơ mắc tiền ĐTĐ tăng lên theo số YTNC kết hợp với nhau. Nguy cơ mắc tiền ĐTĐ của nhóm đối tượng có 1 YTNC, nhóm có 2 YTNC và nhóm có 3 YTNC trở lên tăng cao so với nhóm đối tượng không có YTNC có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Nghiên cứu năm 2002 của Bệnh viện Nội tiết TW cũng cho thấy các YTNC làm tăng nguy cơ mắc ĐTĐ và RLDNG là: tuổi ≥ 45 tuổi, BMI $\geq 23 \text{ kg/m}^2$, vòng eo cao, THA, ít hoạt động thể lực, tiền sử gia đình bị ĐTĐ, tiền sử sản khoa liên quan đến bệnh ĐTĐ. Tỷ lệ RLDNG tăng theo số các YTNC. Cùng số YTNC nhưng nhóm tuổi ≥ 45 tuổi có nguy cơ mắc bệnh cao hơn so với nhóm tuổi < 45 tuổi.

4.3. Hiệu quả can thiệp bổ sung metformin vào chế độ dinh dưỡng và luyện tập

Nghiên cứu can thiệp gồm 2 nhóm là metformin và nhóm chứng. Biện pháp can thiệp về thay đổi lối sống của hai nhóm là như nhau. Các đặc điểm của các đối tượng nghiên cứu như: giới tính, nhóm tuổi, BMI... giữa hai nhóm khi bắt đầu can thiệp khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Sau 6 tháng can thiệp, sự thay đổi về dinh dưỡng, kiến thức và tập luyện phòng chống bệnh của hai nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Tỷ lệ tiến triển thành ĐTĐ của nhóm metformin là 4,9% thấp hơn nhóm chứng là 13,0%. Tỷ lệ đối tượng có mức glucose máu trở về bình thường ở nhóm metformin là 59,8% cao hơn nhóm chứng là 45,0%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$.

Về hiệu quả giảm glucose máu, nhóm metformin có tác dụng giảm cả glucose máu lúc đói và glucose máu 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose, nhóm chứng chỉ giảm có ý nghĩa thống kê glucose máu 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose.

Về hiệu kiểm soát rối loạn chuyển hóa lipid máu, so sánh 2 nhóm, nhóm metformin có tác dụng giảm LDL-c cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$.

Thừa cân, béo phì, tăng vòng eo đều là các YTNC cao của bệnh ĐTĐ. Vì vậy, giảm cân, giảm vòng eo là mục tiêu quan trọng cần đạt được trong các khuyến cáo phòng bệnh. Kết quả nghiên cứu cho thấy, cả hai nhóm đều có hiệu quả giảm cân, giảm vòng eo nhưng cân nặng và vòng eo của nhóm metformin giảm trung bình nhiều hơn nhóm chứng. Do cân nặng giảm nhiều hơn nên tỷ lệ đối tượng có BMI sau can thiệp trở về $<23 \text{ kg/m}^2$ ở nhóm metformin cao hơn nhóm chứng.

Trong nghiên cứu, chúng tôi còn tiến hành đánh giá sự thay đổi của kháng insulin, chức năng tế bào bê ta của người tiền ĐTĐ. So với các kết quả nghiên cứu trong và ngoài nước, trước can thiệp các đối tượng đã có tình trạng kháng insulin, đó là chỉ số HOMA-IR tăng cao và chỉ số HOMA-%S thấp. Sau can thiệp, chỉ số HOMA-%S tăng lên, chỉ số HOMA-IR giảm xuống thấp. Điều này cho thấy tình trạng kháng insulin đã được cải thiện do các biện pháp can thiệp. Chỉ số HOMA-%B đánh giá chức năng tế bào bê ta tăng cao trước can thiệp đã giảm xuống sau can thiệp. Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là tiền ĐTĐ nên tổn thương tế bào bê ta mới chỉ ở giai đoạn đầu nên vẫn còn khả năng hồi phục. Điều này phù hợp với kết quả nghiên cứu. Trước can thiệp, do kháng insulin nên tế bào bê ta phải tăng cường hoạt động tiết insulin đáp ứng nhu cầu chuyển hóa glucose của cơ thể. Sau can thiệp, do kháng insulin đã giảm, độ nhạy insulin tăng lên nên tế bào bê ta giảm cường độ hoạt động, tế bào bê ta sẽ được nghỉ ngơi nhiều hơn và tăng khả năng hồi phục, không phải tuyến tụy bị phá hủy tăng lên dẫn đến suy giảm chức năng tiết insulin của tuyến tụy.

KẾT LUẬN

1. Thực trạng và một số yếu tố liên quan đến tiền đái tháo đường

- Tỷ lệ đái tháo đường là 5,2%, tỷ lệ tiền đái tháo đường là 26,8%.
- Các yếu tố liên quan làm tăng nguy cơ mắc tiền đái tháo trong phân tích đơn biến (có ý nghĩa thống kê) là: tuổi từ 45 trở lên (OR=1,3), ít hoạt động thể lực (OR=1,6), vòng eo cao (OR =1,7), tỷ lệ eo/hông cao (OR=1,8), tăng huyết áp (OR = 1,8), tiền sử gia đình bị đái tháo đường (OR=1,5), tiền sử rối loạn chuyển hóa lipid (OR = 1,5) và tiền sử đái tháo đường thai kỳ (OR=1,8).
- Các yếu tố liên quan làm tăng nguy cơ mắc tiền đái tháo đường trong phân tích đa

biến (có ý nghĩa thống kê) là: Ít hoạt động thể lực (OR=1,6), vòng eo cao (OR=1,7), tăng huyết áp (OR=1,5) và tiền sử gia đình bị đái tháo đường (OR=1,5).

- Nguy cơ mắc tiền đái tháo đường tăng lên khi số các yếu tố nguy cơ tăng lên (có ý nghĩa thống kê): 1 yếu tố nguy cơ (OR=1,2), 2 yếu tố nguy cơ (OR=1,5) và 3 yếu tố nguy cơ trở lên (OR=2,6).

2. Hiệu quả can thiệp có bổ sung metformin vào chế độ dinh dưỡng và tập luyện

- Can thiệp có bổ sung metformin vào chế độ dinh dưỡng, luyện tập so với nhóm chỉ can thiệp dinh dưỡng, luyện tập có hiệu quả làm thay đổi các chỉ số sau:

- + Giảm tỷ lệ tiền đái tháo đường tiến triển thành đái tháo đường (4,9% so với 13%).
- + Tăng tỷ lệ glucose máu trở về bình thường (59,8% so với 45%).
- + Giảm tỷ lệ tăng LDL-cholesterol (20,5% so với 13,0%).
- + Cân nặng trung bình giảm nhiều hơn (4,2 kg so với 2,8 kg).
- + Tỷ lệ BMI trở về < 23 kg/m² là cao hơn (52,0% so với 31,0%).
- + Vòng eo trung bình giảm nhiều hơn (2,2 ± 2,2 cm so với 1,5 ± 2,4 cm).

- Hiệu quả can thiệp cao ở các chỉ số: giảm rối loạn glucose máu lúc đói (52,5%), giảm rối loạn chuyển hóa lipid (19,1%), giảm tăng cholesterol toàn phần (23,3%), giảm tăng LDL-cholesterol (35,7%) và giảm BMI (21,0%).

- So với trước can thiệp, chỉ số nhạy cảm insulin (HOMA-%S) tăng lên, chỉ số kháng insulin (HOMA-IR) giảm xuống và chỉ số chức năng tế bào bê ta (HOMA-%B) giảm sau can thiệp ở cả hai nhóm. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

KIẾN NGHỊ

1. Đề nghị tăng cường công tác truyền thông cộng đồng phòng chống bệnh đái tháo đường, tiền đái tháo đường; khuyến cáo người dân đi khám sàng lọc phát hiện sớm tiền đái tháo đường, đặc biệt những người có BMI ≥ 23 kg/m² có kèm theo các YTNC như tiền sử gia đình bị đái tháo đường, tiền sử đái tháo đường thai kỳ, tiền sử RLCHL, THA...

2. Đề nghị Dự án Phòng chống bệnh đái tháo đường xem xét và triển khai phòng bệnh bằng kết hợp metformin với chế độ dinh dưỡng, tập luyện ở những đối tượng có BMI ≥ 23 kg/m² tuổi dưới 60 tuổi mắc tiền đái tháo đường.

3. Đề nghị Dự án Phòng chống đái tháo đường xem xét triển khai nghiên cứu phòng bệnh bằng thay đổi lối sống kết hợp với metformin trên quy mô lớn hơn và thời gian kéo dài nhằm đánh giá hiệu quả lâu dài của metformin trong phòng bệnh tiền đái tháo đường, đái tháo đường tại Việt Nam.

NHỮNG CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Phan Hương Dương, Nguyễn Vinh Quang, Lê Phong, Đỗ Mạnh Cường, Nguyễn Thị Hồng, Lê Thị Song Hương, Hoàng Trung Vinh, Nguyễn Trần Hiền và cs (2013), “Tỷ lệ đái tháo đường, tiền đái tháo đường và một số yếu tố nguy cơ ở người quá cân béo phì tại bốn phường của thành phố Hải Phòng”, *Tạp chí Y học dự phòng, Hội nghị Khoa học nghiên cứu sinh Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương năm 2013*, Tổng hội Y dược Việt Nam xuất bản, tr.75-81.
2. Phan Hương Dương (2015), “Thay đổi chỉ số kháng insulin và chức năng tế bào bê ta trước và sau can thiệp ở người tiền đái tháo đường quá cân, béo phì” *Tạp chí Y học thực hành*, Bộ Y tế xuất bản, tr.48-50.
3. Phan Hương Dương, Nguyễn Trần Hiền, Hoàng Trung Vinh (2015), “Đánh giá hiệu quả can thiệp tiền đái tháo đường ở người thừa cân, béo phì tại thành phố Hải Phòng”, *Tạp chí Y học Việt Nam*, tháng 9 năm 2015, Tổng hội Y học Việt Nam tr.19-22.