

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

VÕ MINH PHƯƠNG

**NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ LEPTIN, ADIPONECTIN
HUYẾT TƯƠNG VÀ TỶ LEPTIN/ADIPONECTIN
TRÊN ĐỐI TƯỢNG THỪA CÂN-BÉO PHÌ**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2018

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

VÕ MINH PHƯƠNG

**NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ LEPTIN, ADIPONECTIN
HUYẾT TƯƠNG VÀ TỶ LEPTIN/ADIPONECTIN
TRÊN ĐỐI TƯỢNG THỪA CÂN-BÉO PHÌ**

Chuyên ngành: NỘI TIẾT

Mã số: 62 72 01 45

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học: GS.TS. TRẦN HỮU DÀNG
PGS.TS. NGUYỄN THỊ NHẬN

HUẾ - 2018

Lời Cảm Ơn

Luận án này được hoàn thành nhờ sự hướng dẫn, chỉ dạy tận tình của quý Thầy Cô Trường Đại học Y Dược Huế, Bệnh viện Trung ương Huế.

Tôi xin chân thành bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến:

- Ban Lãnh đạo Đại học Huế.*
- Ban Giám hiệu Trường Đại học Y dược Huế.*
- Ban Giám Đốc Bệnh viện Trung ương Huế.*
- Bộ môn Nội - Trường Đại học Y Dược Huế.*
- Phòng Đào tạo sau đại học - Trường Đại học Y Dược Huế.*
- Khoa Nội Tổng hợp - Lão khoa - Bệnh viện Trung ương Huế.*
- Khoa Sinh hóa - Bệnh viện Trung ương Huế.*
- Trung tâm nghiên cứu Gen - Protein - Trường Đại học Y Hà Nội.*

Đã giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện luận án.

Tôi trân trọng gửi lời cảm ơn đến:

- GS.TS. Phạm Văn Linh - Nguyên Hiệu trưởng Trường Đại học Y Dược Cần Thơ.*
- PGS.TS. Nguyễn Trung Kiên - Hiệu trưởng Trường Đại học Y Dược Cần Thơ.*

Đã hỗ trợ và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi hoàn thành luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn:

- PGS.TS. Lê Văn Bàng - Nguyên trưởng Bộ môn Nội - Trường Đại học Y Dược Huế.*
- GS.TS. Huỳnh Văn Minh - Nguyên trưởng Bộ môn Nội - Trường Đại học Y Dược Huế.*
- GS.TS. Nguyễn Hải Thủy - Trưởng khoa Nội - Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.*
- GS.TS. Võ Tam - Phó Hiệu trưởng Trường Đại học Y Dược Huế.*
- GS.TS. Hoàng Trọng Thăng - Giảng viên chính Bộ môn Nội - Trường Đại học Y Dược Huế.*
- PGS.TS. Trần Văn Huy - Trưởng Bộ môn Nội - Trường Đại học Y Dược Huế.*

- PGS.TS. Hoàng Thị Thu Hương - Nguyên trưởng Bộ môn Sinh hóa - Trường Đại Học Y Dược Huế.

- PGS.TS. Hoàng Bùi Bảo - Trưởng Phòng Đào tạo sau đại học - Phó trưởng Bộ môn Nội - Trường Đại học Y Dược Huế.

- PGS.TS. Đào Thị Dừa - Nguyên trưởng khoa Nội Nội tiết - Thần kinh - Hô hấp - Bệnh viện Trung ương Huế.

- TS. Lê Văn Chi - Phó trưởng Bộ môn Nội - Trường Đại Học Y Dược Huế.

- TS. Phan Thị Minh Phương - Trưởng Bộ môn Miễn dịch-Sinh lý bệnh - Trường Đại Học Y Dược Huế.

- TS. Trần Thừa Nguyên - Phó trưởng khoa Nội Tổng hợp - Lão khoa - Bệnh viện Trung ương Huế.

- TS. Nguyễn Trọng Tuệ - Trung tâm nghiên cứu Gen - Protein - Trường Đại học Y Hà Nội.

Là những Thầy Cô đã hướng dẫn và hỗ trợ để tôi thực hiện luận án này.

• Đặc biệt tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc nhất đến:

- GS.TS. Trần Hữu Dàng - Nguyên Bí thư Đảng ủy - Nguyên Phó hiệu trưởng Trường Đại học Y Dược Huế.

- PGS.TS. Nguyễn Thị Nhạn - Giảng viên chính Bộ môn Nội - Trường Đại Học Y Dược Huế.

Là những Thầy Cô đã tận tình giúp đỡ, truyền dạy những kinh nghiệm quý báu và hướng dẫn trực tiếp với tất cả tấm lòng để tôi có thể hoàn thành luận án.

Cuối cùng, tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc đến ba mẹ tôi, nguồn động viên tinh thần to lớn giúp tôi vượt qua những khó khăn trong suốt thời gian học tập và thực hiện luận án này.

VÕ MINH PHƯƠNG

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi.

Các số liệu, kết quả nêu trong luận án là trung thực và chưa từng được công bố trong bất kỳ một công trình nào khác.

Tác giả luận án

VÕ MINH PHƯƠNG

MỤC LỤC

	Trang
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN	5
1.1. Thừa cân - béo phì	5
1.2. Đại cương adipokin và sản phẩm bài tiết của mô mỡ	17
1.3. Tình hình nghiên cứu leptin gần đây	35
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	40
2.1. Đối tượng nghiên cứu	40
2.2. Phương pháp nghiên cứu	42
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	62
3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	62
3.2. Nồng độ leptin, adiponectin huyết tương và tỷ leptin/adiponectin trên đối tượng thừa cân-béo phì	71
3.3. Liên quan, tương quan giữa nồng độ leptin, adiponectin huyết tương và tỷ leptin/adiponectin với một số yếu tố nguy cơ trên đối tượng thừa cân-béo phì....	78
Chương 4. BÀN LUẬN	93
4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	93
4.2. Nồng độ leptin, adiponectin huyết tương và tỷ leptin/adiponectin của các nhóm nghiên cứu	109
KẾT LUẬN	129
KIẾN NGHỊ	131
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC NHỮNG TỪ VIẾT TẮT TRONG LUẬN ÁN

ASEAN	: Association of South East Asian Nations Hiệp hội các nước Đông Nam Á
BMI	: Body Mass Index Chỉ số khối cơ thể
BAI	: Body Adiposity Index Chỉ số mỡ cơ thể
CC	: Chiều cao
CHO	: Cholesterol
ECLIA	: Electrochemiluminescence Immunoassay Phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang
ELISA	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay Phương pháp miễn dịch hấp thụ liên kết enzyme
HA	: Huyết áp
HATT	: Huyết áp tâm thu
HATr	: Huyết áp tâm trương
HOMA-IR	: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance Chỉ số HOMA về kháng insulin
HDL-C	: High Density Lipoprotein-Cholesterol Cholesterol Lipoprotein tỷ trọng cao
LDL-C	: Low Density Lipoprotein-Cholesterol Lipoprotein tỷ trọng thấp
PAI-1	: Plasminogen activator inhibitor-1 Yếu tố ức chế hoạt hóa plasminogen-1
PPAR- γ	: Peroxisome Proliferator Activated Receptor- γ Thụ thể hoạt hóa tăng sinh peroxidase- γ

QUICKKI	: Quantitative Insulin Sensitivity Index Chỉ số QUICKKI
RIA	: Radio Immuno Assay Phương pháp miễn dịch phóng xạ
SCAT	: Subcutaneous Adipose Tissue Mô mỡ dưới da
THA	: Tăng huyết áp
TRI	: Triglycerid
TNF- α	: Tumor necrosis factor- α Yếu tố hoại tử u- α
VAI	: Visceral Adiposity Index Chỉ số mỡ nội tạng
VAT	: Visceral Adipose Tissue Mô mỡ nội tạng
VB	: Vòng bụng
VM	: Vòng hông
WHO	: World Health Organization Tổ chức Y tế thế giới

DANH MỤC CÁC BẢNG

	<i>Trang</i>
Bảng 1.1. Giới hạn chỉ số BMI liên quan với tuổi	8
Bảng 1.2. Tiêu chuẩn phân biệt tăng cân quá mức và béo phì theo chỉ số khối lượng cơ thể BMI (kg/m ²)	9
Bảng 1.3. Phân độ béo phì theo chỉ số BMI	9
Bảng 1.4. Phân độ béo phì cho người trưởng thành châu Á	10
Bảng 2.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán béo phì của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2000 dành cho người trưởng thành châu Á.....	55
Bảng 2.2. Phân độ tăng huyết áp.....	55
Bảng 2.3. Khuyến cáo của Hội Tim mạch Việt Nam về rối loạn lipid máu 2008 ..	56
Bảng 2.4. Tứ phân vị của chỉ số HOMA-IR ở nhóm chứng	57
Bảng 2.5. Tứ phân vị của chỉ số QUICKI ở nhóm chứng.....	57
Bảng 3.1. Đặc điểm giới tính, tuổi	62
Bảng 3.2. Phân bố BMI theo giới tính và nhóm tuổi trên nhóm bệnh.	63
Bảng 3.3. Chỉ số nhân trắc của các nhóm nghiên cứu	63
Bảng 3.4. Chỉ số nhân trắc của các nhóm nghiên cứu theo giới tính.....	64
Bảng 3.5. Chỉ số VAI, BAI giữa nhóm thừa cân, béo phì và nhóm chứng	65
Bảng 3.6. Chỉ số VAI, BAI giữa nhóm thừa cân, béo phì kháng insulin; nhóm thừa cân, béo phì không kháng insulin và nhóm chứng.....	65
Bảng 3.7. Huyết áp và tỷ lệ tăng huyết áp của các nhóm nghiên cứu.....	66
Bảng 3.8. Bilan lipid máu của các nhóm nghiên cứu.....	66
Bảng 3.9. Bilan lipid máu giữa các nhóm tuổi của các nhóm nghiên cứu.....	67
Bảng 3.10. Nồng độ glucose máu đói của các nhóm nghiên cứu.....	68
Bảng 3.11. Nồng độ insulin máu đói của các nhóm nghiên cứu	68
Bảng 3.12. Chỉ số kháng insulin của các nhóm nghiên cứu.....	69
Bảng 3.13. Nguy cơ tăng huyết áp ở nhóm bệnh theo các tiêu chuẩn kháng insulin.	70
Bảng 3.14. Nồng độ leptin của các nhóm nghiên cứu.....	71
Bảng 3.15. Nồng độ leptin theo giới tính, nhóm tuổi	71

Bảng 3.16. Nồng độ leptin theo giới tính, nhóm tuổi ở nhóm thừa cân, béo phì	72
Bảng 3.17. Nồng độ leptin của nhóm chứng theo X + SD và tứ phân vị.....	72
Bảng 3.18. Tỷ lệ tăng nồng độ leptin ở nhóm bệnh theo $\geq X + SD$ nhóm chứng ...	73
Bảng 3.19. Nồng độ adiponectin của các nhóm nghiên cứu	73
Bảng 3.20. Nồng độ adiponectin theo giới tính, nhóm tuổi	74
Bảng 3.21. Nồng độ adiponectin theo giới, nhóm tuổi ở nhóm thừa cân, béo phì...	74
Bảng 3.22. Nồng độ adiponectin của nhóm chứng theo X + SD, X-SD và tứ phân vị	75
Bảng 3.24. Tỷ leptin/adiponectin của các nhóm nghiên cứu.....	75
Bảng 3.25. Tỷ leptin/adiponectin theo giới tính, nhóm tuổi.....	76
Bảng 3.26. Tỷ leptin/adiponectin theo giới tính, nhóm tuổi ở nhóm thừa cân, béo phì	76
Bảng 3.27. Tỷ leptin/ adiponectin của nhóm chứng theo X + SD và tứ phân vị	77
Bảng 3.28. Tỷ lệ tăng tỷ leptin/ adiponectin ở nhóm bệnh theo $\geq X + SD$ nhóm chứng ...	77
Bảng 3.29. Liên quan giữa nồng độ leptin với I_0/G_0 , HOMA-IR, QUICKI.....	78
Bảng 3.30. Liên quan giữa leptin với biland lipid	79
Bảng 3.31. Tương quan của nồng độ leptin với các yếu tố nguy cơ ở nhóm thừa cân, béo phì theo giới tính	82
Bảng 3.32. Liên quan giữa nồng độ adiponectin với I_0/G_0 , HOMA-IR, QUICKI ...	83
Bảng 3.33. Liên quan giữa adiponectin với biland lipid	83
Bảng 3.34. Tương quan của nồng độ adiponectin với một số yếu tố nguy cơ ở nhóm thừa cân, béo phì theo giới tính.....	85
Bảng 3.35. Liên quan giữa tỷ leptin/adiponectin với I_0G_0 , HOMA, QUICKI	86
Bảng 3.36. Liên quan giữa tỷ leptin/adiponectin với biland lipid	86
Bảng 3.37. Tương quan giữa tỷ leptin/adiponectin với một số yếu tố nguy cơ ở nhóm thừa cân, béo phì theo giới.....	88
Bảng 3.38. Điểm cắt VB, tỷ VB/VM và BMI dự báo tăng nồng độ leptin	89
Bảng 3.39. Điểm cắt VB, tỷ VB/VM và BMI dự báo giảm nồng độ adiponectin ...	90
Bảng 4.1. So sánh nồng độ insulin máu của một số tác giả	105
Bảng 4.2. So sánh nồng độ leptin huyết tương của một số tác giả	111

DANH MỤC CÁC HÌNH VÀ SƠ ĐỒ

Trang

Hình

Hình 1.1. Tác động của leptin ở não trên thái độ ăn uống	22
Hình 1.2. Chức năng cơ bản của leptin	26
Hình 1.3. Sơ đồ tín hiệu của thụ thể LEPRB và cơ chế đề kháng leptin	28
Hình 1.4. Chức năng cơ bản của adiponectin	32
Hình 2.1. Đường cong chuẩn dựa vào nồng độ các giếng chuẩn đã pha loãng	52
Hình 4.1. Cách tính toán để tìm công thức xác định BAI	100

Sơ đồ

Sơ đồ 2.1. Minh họa nguyên lý ELISA định lượng nồng độ leptin.	50
Sơ đồ 2.2. Thiết kế nghiên cứu	61

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

	<i>Trang</i>
Biểu đồ 3.1. Phân bố mẫu nghiên cứu	62
Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ thay đổi bilan lipid máu của các nhóm nghiên cứu.....	67
Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ kháng insulin của các nhóm nghiên cứu	69
Biểu đồ 3.4. Tương quan giữa nồng độ leptin và insulin.....	80
Biểu đồ 3.5. Tương quan giữa nồng độ leptin và cholesterol	80
Biểu đồ 3.6. Tương quan giữa nồng độ leptin và LDL-C	80
Biểu đồ 3.7. Tương quan giữa nồng độ leptin và BAI.....	81
Biểu đồ 3.8. Tương quan giữa nồng độ leptin và HOMA-IR	81
Biểu đồ 3.9. Tương quan giữa nồng độ leptin và QUICKI.....	81
Biểu đồ 3.10. Tương quan giữa nồng độ adiponectin và VB.....	84
Biểu đồ 3.11. Tương quan giữa nồng độ adiponectin và VM.....	84
Biểu đồ 3.12. Tương quan giữa nồng độ adiponectin và BMI.....	84
Biểu đồ 3.13. Tương quan giữa tỷ leptin/adiponectin và glucose.....	87
Biểu đồ 3.14. Tương quan giữa tỷ leptin/adiponectin và BMI	87
Biểu đồ 3.15. Tương quan giữa tỷ leptin/adiponectin và HOMA-IR	87
Biểu đồ 3.16. Tương quan giữa tỷ leptin/adiponectin và QUICKI.....	88
Biểu đồ 3.17. Đường cong ROC của VB, tỷ VB/VM và BMI dự báo tăng nồng độ leptin.....	90
Biểu đồ 3.18. Đường cong ROC của VB, tỷ VB/VM và BMI dự báo giảm nồng độ adiponectin	91

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI

Béo phì được biết đến như một vấn đề sức khỏe cộng đồng quan trọng ở nhiều nước Đông Tây Âu, Bắc Mỹ và Nam Mỹ. Không những ở các nước và khu vực nói trên - nơi tỷ lệ béo phì ở người trưởng thành dao động lên đến 30-40% - mà ngay cả ở những nước đang phát triển, thừa cân béo phì đang có xu hướng tăng nhanh. Cùng với sự tăng trưởng liên tục về kinh tế ở các nước châu Á - Thái Bình Dương, trong đó có Việt Nam, tình hình thừa cân-béo phì có khuynh hướng gia tăng nhanh chóng hơn nữa trong những thập niên tới [6], [7], [15].

Năm 1997, tại Hội nghị quốc tế béo phì tổ chức ở Geneva (Thụy Sĩ), béo phì lần đầu tiên được xem xét dưới góc độ là đại dịch toàn cầu (Global Epidemic) [18]. Thừa cân, béo phì gây ra nhiều biến chứng làm tăng tỷ lệ bệnh tật và tử vong. Ngoài biến chứng tim mạch còn có những biến chứng nội tiết chuyển hóa nghiêm trọng [6]. Theo số liệu công bố của WHO (2008), toàn thế giới có khoảng 1,5 tỷ người từ 20 tuổi trở lên thừa cân, hơn 200 triệu nam giới và 300 triệu phụ nữ bị béo phì. Dự báo đến năm 2030 sẽ có khoảng 1,9 tỷ người thừa cân, béo phì trên toàn thế giới [62].

Quan niệm mô mỡ xem như là nơi dự trữ năng lượng một cách thụ động hiện nay không còn phù hợp nữa. Năm 1994, lần đầu tiên khi phát hiện ra leptin, khoa học đã khẳng định mô mỡ hoạt động như một cơ quan nội tiết. Hiện nay, mô mỡ được biết là nơi tiết ra nhiều loại protein khác nhau có hoạt tính sinh học đa dạng [8], [23]. Thông qua mạng tương tác này, mô mỡ tham gia vào các tiến trình sinh học khác nhau bao gồm chuyển hoá năng lượng, chức năng thần kinh nội tiết và chức năng miễn dịch.

Béo phì được định nghĩa đơn giản là tình trạng tích lũy quá nhiều và bất thường của lipid trong các tổ chức mỡ ảnh hưởng xấu đến sức khỏe. Gần đây, người ta đã thừa nhận rằng các đại thực bào mô mỡ là một thành phần quan trọng trong chức năng tiết của mô mỡ và là nguồn chính bài tiết các cytokin viêm như TNF- α và IL-6. Sự gia tăng lưu thông của đại thực bào ở người béo phì dẫn tới trạng thái

viêm mãn tính có liên quan đến sự phát triển của đề kháng insulin và đái tháo đường. Các protein này thường được gọi là adipokin. Các adipokin là trung tâm của sự kiểm soát năng lượng, chuyển hóa năng lượng, truyền đạt trạng thái dinh dưỡng của cơ thể với các mô chịu trách nhiệm kiểm soát lượng năng lượng cũng như độ nhạy cảm với insulin. Leptin là một trong những adipokin được phát hiện đầu tiên của mô mỡ và khẳng định vai trò quan trọng của mô mỡ là một cơ quan nội tiết. Leptin giúp điều hòa sự trao đổi chất trong cơ thể bằng cách kích thích sự tiêu hao năng lượng, ức chế ăn vào. Trong hầu hết các trường hợp béo phì, tình trạng đề kháng leptin biểu hiện ở sự gia tăng nồng độ leptin huyết tương đã làm giới hạn hiệu quả sinh học của nó. Trái ngược với leptin, sự tiết adiponectin thường bị suy giảm trong béo phì. Adiponectin làm tăng sự nhạy cảm với insulin, oxy hóa acid béo cũng như tiêu hao năng lượng và làm giảm lượng glucose trong gan [53]. Đây là hai sản phẩm bài tiết quan trọng của mô mỡ có vai trò gần như đối lập nhau. Adiponectin là chất bảo vệ còn leptin có tác dụng tấn công. Do đó khi thừa cân, béo phì nồng độ adiponectin giảm còn leptin tăng. Biểu hiện trên được nhận biết rõ nét nhất khi có thừa cân, béo phì ở tất cả các đối tượng. Biến đổi nồng độ của 2 chỉ số trên đều liên quan mật thiết với một số yếu tố nguy cơ tim mạch, chuyển hóa. Chính vì vậy khảo sát nồng độ leptin, adiponectin ở bệnh nhân thừa cân, béo phì là đề tài có cơ sở khoa học và lý luận chuyên ngành, một hướng nghiên cứu mới đang được quan tâm nhiều trong lĩnh vực nội tiết, chuyển hóa.

Mô mỡ rõ ràng là một cơ quan nội tiết và chuyển hóa chủ động cao, một cơ quan hoạt động phức tạp. Nhiều đề tài đã đi sâu về vai trò của các adipokin như PAI-1, TNF- α , IL-6 đã ra đời [8]. Riêng các nghiên cứu về leptin và adiponectin hiện không nhiều. Đặc biệt, việc xác định tỷ leptin/adiponectin, thông số đầy tiềm năng có liên quan đến một số tình trạng và bệnh lý ở các đối tượng thừa cân, béo phì như rối loạn lipid máu, đề kháng insulin, đái tháo đường... , lần đầu được đề cập tại Việt Nam. Xuất phát từ thực tiễn trên, chúng tôi thực hiện đề tài: **“Nghiên cứu nồng độ leptin, adiponectin huyết tương và tỷ leptin/adiponectin trên đối tượng thừa cân - béo phì”** nhằm mục tiêu:

1. *Xác định nồng độ leptin, adiponectin huyết tương và tỷ leptin/adiponectin trên đối tượng thừa cân, béo phì.*

2. *Đánh giá mối liên quan giữa nồng độ leptin, adiponectin huyết tương và tỷ leptin/adiponectin với một số yếu tố nguy cơ trên đối tượng thừa cân, béo phì đồng thời xác định điểm cắt của các chỉ số nhân trắc để dự báo nồng độ leptin, adiponectin huyết tương và tỷ leptin/adiponectin.*

2. Ý NGHĨA KHOA HỌC

- Béo phì trung tâm hiện nay được biết rõ có liên quan đến nguy cơ mắc hàng loạt bệnh lý nguy hiểm như bệnh tim mạch, chuyển hóa và ung thư, tỷ lệ tử vong cao hơn so với béo phì ngoại biên. Vì mô mỡ bài tiết adipokin ảnh hưởng đến quá trình trao đổi chất, hoạt động của các cơ quan khác và liên quan trực tiếp đến các bệnh lý tim mạch, chuyển hóa nên hiểu biết về những con đường này rất quan trọng không chỉ từ quan điểm sinh lý học mà còn đối với việc xác định mục tiêu điều trị các bệnh lý do béo phì gây ra.

- Về chức năng nội tiết, khi mô mỡ gia tăng hoặc béo phì nhất là lắng đọng mỡ ở nội tạng thường đi liền với kháng insulin, tăng glucose máu, rối loạn lipid máu, tăng huyết áp. Ở người béo phì, có sự gia tăng nồng độ leptin huyết tương qua nhiều nghiên cứu, các tác giả gọi đây là sự đề kháng leptin (leptin resistance) biểu thị bằng sự gia tăng nồng độ leptin huyết tương trong khi nồng độ adiponectin lại sụt giảm. Và đề kháng leptin lẫn giảm sút adiponectin đều có liên quan đến các yếu tố nguy cơ tim mạch-chuyển hóa như tăng glucose máu, rối loạn lipid máu, kháng insulin...

3. Ý NGHĨA THỰC TIỄN

Hai adipokin leptin và adiponectin đã được công nhận là những chất điều chỉnh chính của các rối loạn chuyển hóa khác nhau và gần đây tỷ leptin/adiponectin huyết tương đã được đề cập, một chỉ số tiềm năng, đặc biệt được xem là dấu hiệu thay thế mới phản ánh tình trạng xơ vữa động mạch ở người béo phì và đái tháo đường típ 2. Tỷ leptin/adiponectin huyết tương cũng được báo cáo liên quan đến đề kháng insulin-là một trong những điều kiện sinh

lý học cơ bản của hội chứng chuyển hóa [69]. Thông qua định lượng nồng độ các adipokin như leptin và adiponectin, chúng tôi đưa ra giá trị cụ thể nồng độ leptin, adiponectin và tỷ leptin/adiponectin ở người thừa cân, béo phì. Đồng thời, dựa vào tương quan giữa nồng độ hai adipokin này với một số yếu tố nguy cơ tim mạch-chuyển hóa có thể nhận biết những ảnh hưởng của chúng đối với cơ thể qua đó suy đoán đến những tình trạng và bệnh lý liên quan như rối loạn lipid máu, tăng huyết áp, đái tháo đường...

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. THỪA CÂN - BÉO PHÌ

Béo phì (Obesity) là bệnh rối loạn chuyển hóa được biết sớm nhất trong y văn, các biểu hiện lâm sàng của bệnh béo phì đã được ghi nhận từ thời Hy Lạp-La Mã cổ đại. Từ “Obesity” nguồn gốc Latin là Obesus, nghĩa là béo, bụ bẫm. Obesity được Noah Biggs sử dụng chính thức trong Y học vào năm 1651. Nhưng đến năm 1985, Tổ chức Y tế thế giới mới chính thức thống nhất định nghĩa về béo phì, xem đây là một bệnh mãn tính, một vấn đề sức khỏe cộng đồng nan giải toàn cầu [15], [24].

1.1.1. Định nghĩa

Béo phì là sự tăng cân quá mức trung bình đáng có, được xác định tương quan trọng lượng cơ thể với chiều cao theo chỉ số BMI (Body Mass Index), do tăng quá mức tỷ lệ khối lượng mỡ toàn thân hoặc tập trung mỡ vào một vùng nào đó của cơ thể mà nó có thể ảnh hưởng đến tình trạng sức khỏe. Định nghĩa này sẽ loại trừ các trường hợp tăng cân không do tăng lượng mỡ (ứ nước hoặc cơ bắp phát triển), các loại loạn dưỡng mỡ [5], [13], [109].

Thừa cân là tình trạng cân nặng vượt quá cân nặng “nên có” so với chiều cao [19].

Với định nghĩa đơn giản được chấp nhận nhiều nhất thì thừa cân (overweight) là một tình trạng tăng quá mức trọng lượng cơ thể so với trọng lượng chuẩn và béo phì (obesity) là một tình trạng tăng quá mức lượng mỡ cơ thể [8].

1.1.2. Dịch tễ học của béo phì

1.1.2.1. Thực trạng thừa, cân béo phì trên thế giới và Việt Nam

Trước đây thừa cân và béo phì được xem như là đặc điểm riêng của các nước có thu nhập cao, nhưng gần đây thừa cân, béo phì đã tăng lên một cách kỷ lục ở cả những quốc gia có thu nhập thấp và trung bình, nhất là ở vùng đô thị. Năm 2009, khoảng 300 triệu người ở các nước có thu nhập thấp, hơn 200 triệu người ở các nước có thu nhập trung bình và dưới 100 triệu người ở các nước có thu nhập cao bị tử vong có liên quan tới thừa cân, béo phì. Trên phạm vi toàn cầu thì thừa cân, béo phì gây tử vong nhiều hơn thiếu cân [19].

Tại Hoa Kỳ, béo phì đã là một vấn đề dịch tễ quan trọng, số liệu của NHANES II (National Health Nutrition Examination Survey: khảo sát dinh dưỡng và sức khỏe Quốc gia) 1976-1980 cho thấy 24% nam và 27% nữ bị béo phì; NHANES III 1988-1994 tỉ lệ này là 31% ở nam và 34% ở nữ. Xu hướng như vậy cũng đã xảy ra ở thiếu niên Hoa Kỳ trong khoảng thời gian 1976-1987, tỉ lệ béo phì trẻ từ 6-11 tuổi tăng 54%, người béo phì mức độ nặng tăng 98%, tỉ lệ béo phì thiếu niên từ 12-21 tuổi tăng khoảng 64% [24]. Hiện nay, một nghiên cứu dịch tễ cho thấy ở người trưởng thành, tỷ lệ chung thừa cân béo phì tại Hoa Kỳ đã lên đến 60% [71].

Tại Châu Á, một điều tra ở Nhật Bản năm 1980, tỷ lệ béo phì là 16%, năm 2000 là 24%. Trung Quốc là 3,7% năm 1982, năm 2001 là 19%. Các nước ASEAN như Singapore, béo phì học sinh tiểu học là 9% ở nam và 8% là nữ vào năm 1984, năm 1989 tỷ lệ này là 14,5% và 10,4% [24].

Ở Việt Nam, thừa cân, béo phì đang tăng nhanh chóng và trở thành vấn đề sức khỏe cộng đồng của thế kỷ XXI [15]. Điều tra toàn quốc (2005) ở đối tượng từ 25-64 tuổi tại 8 vùng sinh thái nhận thấy tỷ lệ thừa cân, béo phì là 16,3%. Tình trạng thừa cân béo phì ở trẻ em cũng ngày càng tăng, đặc biệt ở các thành phố lớn [19].

1.1.2.2. Một số yếu tố nguy cơ của béo phì

- Tuổi: 2% lúc 6 -7 tuổi; 7% tuổi dậy thì và cao nhất xuất hiện ở lứa tuổi 50 (Âu Mỹ) [18].

- Giới: nữ gặp nhiều hơn nam, nhất là sau 50 tuổi. Ở Úc, nam 19%; nữ 22% . Ở Hoa Kỳ, nam 27,6%; nữ 33,2% [31], [105].

- Điều kiện kinh tế xã hội: nữ giới xã hội cấp thấp mắc bệnh nhiều hơn nữ giới thuộc tầng lớp xã hội cấp cao. Tỷ lệ mắc bệnh cao ở những nước phát triển. Châu Âu nói chung trên 20% dân số, Hoa Kỳ gần 1/3 người lớn là béo phì, Canada là 15%, Pháp 17%, Israel 22,9%, Hàn Quốc 30,6%, Thổ Nhĩ Kỳ 21,9% [8].

- Địa dư: thành phố có tỷ lệ cao hơn nông thôn. Tại Iran, tỷ lệ tăng cân ở người thành thị 15-39 tuổi và 40-69 tuổi lần lượt là 22% và 40%, trong khi đó, tỷ lệ tương ứng đối với người sống ở vùng nông thôn là 16% và 26% [8].

1.1.3. Phân loại béo phì

1.1.3.1. Phân loại béo phì theo sinh bệnh học

- Béo phì đơn thuần: là béo phì không có nguyên nhân sinh bệnh học rõ ràng.
- Béo phì bệnh lý: là béo phì do các bệnh lý liên quan gây nên, bao gồm suy giáp, cường vỏ thượng thận, thiếu hormon tăng trưởng, thiếu năng sinh dục, tổn thương vùng dưới đồi, u não, chấn thương sọ não, phẫu thuật thần kinh [8].

1.1.3.2. Phân loại béo phì theo vùng của mô mỡ và vị trí giải phẫu

- Béo đùi (béo ngoại vi, béo phần thấp, béo hình quả lê, béo dạng nữ - thể Gynoid): là loại béo phì có mỡ chủ yếu tập trung ở vùng mông và đùi.
- Béo bụng (béo trung tâm, béo phần trên, béo hình quả táo, béo dạng nam - thể Android): là dạng béo phì có mỡ chủ yếu tập trung ở vùng bụng. Béo bụng có nguy cơ cao mắc và tử vong do các bệnh tim mạch, đái tháo đường, tăng insulin máu, rối loạn chuyển hóa lipid, không dung nạp glucose hơn so với béo đùi [8]. Việc giảm mỡ bụng được ủng hộ trong việc điều trị các bệnh tật có liên quan đến béo phì [83].

1.1.4. Nguyên nhân béo phì

1.1.4.1. Nguyên nhân di truyền

Béo phì có yếu tố di truyền. Nếu cả bố lẫn mẹ đều bình thường thì chỉ có 7% con họ là béo phì. Nếu một trong hai người là béo phì thì có 40% con họ béo phì. Nhưng nếu cả bố lẫn mẹ đều bị béo phì thì có 80% con họ bị béo phì. Nếu mẹ béo phì thì nguy cơ con bị béo phì tăng 24,8 lần [19]. Di truyền có tính trội và yếu tố di truyền làm cho khả năng phân chia các tế bào mỡ rất dễ dàng theo một trong hai cách:

- Quá sản: tăng số lượng và thể tích tế bào mỡ gấp ba đến bốn lần, xảy ra ở trẻ em hoặc tuổi dậy thì, khó điều trị.
- Phì đại: tế bào mỡ to ra do tăng sự tích tụ mỡ nhưng không tăng số lượng hay gặp ở người lớn, tiên lượng tốt hơn [8].

1.1.4.2. Nguyên nhân nội tiết

Tổn thương hạ đồi do chấn thương, bệnh lý ác tính, viêm nhiễm gây ăn quá nhiều, suy sinh dục, giảm gonadotropin. Béo phì vùng hạ đồi tương đối hiếm gặp. Phụ nữ suy giáp thường có tăng cân vì giảm tốc độ chuyển hóa, tuy nhiên hiếm khi

nào có béo phì rõ rệt. Béo phì do cường vỏ thượng thận (hội chứng Cushing) với triệu chứng thường gặp nhất là béo, chủ yếu ở vùng mặt cổ, vùng thượng đòn sau cổ, tạo thành hình ảnh "u trâu", mặt tròn đầy như mặt trăng, bụng và thân cũng béo, trong khi tay chân lại gầy. U tụy tiết insulin (insulinoma) gây béo phì do insulin làm hạ glucose máu nên phải ăn nhiều. Hội chứng buồng trứng đa nang với hơn 50% phụ nữ có hội chứng này bị béo phì.

1.1.4.3. Nguyên nhân về dinh dưỡng

Nguyên nhân dinh dưỡng của béo phì là đa dạng, chủ yếu do [8]:

- Các thành phần của chế độ ăn, ăn quá nhiều, chế độ ăn giàu chất béo.
- Canxi: hàng loạt nghiên cứu đã ghi nhận mối tương quan nghịch giữa BMI với hàm lượng canxi trong chế độ ăn.
- Bú sữa mẹ: nuôi con bằng sữa mẹ ít hơn ba tháng thường đi kèm với tăng nguy cơ béo phì ở trẻ em khi đến trường.

1.1.4.4. Nguyên nhân khác

Tăng cân có thể do sản phẩm của các hormon steroide và các nhóm thuốc sau: chống trầm cảm, chống loạn thần, benzodiazepine. Khi phụ nữ ngưng hút thuốc lá thì tăng cân thường xảy ra và có liên quan đến sự giảm sút nicotine. Lối sống tĩnh tại ít hoạt động làm giảm tiêu thụ năng lượng và gia tăng cân nặng [8].

1.1.5. Phân độ của béo phì

1.1.5.1. Dựa theo chỉ số BMI

Bảng 1.1. Giới hạn chỉ số BMI liên quan với tuổi [8].

Nhóm tuổi	Chỉ số khối lượng cơ thể theo BMI (kg/m ²)	
	Nam	Nữ
19 - 24	19 - 24	19 - 24
25 - 34	20 - 25	20 - 25
35 - 44	21 - 26	20 - 25
45 - 54	22 - 27	20 - 25
55 - 64	23 - 28	20 - 25
≥ 65	24 - 29	20 - 25

Bảng 1.2. Tiêu chuẩn phân biệt tăng cân quá mức và béo phì theo chỉ số khối lượng cơ thể BMI (kg/m²) [8].

Mức độ béo phì	% vượt cân nặng mong muốn	BMI(kg / m ²)
Tăng cân quá mức	> 100%	> 25 kg/m ²
Béo phì	> 20%	> 35 kg/m ²
Béo phì bệnh lý	> 100% hoặc > 100 pound so cân nặng mong muốn (1 pound = 453,6 g)	

Bảng 1.3. Phân độ béo phì theo chỉ số BMI [103].

Béo phì	BMI (kg / m ²)	Lâm sàng
Tiền béo phì	25 - 30	Béo
Độ I	30 – 34,99	Béo phì nhẹ
Độ II	35 – 39,99	Béo phì vừa
Độ IV	≥ 40	Béo phì nặng

1.1.5.2. Phân độ dựa theo tỷ vòng bụng/vòng hông

Béo phì dạng nam khi:

- VB/VM > 0,9 đối với nam
- VB/VM > 0,85 đối với nữ [15].

1.1.5.3. Phân độ dựa theo công thức Broca

Trọng lượng lý tưởng được tính theo công thức:

$$\text{Trọng lượng lý tưởng} = \text{chiều cao (cm)} - 100$$

Công thức này hiện nay không dùng nữa [8].

1.1.5.4. Phân độ dựa theo công thức Lorentz

$$\text{Trọng lượng lý tưởng} = \text{chiều cao (cm)} - 100 - \frac{\text{chiều cao} - n}{150}$$

Trong đó: n = 4 cho nam, n = 2 cho nữ [5]

1.1.5.5. Phân độ béo phì dựa vào BMI và số đo vòng bụng

Bảng 1.4. Phân độ béo phì cho người trưởng thành châu Á [15], [97].

Phân loại	BMI (kg/m ²)	Yếu tố phối hợp	
		Số đo vòng bụng	
		Nam < 90cm Nữ < 80cm	Nam ≥ 90cm Nữ ≥ 80cm
Gầy	< 18,5	Thấp (nhưng là yếu tố nguy cơ bệnh lý khác)	Trung bình
Bình thường	18,5 - 22,9	Trung bình	Có tăng cân
Béo	≥ 23		
+ Có nguy cơ	23 - 24,9	Thừa cân	Thừa cân vừa
+ Béo độ I	25 - 29,9	Béo vừa phải	Béo nhiều
+ Béo độ II	≥ 30	Béo nhiều	Quá béo

1.1.6. Các chỉ số đánh giá béo phì khác

Béo trung tâm hay béo bụng được mô tả và chẩn đoán theo các thông số chỉ điểm kinh điển (classical obesity parameters) như vòng bụng, tỷ vòng bụng/vòng hông, chỉ số khối cơ thể.

Hiện nay, bên cạnh các chỉ số trên, người ta còn đề xuất nhiều chỉ số khác như: tỷ vòng bụng/chiều cao (VB/CC), chỉ số mỡ nội tạng (Visceral Adiposity Index-VAI), chỉ số mỡ cơ thể (Body Adiposity Index-BAI). VAI được xem như một chỉ điểm tốt của béo bụng hay béo nội tạng và tình trạng nhạy cảm insulin. BAI lại có tương quan chặt chẽ với tỷ lệ mỡ cơ thể. [36], [94].

1.1.6.1. Chỉ số mỡ nội tạng (VAI)

Béo phì liên quan đến tăng sản xuất adipokin, hoạt động viêm, kháng insulin, tăng nguy cơ mắc đái tháo đường, rối loạn lipid máu (tăng triglyceride, giảm HDL), tăng huyết áp, xơ vữa động mạch làm tăng lệ tử vong. Béo bụng mang nguy cơ cao phát triển đái tháo đường và các biến cố tim mạch trong tương lai hơn là béo phì ngoại vi hoặc hông đùi. Có sự khác biệt giữa mô mỡ dưới da (SCAT) và mô mỡ

nội tạng (VAT) có trong khoang bụng. VAT có khả năng tạo ra các acid béo tự do cao hơn và nhạy hơn với kích thích adrenergic SCAT, trong khi SCAT có vai trò trong sự hấp thu các acid béo và triglyceride trong máu. VAT mang lại dự báo lớn hơn về tử vong so với SCAT [59].

Việc xác định một chỉ số mới để đánh giá chức năng của mỡ nội tạng với độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn các thông số kinh điển như vòng bụng, BMI và lipid có thể hữu ích cho việc đánh giá nguy cơ tim chuyển hóa (cardiometabolic). Vòng bụng là một thông số lâm sàng chính dùng để đánh giá gián tiếp lượng mỡ bụng. Tuy nhiên, riêng một mình vòng bụng không giúp phân biệt giữa khối lượng mô mỡ dưới da (SCAT) và mô mỡ nội tạng (VAT). Đây là một hạn chế đáng kể của phép đo chu vi vòng bụng. Gần đây, nhiều nghiên cứu đã xác định một chỉ số có thể được sử dụng như một dấu hiệu đại diện cho "rối loạn chức năng mô mỡ", đặc biệt là mô mỡ nội tạng và chỉ số VAI đã ra đời. VAI có thể ước lượng tình trạng béo bụng có liên quan đến kháng insulin và nguy cơ tim mạch [36].

Chỉ số mỡ nội tạng (VAI) được tính như sau:

$$VAI = \left[\frac{VB}{39,68 + (1,88 \times BMI)} \right] \times \left[\frac{TRI}{1,03} \right] \times \left[\frac{1,31}{HDL} \right] \text{ cho nam}$$

$$VAI = \left[\frac{VB}{36,58 + (1,89 \times BMI)} \right] \times \left[\frac{TRI}{0,81} \right] \times \left[\frac{1,52}{HDL} \right] \text{ cho nữ}$$

Trong đó: VB: vòng bụng (cm), VM: vòng hông (cm), TRI: triglycerid (mmol/l), HDL: HDL-cholesterol (mmol/l) [32], [66].

Giá trị bình thường VAI = 1 đối với những người bình thường có phân bố mỡ bình thường và mức TRI và HDL bình thường [94].

1.1.6.2. Chỉ số mỡ cơ thể (BAI)

BMI đã được sử dụng để đánh giá béo phì trong gần 200 năm. Tuy nhiên, BMI mặc dù dễ dàng để tính toán nhưng không chính xác phản ánh mỡ cơ thể hay những thay đổi trong thành phần cơ thể diễn ra ở các giai đoạn khác nhau trong cuộc đời mỗi

con người [34]. Nhằm bổ sung cho khiếm khuyết này, BAI là một chỉ số thay thế. BAI được sử dụng để phản ánh phần trăm mỡ cơ thể của người trưởng thành [39].

Phần trăm mỡ cơ thể được đo bằng phương pháp hấp thụ tia X năng lượng kép (DXA) được xem như là một "tiêu chuẩn vàng" để xác nhận. Vòng hông và chiều cao tương quan mạnh với % mỡ cơ thể và BAI được đề xuất dựa trên nền tảng vòng hông và chiều cao [39].

$$BAI = \frac{VM}{CC(m)^{1.5}} - 18$$

Trong đó: VM: vòng hông (cm), CC: chiều cao (m).

BAI có thể đo được mà không cần cân, điều này có thể hữu ích trong các cơ sở y tế mà việc đo trọng lượng cơ thể chính xác là vấn đề trở ngại. Nghiên cứu của Lee và cộng sự (2008) đã chỉ ra tỷ lệ vòng hông/chiều cao là yếu tố tiên đoán tốt so với BMI trên nguy cơ bệnh lý tim mạch ở người béo phì. Nghiên cứu của Bergman và cộng sự (2011) cho thấy mối liên quan chặt chẽ giữa phần trăm mỡ cơ thể và BAI [39], [94].

Ngoài các thông số thông số mới trên như VAI, BAI; người ta còn sử dụng khối nạc cơ thể (Lean body mass-LMI), mức mỡ nội tạng [23], [58].

1.1.7. Các phương pháp đánh giá béo phì

Có nhiều phương pháp như:

- Đo chiều cao, cân nặng.
- Đo độ dày nếp da.
- Siêu âm.
- Phân tích điện trở kháng sinh học (BIA).
- Phương pháp đo hấp thụ tia X năng lượng kép (DXA).
- Chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ [23], [39].

1.1.8. Ảnh hưởng của béo phì đối với cơ thể

1.1.8.1. Ảnh hưởng của béo phì trên các hệ cơ quan

• Hệ tim mạch

Béo phì làm dày thành tim và biến đổi điện tim: thể tích máu ở người béo phì tăng tương ứng với trọng lượng cơ thể. Tăng thể tích máu làm gia tăng tiền gánh

thất trái và tăng cung lượng tim lúc nghỉ ngơi. Hậu quả dẫn đến thay đổi cấu trúc cơ tim, biến đổi chức năng dòng điện trong tim. Trong đó, rung nhĩ là thường gặp. Ngoài ra còn có là thay đổi hình dạng sóng P, điện thế QRS thấp, sóng T dẹt ở chuyển đạo sau dưới tim, kéo dài đoạn QT [8].

Tăng huyết áp cũng liên quan mật thiết với béo phì. Có nhiều cơ chế gây tăng huyết áp ở người béo phì. Hệ thống thần kinh giao cảm được hoạt hóa là một cơ chế quan trọng trong quá trình hình thành bệnh tăng huyết áp ở những người béo phì [68]. Hoạt tính renin tăng lên, kháng insulin, vai trò của các adipokin như leptin, adiponectin cũng góp phần gây tăng huyết áp.

Các adipokin được tạo ra bởi tế bào mỡ có liên quan đến cân bằng glucose và lipid máu, sinh học mạch máu và hơn nữa, tham gia vào phản ứng viêm hệ thống, đặc trưng cho chứng béo phì và hội chứng chuyển hóa. Điều này có thể biểu hiện mối quan hệ sinh lý quan trọng với biến chứng xơ vữa động mạch và các biến cố tim mạch [55].

• *Hệ hô hấp*

Hen phế quản: đầu mối của sự liên kết giữa béo phì và hen phế quản là viêm. Protein phản ứng C (CRP) và fibrinogen có nồng độ cao hơn ở người béo phì hơn người không béo phì. Có một sự tương quan chặt chẽ giữa số lượng bạch cầu ái toan trong đàm với vòng bụng. Ngoài ra, ngừng thở khi ngủ cũng xuất hiện nhiều ở người béo phì, biểu hiện bằng một loạt lần ngừng thở nối tiếp nhau, mỗi lần ngừng từ 20-30 giây trong lúc tim vẫn đập bình thường. Sau nhiều năm, bệnh sẽ có biến chứng suy hô hấp mạn tính, tăng huyết áp, rối loạn nhịp tim, tai biến mạch máu não, thậm chí đột tử [8]. Các yếu tố làm tăng nguy cơ ngừng thở khi ngủ là béo phì, tuổi, giới... Ngừng thở khi ngủ lâu dài có thể làm rối loạn chức năng ty lạp thể do thiếu oxy mô. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra mối liên quan giữa nồng độ leptin và adiponectin với ngừng thở khi ngủ. Ở những bệnh nhân béo phì, leptin huyết thanh tăng lên và adiponectin giảm và những adipokine này có thể là dấu hiệu lâm sàng tiềm tàng của hội chứng ngừng thở khi ngủ nghiêm trọng [30].

• *Hệ tiêu hóa*

- Gan nhiễm mỡ rất thường gặp ở bệnh nhân thừa cân, béo phì và liên quan đến mức độ béo phì. Cơ chế bệnh sinh chính xác của bệnh vẫn còn đang được nghiên cứu.

Sự tăng tổng hợp acid béo do khối lượng mỡ tăng lên có thể là nguyên nhân chính làm tăng các lipoprotein giàu tryglyceride tại gan. Trên thực tế, các acid béo có thể kích hoạt con đường chết tế bào theo chương trình trong tế bào gan thông qua kinase N-terminal kinase (JNK). JNK kích hoạt protein proapoptotic Bim dẫn đến tăng apoptosis, gọi là “lipoapoptosis” (chết tế bào theo chương trình liên quan mỡ). Hơn nữa, béo phì dường như là một yếu tố nguy cơ gây ung thư biểu mô tế bào gan [105].

- Nhiều nghiên cứu dịch tễ học liên tục xác định nguy cơ phát triển ung thư biểu mô thực quản và ung thư đại trực tràng ở người béo phì. Các mô mỡ, đặc biệt là mô mỡ nội tạng tăng hoạt động về mặt chuyển hóa và có tác dụng nội tiết hệ thống có thể kết nối bệnh béo phì và ung thư bằng kháng insulin, adipokin và steroid sinh dục [46]. Sự giảm độ hòa tan dẫn đến quá bão hòa mật là nguyên nhân đầu tiên làm gia tăng sỏi mật ở người béo phì. Người béo phì có chỉ số bão hòa mật cao hơn người không béo phì, có lẽ là do sự tiết cholesterol vào mật tại gan [8].

• *Hệ tiết niệu*

Béo phì làm tăng hoạt hệ thần kinh giao cảm, tăng insulin máu. Các yếu tố trên góp phần làm tăng tái hấp thu natri và ứ đọng dịch gây nên tăng huyết áp do thận ở người béo phì. Sự kết hợp tăng mức lọc cầu thận và tăng huyết áp có thể khởi đầu cho tổn thương thận về sau này [8].

• *Hệ sinh dục*

Có mối quan hệ giữa béo phì với chức năng sinh sản: giảm hoạt động tinh dục và bất lực thường gặp ở nam giới, gia tăng tỷ lệ chảy máu tử cung và mất kinh ở nữ giới [8].

• *Hệ cơ xương khớp*

- Loãng xương: khi lipid bị oxy hóa kích thích hủy cốt bào và ức chế tạo cốt bào trong mô xương đồng thời với tình trạng giảm dòng máu đến nuôi xương do xơ vữa sẽ làm giảm cung cấp canxi và các chất dinh dưỡng cần cho xây dựng mô xương, dẫn đến mất xương và loãng xương [8].

- Viêm khớp: béo phì đã được nhận biết như một yếu tố làm thúc đẩy viêm khớp do làm gia tăng các lực sinh học tác động trực tiếp lên bề mặt khớp. - Thoái khớp: khi trọng lượng cơ thể tăng thì sức nặng đè lên các khớp càng lớn, nhất là

vùng lưng, khớp háng, khớp gối, cổ chân làm cho các khớp này sớm bị tổn thương và lão hóa nhanh [8].

• **Huyết học**

Mô mỡ là nguồn sản xuất fibrinogen và PAI-1 quan trọng. Tăng nồng độ fibrinogen có liên quan trực tiếp đến quá trình tiền đông và phát triển xơ vữa động mạch. PAI-1 (chất ức chế hoạt hoá plasminogen-1) là chất ức chế chính phân hủy fibrin. Khi nồng độ PAI-1 tăng, hoạt động của plasminogen bị giảm và gây nên ứ đọng fibrin [8].

• **Chuyển hóa lipid**

Những thay đổi chủ yếu lipid máu ở người béo phì là: tăng triglyceride máu, tăng LDL-C và giảm HDL-C. Điều này tương ứng với tăng tỷ lệ các lipoprotein sinh xơ vữa và giảm các lipoprotein bảo vệ xơ vữa. Nói chung làm tăng nguy cơ bệnh tim mạch [7], [8].

Ngoài ra, ở người béo phì thường gặp các loại ung thư [11]. Ở nam giới là ung thư đại trực tràng và tiền liệt tuyến [35]. Trong khi nữ giới là ung thư túi mật, tuyến vú và tử cung [8], [15].

1.1.8.2. Béo phì và kháng insulin

Kháng insulin là một tình trạng bệnh lý trong đó insulin tạo ra một đáp ứng sinh học kém hơn bình thường. Có nhiều cơ chế giải thích tình trạng kháng insulin ở người béo phì [21].

• **Acid béo và adipokin**

Các chất chuyển hóa của acid béo (acyl-Coenzym A, ceramide và diacylglycerol) hoạt động như các chất truyền tín hiệu sẽ hoạt hóa các protein kinase (protein kinase C - PKC), chất ức chế yếu tố nhân kappa B (the inhibitor of nuclear factor- κ B)...Các protein kinase này làm giảm dẫn truyền tín hiệu insulin bằng cách ức chế quá trình serine phosphoryl hóa các cơ chất thụ thể insulin (IRS: insulin receptor substrates), chất trung gian truyền tín hiệu chủ chốt qua thụ thể insulin. Bên cạnh tạo ra nhiều acid béo tự do, mô mỡ nội tạng ở người béo phì cũng rất nhiều adipokin (adiponectin, resistin, IL-6,...). Các sản phẩm tiền viêm và nội tiết này tương tác với dòng thác phát tín hiệu của insulin gây nên tình trạng kháng insulin [8].

• ***Thay đổi nồng độ hormone***

Cortisol là một hormone được tiết ra từ mô mỡ. Nồng độ glucocorticoid tăng gây nên kháng insulin và đái tháo đường týp 2 bằng cách đối kháng tác dụng chống tân tạo glucose ở gan của insulin [8].

• ***Rối loạn chức năng ty lạp thể***

Rối loạn chức năng ty lạp thể: giảm chức năng ty lạp thể (gồm: giảm hoạt động oxy hóa ty lạp thể và giảm tổng hợp ATP của ty lạp thể) là do bởi nồng độ triglyceride cao ở cơ và gan làm gia tăng các chất chuyển hóa acid béo bên trong tế bào (acyl-CoA mỡ và diacylglycerol) làm gián đoạn đường dẫn truyền tín hiệu insulin ở cơ cũng như ở gan.

Giảm số lượng ty lạp thể ở cơ do tăng tích tụ mỡ trong tế bào, gây nên giảm hoạt động của gen điều hòa qua trình sinh tổng hợp ty lạp thể, ví dụ như: PGC-1 α (PPAR γ coactivator 1 α : chất đồng vận PPAR γ 1 α) và PGC-1 β (PPAR γ coactivator 1 β : chất đồng vận PPAR γ 1 β) [8].

• ***Kiểm khuyết về sự phosphoryl oxy hóa trong ty lạp thể***

Stress oxy hóa: là tình trạng mất cân đối dai dẳng giữa quá trình sản xuất các loại phân tử phản ứng cao (chủ yếu là oxy và nitơ) và hàng rào chống oxy hóa. Tích lũy mỡ quá mức gây tăng các loại oxy phản ứng (ROS: reactive oxygen species) được tạo ra bởi quá trình β oxy hóa ty lạp thể. Khi ROS quá nhiều thì hoạt hóa hàng loạt protein kinase serine/threonine như JNK (JUN kinase, IKK- β (chất ức chế yếu tố nhân kappa B kinase β), điều này ức chế tín hiệu insulin hoặc là trực tiếp thông qua ức chế quá trình serine phosphoryl hóa cơ chất thụ thể insulin IRS-1 (insulin receptor substrate 1) hay IRS-2 hoặc là gián tiếp thông qua quá trình chuyển vị được xúc tác bởi NF- κ B (yếu tố nhân kappa B) [8].

Stress nội bào mô lưới (ER stress: endoplasmic reticulum stress): béo phì hoạt hóa đáp ứng stress nội bào mô lưới tế bào làm ức chế tín hiệu insulin [8].

• ***Cơ chế thần kinh***

Não tạo ra hệ thống thông tin gồm đáp ứng với tín hiệu hormon như insulin và leptin, đồng thời đáp ứng với tín hiệu dinh dưỡng, tương xứng với khối lượng thức

ăn đưa vào bằng cách gửi tín hiệu kiểm soát hành vi ăn uống và quá trình chuyển hóa các chất nhằm ổn định nội môi. Leptin và insulin có vai trò trong việc kiểm soát chuyển hóa glucose ngoại biên [8].

• **Dự trữ mỡ lạc chỗ**

Béo phì làm gia tăng nồng độ acid béo và các phân tử lipid khác như triglyceride gây nên mỡ dự trữ lạc chỗ ở cơ và gan, làm hoạt hóa protein kinase C gây ức chế tín hiệu insulin.

Tóm lại, kháng insulin ở người béo phì là một quá trình rối loạn phức tạp. Các con đường có thể xảy ra đơn độc hoặc phối hợp với nhau làm ảnh hưởng đến đường dẫn truyền tín hiệu insulin và chức năng các mô chuyển hóa khác nhau như: mỡ, gan, cơ, hệ miễn dịch, hệ thần kinh [8].

1.2. ĐẠI CƯƠNG ADIPOKIN VÀ SẢN PHẨM BÀI TIẾT CỦA MÔ MỠ

Dạng chủ yếu của mô mỡ ở động vật có vú là mỡ trắng, mô mỡ trắng (white adipose tissues) bài tiết nhiều chất. Mô mỡ biệt hóa có nhiệm vụ sinh nhiệt (thermogenesis), đặc biệt ở trẻ sơ sinh, là mỡ nâu (brown adipose tissues) [86]. Trước đây mô mỡ trắng được xem như nơi dự trữ năng lượng một cách thụ động, quan niệm đó hiện nay không còn phù hợp nữa. Từ năm 1987, người ta đã biết rằng mô mỡ trắng như một nơi chuyển hóa chủ yếu các steroid sinh dục và sản xuất adiposin, một yếu tố nội tiết làm giảm cân ở loài gặm nhấm bị béo phì [84]. Sau đó, năm 1994, leptin được phát hiện, khẳng định mô mỡ trắng như một cơ quan nội tiết.

Hiện nay, ngoài leptin, mô mỡ trắng còn tiết ra nhiều loại peptide khác nhau đó là những adipokin có tác dụng tại chỗ lẫn toàn thân như: adiponectin, các protein chuyển hóa lipid, protein của hệ thống renin-angiotensin và các enzyme chuyển hóa hormon steroid [8].

1.2.1. Các adipokin của mô mỡ

1.2.2.1. Chất ức chế hoạt hóa plasminogen-1 và yếu tố mô

Mỡ trắng tiết ra yếu tố mô (tissue factor) và chất ức chế hoạt hóa plasminogen-1 (PAI-1: Plasminogen Activator Inhibitor-1) có liên quan đến hệ thống tiêu fibrin và cầm máu ở thành mạch, kích hoạt quá trình đông máu. PAI-1

còn có vai trò trong nhiều tiến trình sinh học khác nhau như tân sinh mạch máu, gây xơ vữa. PAI-1 được xem là tác nhân gây nên những biến chứng chuyển hóa ở người béo phì [85]. Với hội chứng chuyển hóa, PAI-1 cũng là một yếu tố quan trọng có ảnh hưởng đến sinh bệnh học [42].

1.2.2.2. Các cytokine và yếu tố tăng trưởng (GF: Growth Factors)

Mô mỡ trắng bài tiết khoảng 25% lượng IL-6 [37]. IL-6 làm giảm tín hiệu của insulin ở các mô ngoại biên, ức chế tân sinh mỡ và giảm tiết adiponectin, do những tác dụng này chứng tỏ IL-6 có vai trò gây bệnh béo phì và đề kháng insulin. Sự bài tiết IL-6 từ mô mỡ và nồng độ IL-6 trong máu tương quan chặt chẽ với mức độ béo phì, giảm dung nạp glucose và đề kháng insulin. Tiết IL-6 cũng như nồng độ IL-6 giảm khi giảm cân. IL-6 tăng báo hiệu đái tháo đường typ 2 và bệnh lý tim mạch. IL-6 gây tăng oxy hóa mỡ và tăng luân chuyển acid béo góp phần gây kháng insulin. Sự tổng hợp IL-6 được kích thích bởi TNF- α [42]. IL-6 và TNF- α là hai adipokin được mô mỡ bài tiết rất nhiều ở người béo phì [85].

1.2.2.3. Adipsin và protein kích thích acyl hoá

Adipsin là một trong những chất từ mô mỡ cần cho việc sản xuất enzym của ASP (ASP: acylation stimulating protein), một protein có tác dụng lên chuyển hoá cả glucose lẫn lipid. Cả adipsin lẫn ASP đều tăng cùng với béo phì, đề kháng insulin, rối loạn lipid và nguy cơ tim mạch [8].

1.2.2.4. Resistin

Resistin là một polypeptide 12kDa được biết đầu tiên năm 2001 như một mRNA mới được tạo ra trong quá trình biệt hoá của tế bào mỡ [8], [85]. Resistin tạo ra các phân tử kết dính lưu hành trong tuần hoàn làm gia tăng sự kết dính của các bạch cầu đối với lớp nội mô thành mạch và đóng vai trò quan trọng trong quá trình viêm, xơ vữa mạch máu nhỏ và kháng insulin [37] [42].

1.2.2.5. Protein hấp dẫn bạch cầu mono và đại thực bào-1 (MCP-1)

MCP-1 (Macrophages and monocyte chemoattractant protein-1) được tiết ra ở mô mỡ là một chemokine lôi kéo monocyte gây phản ứng viêm và tác động đến tình trạng kháng insulin [63]. Hiện nay, người ta cho rằng chính tế bào mỡ và tế bào mạch máu đệm tiết ra MCP-1. Nồng độ MCP-1 tăng rõ ở những người béo phì gợi ý rằng

sự thâm nhiễm đại thực bào qua trung gian MCP-1 ở mô mỡ có thể góp phần gây các rối loạn về chuyển hoá, các rối loạn này đi liền với béo phì và đề kháng insulin [8].

1.2.2.6. Protein gắn retinol 4 (Retinol Binding Protein 4)

Retinol được dự trữ trong mỡ trắng và gen mã hóa cho protein gắn retinol ở huyết thanh có nhiều trong tế bào mỡ. Protein gắn retinol 4 là adipokin được xác định rằng nồng độ cao có thể gây kháng insulin trong một vài nghiên cứu. Protein này có liên quan đến hoạt động của GLUT 4 (glucose transporter 4) [85]. Gen mã hóa cho protein gắn retinol cũng hiện diện ở mỡ trắng. Tuy nhiên, gan và thận được xem như là địa điểm chính để sản xuất protein gắn retinol. Gần đây, tế bào mỡ có mối liên quan mạnh mẽ trong quá trình dự trữ và chuyển hoá retinoid [8].

1.2.2.7. Chemerin

Chemerin là chemokin có nhiều ở gan và mô mỡ được tìm ra gần đây. Có vai trò thúc đẩy quá trình kháng viêm mạnh bằng cách tác động hoạt hoá đại thực bào ở thụ thể chemokin (CMKLR1: chemokine-like receptor-1). Hơn thế nữa, chemokin có sự khác biệt chủ yếu so với các tế bào mỡ khác là liên quan đến áp lực thẩm thấu của glucose và lipid, ví dụ như GLUT4, men fatty acid synthase và adiponectin thông qua các thụ thể của nó. Chemerin làm tăng nhạy cảm insulin tại mô mỡ [8].

1.2.2.8. Vaspin

Vaspin được xem như là chất quản lý các điểm dự trữ mỡ đặc hiệu đồng thời đi kèm với tình trạng béo phì và kháng insulin. Tăng nồng độ vaspin máu tương quan với béo phì và giảm nhạy cảm insulin, trong khi người đái tháo đường tít 2 không có tương quan này [8].

1.2.2.9. Visfatin

Visfatin được phân lập đầu tiên như là một cytokine cơ sở gọi là yếu tố thúc đẩy tiền tế bào B (PBEF: pre-B cell colony-enhancing factor) nhằm thúc đẩy quá trình trưởng thành của các tiền tế bào B [8].

1.2.2.10. Metallothionein

Đây là protein có vai trò chống oxy hóa. Nồng độ mRNA của MT-1 trong mỡ trắng không thay đổi khi đói cũng như khi dùng norepinephrine và sự tiết MT xảy ra

trước khi tiết leptin [8]. Ngoài ra, mô mỡ còn bài tiết các enzyme liên quan đến chuyển hóa hormon steroid như:

- Enzyme liên quan chuyển hoá hormon sinh dục: cytochrome P450-dependent aromatase, 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase (HSD) và UDP glucuronosyltransferase (Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase) có ảnh hưởng lên chuyển hóa hormon steroid tại các tiền thụ thể tại các mô đặc hiệu.

- Enzyme liên quan chuyển hóa hormon glucocorticoid như: 11 β HSD1 (11 β -hydroxysteroid dehydrogenase typ 1 [8], [63]. Tế bào mỡ trắng tiết ra rất nhiều protein đóng vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa lipid và lipoprotein như lipase giúp phân hủy triacylglycerol dưới các dạng chylomicron và lipoprotein tỷ trọng rất thấp tạo nên acid béo. Sau đó, vận chuyển acid béo đến tế bào mỡ để tái ester hóa tạo nên triacylglycerol. Có rất nhiều chất điều hòa gen tổng hợp lipase và mức độ hoạt động của men này, quan trọng nhất đó là insulin [8].

1.2.2. Leptin

1.2.2.1. Nguồn gốc và cấu trúc của leptin

Leptin là một hormon có cấu trúc giống cytokin được phát hiện năm 1994. Đây được xem là một trong các phát minh quan trọng nhất liên quan đến béo phì [54]. Leptin được xem là một trong những sản phẩm chính được bài tiết từ các tế bào mỡ [89]. Từ leptin có xuất xứ Hy Lạp: leptos có nghĩa là gầy. Đây là một polypeptid có trọng lượng phân tử 16 kDa chứa 167 acid amin. Một lượng nhỏ leptin cũng được tiết ra từ biểu mô của dạ dày, nhau thai, cơ và não. Sự bài tiết leptin được điều hòa bởi nhiều yếu tố như: glucocorticoid, tình trạng nhiễm trùng cấp, nồng độ các cytokin tiền viêm...Leptin phát huy tác dụng khi gắn vào các thụ thể tiếp nhận nó trên màng tế bào. Có 5 thụ thể leptin là: ObRa, ObRb, ObRc, ObRd, ObRe. Các thụ thể đều hiện diện ở não, đặc biệt là khu vực vỏ não, tiểu não, thân não, hồi hải mã. Tuy nhiên, vùng dưới đồi lại là vị trí tác động chính của leptin trên điều hòa năng lượng [44]. Hiện nay, chúng ta đang bắt đầu hiểu biết dần dần các cơ chế thần kinh nội tiết phức tạp của leptin trong béo phì [89].

Hiệu quả của leptin lên sự cân bằng năng lượng đã được hiểu rõ, thông qua vùng dưới đồi cũng như thông qua hoạt động trực tiếp ở mô ngoại biên gồm cơ và tế bào beta ở tụy tạng. Leptin trong máu giảm nhanh chóng khi hạn chế calori và giảm cân. Sự giảm leptin đi kèm với các đáp ứng sinh lý của sự đói như tăng ngon miệng và giảm tiêu hao năng lượng. Ở người béo phì, leptin tăng cao do kháng leptin [8].

1.2.2.2. Chức năng của leptin

• Điều hòa trọng lượng cơ thể

Bệnh béo phì được đặc trưng bởi sự gia tăng lưu trữ axit béo trong mô khối mô mỡ mở rộng và liên quan mật thiết với sự phát triển của sự đề kháng insulin ở các mô ngoại biên như cơ xương và gan. Ngoài việc là nguồn nhiên liệu lớn nhất trong cơ thể, mô mỡ và đại thực bào cũng là nguồn gốc của một số protein tiết ra. Leptin là một trong những phát hiện đầu tiên của phân tử tín hiệu phát sinh từ mô mỡ. Leptin vai trò quan trọng trong việc điều hòa sự trao đổi chất của cơ thể bằng cách kích thích sự tiêu hao năng lượng, ức chế ăn vào [73]. Trong hầu hết các trường hợp béo phì, đề kháng leptin làm giới hạn hiệu quả sinh học của nó [53].

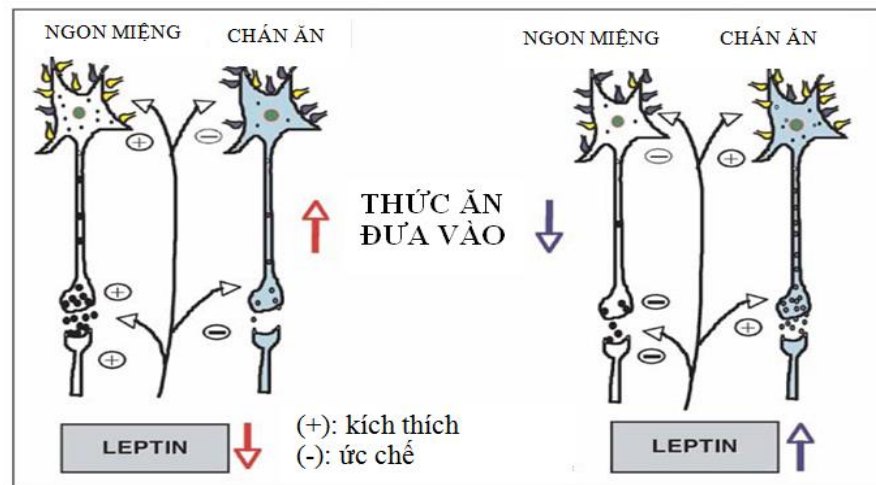
Nồng độ leptin trong máu được xem như là một tín hiệu để hạn chế năng lượng đưa vào cơ thể, cảm giác đói làm giảm nồng độ leptin. Tăng cân hay giảm cân đều ảnh hưởng đến khối mỡ cơ thể. Khối mỡ tăng khi tăng cân làm tăng nồng độ leptin huyết tương. Ngược lại, nồng độ leptin giảm khi giảm cân, giảm khối mỡ nhưng leptin giảm không nhiều như khi xuất hiện cảm giác đói. Người ta thấy rằng nồng độ leptin giảm nhanh chóng khi đói trên cả người và động vật. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy rằng điều trị leptin ở chuột ob nhạy cảm với leptin sẽ làm giảm trọng lượng cơ thể một cách đơn giản bằng cách làm giảm khối lượng mỡ [41]. Leptin điều chỉnh thái độ ăn uống, làm ngon miệng, làm xuất hiện cảm giác đói, tăng thân nhiệt và sự tiêu hao năng lượng cơ thể. Khi nồng độ leptin giảm do giảm tổng hợp, đột biến thụ thể leptin hay đề kháng leptin sẽ gây phóng thích các neuropeptide làm ăn ngon như neuropeptide Y (NPY), agouti-related peptide (AGRP), MCH (melanin concentration hormone) đồng thời giảm tiết các neuropeptide gây chán ăn như NT

(neurotensin), CRH (corticotropin releasing hormone), α -MSH (alpha-melanocortin stimulating hormone) [70]. Ngược lại, khi tiêm leptin hằng ngày cho chuột làm giảm ăn một cách trầm trọng sau vài ngày và có thể làm thể trọng giảm đến 50% sau 1 tháng. Sự giảm thể trọng này có thể được giải thích như sau [8], [86]:

- Giảm đói và giảm tiêu thụ thức ăn: tác dụng này qua trung gian một phần bởi sự ức chế hoạt động neuropeptide Y (NPY) và agouti-related peptide (AGRP) ở vùng dưới đồi, đồng thời tăng cường hoạt động của α -MSH. Hai peptide NPY và AGRP là những chất kích thích rất mạnh sự ăn uống.

- Gia tăng tiêu hao năng lượng: được đánh giá thông qua sự tiêu thụ oxy tăng, thân nhiệt cao hơn và giảm khối lượng mô mỡ.

Khác với sự giảm cân do tiết thực kiêng ăn có thể làm giảm cả khối mỡ và khối nạc, sự giảm cân do tiêm leptin chỉ làm giảm khối mỡ mà không có tác dụng làm giảm khối nạc. Những cơ chế tác dụng của leptin lên chuyển hóa khá phức tạp và người chưa hiểu rõ đầy đủ. Ngoài vai trò tại vùng dưới đồi, có vẻ như các mô ngoại biên gồm cơ và tế bào beta ở tụy cũng có chức năng đáng kể [8].



Hình 1.1. Tác động của leptin ở não trên thái độ ăn uống [54]

• **Tác dụng trên tim mạch**

- Leptin gây tăng huyết áp: đây là một trong những cơ chế tiềm ẩn liên kết bệnh béo phì với bệnh tim mạch [78]. Tình trạng béo phì làm thay đổi cấu trúc, chức năng cơ tim [44]. Leptin góp phần làm tăng huyết áp thông qua sự hoạt hóa giao cảm, leptin làm tăng tái hấp thu natri ở thận từ đó làm tăng thể tích máu góp

phần làm tăng thêm huyết áp. Leptin hoạt hóa thần kinh giao cảm qua việc gia tăng luân chuyển norepinephrine ở mô mỡ nâu. Satoh và cộng sự đã phát hiện khi tiêm leptin vào cơ thể có thể gây tăng nồng độ các catecholamine như epinephrine và norepinephrine huyết tương. Ở bệnh nhân béo phì leptin máu tăng do bị đề kháng tác dụng về phương diện làm giảm cân nhưng theo William G. Haynes, tác dụng tăng hoạt giao cảm và tăng áp mạch máu của leptin vẫn tồn tại. Sự đề kháng có tính chất chọn lọc này trên bệnh nhân béo phì kèm với tình trạng tăng leptin máu gây thêm những tác dụng bất lợi trên hệ tim mạch ở bệnh nhân béo phì. Ở bệnh nhân béo phì, thường có sự đề kháng insulin do các hormon khác tiết ra từ mô mỡ gây hiện tượng tăng insulin máu, bản thân insulin máu tăng cũng kích thích hệ giao cảm và tăng giữ natri đã làm tăng huyết áp. Những nghiên cứu in vitro chỉ ra rằng leptin gây nên những stress oxy hóa lên tế bào nội mô làm tăng ROS (reactive oxygen species). Leptin kích thích bài tiết các cytokin tiền viêm như: TNF- α , IL-6 làm tăng huyết áp.

Đã có vài nghiên cứu trên người chứng minh rằng nồng độ leptin huyết tương có liên quan đến tăng huyết áp lẫn không có liên quan gì đến tăng huyết áp. Mặc dù hiệu quả làm tăng huyết áp và hạ huyết áp của leptin đều đã được ghi nhận nhưng tăng huyết áp chiếm tần suất nhiều hơn. Tất cả các biểu hiện trên xuất hiện cùng lúc trên bệnh nhân béo phì gây nên hậu quả xấu trên hệ tim mạch. Những nghiên cứu quy mô lớn trên động vật còn chỉ ra rằng leptin có thể đóng vai trò quan trọng trong điều hòa huyết áp chủ yếu thông qua tác động trên hệ mạch máu qua việc kích thích phóng thích NO từ tế bào nội mô mạch máu do đó có thể làm hạ huyết áp, tác dụng này thay đổi do đề kháng leptin hay rối loạn chức năng nội mô mạch máu thường kèm theo ở người béo phì. Đồng thời làm tăng tiết endothelin-1 từ tế bào nội mô được phân lập từ tĩnh mạch rốn. Do đó, có thể thấy rằng, sự bài tiết endothelin-1 phụ thuộc nồng độ leptin đóng vai trò chủ yếu làm tăng trương lực mạch máu trong những điều kiện có rối loạn chức năng nội mô [44].

- Gây xơ vữa động mạch: các nghiên cứu in vitro và in vivo gần đây đã chỉ ra rằng leptin cũng tham gia vào sinh lý bệnh học của xơ vữa động mạch. Tác động

của leptin đến chức năng nội mô mạch máu, một yếu tố quan trọng cho việc bắt đầu phát triển các tổn thương mạch máu xơ vữa động mạch vẫn cần phải tiếp tục làm sáng tỏ kể từ khi phát hiện mối liên quan giữa leptin với các bệnh lý tim mạch được báo cáo từ các nghiên cứu thực nghiệm và lâm sàng. Leptin gây giãn mạch máu phụ thuộc vào nội mạc bằng cách kích thích tạo nitric oxid (NO). Khi 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 hội chứng chuyển hóa, sự đề kháng với tác dụng giãn mạch của leptin đã được ghi nhận ở động vật lẫn con người. Nồng độ leptin huyết tương là một dự báo độc lập về bệnh động mạch vành [78].

• **Tác dụng trên hệ nội tiết - thần kinh**

Ngoài hiệu quả điều chỉnh năng lượng, chức năng sinh sản, leptin còn điều hòa chức năng thần kinh nội tiết và hệ nội tiết. Leptin làm tăng hoạt trục dưới đồi-tuyến yên-thượng thận và trục dưới đồi - yên - giáp cũng như trục sinh dục. Leptin làm bộc lộ gen tổng hợp pro-TRH (pro-thyrotropin releasing hormone) ở các neuron cạnh não thất, sau khi được bài tiết, pro-TRH được chuyển hóa thành TRH (thyrotropin releasing hormone) [74]. Leptin bình thường hóa nồng độ hormone giáp bị thấp do thiếu leptin trước đó, một phần do kích thích tiết và tăng tác dụng của TRH từ vùng dưới đồi [8].

CRH (corticotropin releasing hormone) được tổng hợp tại các neuron cạnh não thất và leptin gây kích thích bài tiết CRH in vitro. Tuy nhiên, những nghiên cứu trên người thấy rằng khi có đột biến gen leptin hoặc thụ thể leptin thì chức năng của tuyến thượng thận vẫn không bị ảnh hưởng. Điều này cần tiếp tục nghiên cứu sâu hơn, có lẽ có một cơ chế bù trừ nào đó trong khi thiếu hụt leptin [74].

• **Chức năng sinh sản**

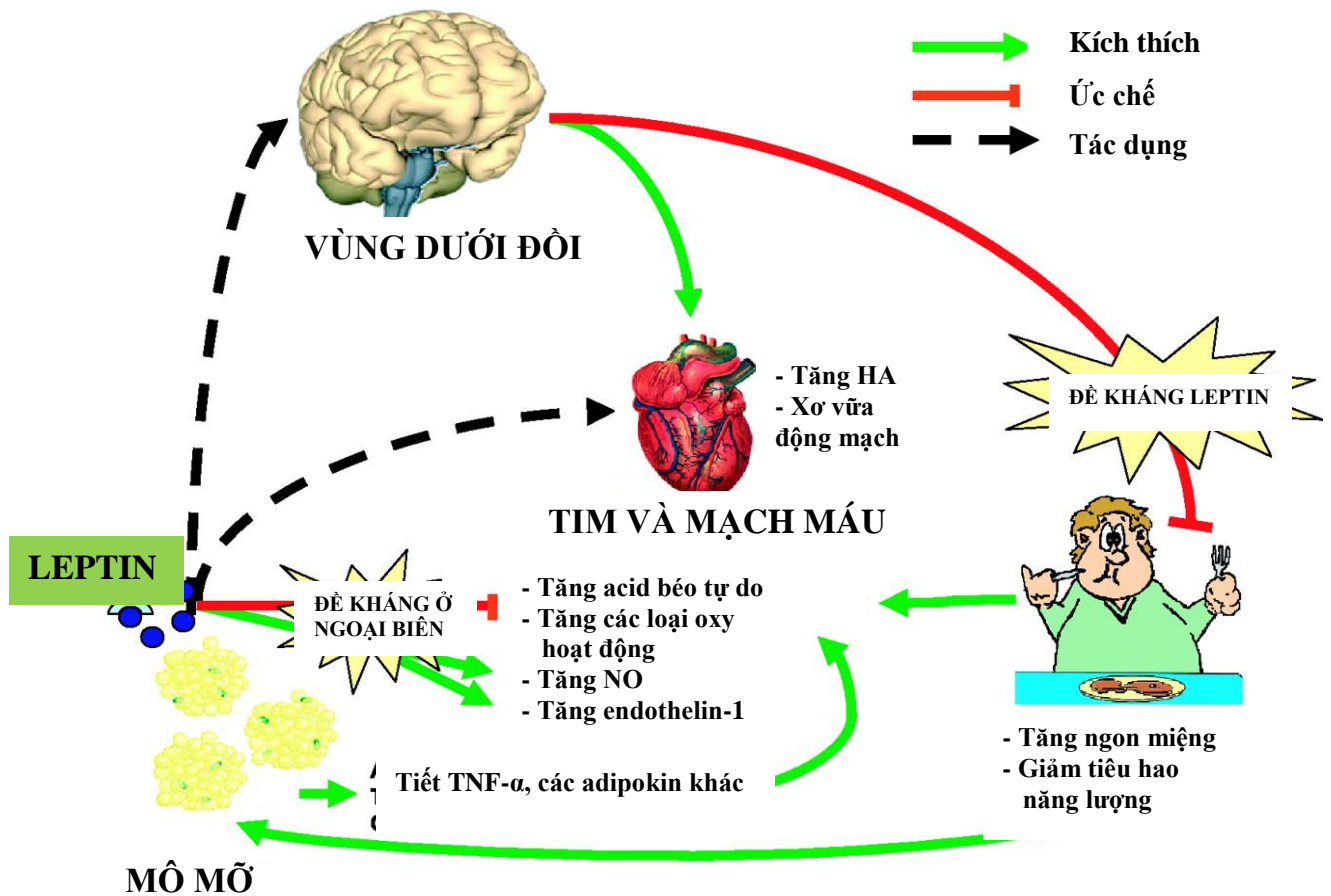
Vai trò của leptin liên quan tới chức năng sinh sản trước hết thể hiện qua hiện tượng dậy thì. Đã có nhiều nghiên cứu về vai trò của leptin đối với sự dậy thì trên động vật và cả con người. Thí nghiệm trên chuột giai đoạn tiền dậy thì được điều trị leptin nhằm mục đích giảm cân, người ta cũng đã ghi nhận được khả năng sinh sản

và dậy thì xuất hiện sớm hơn so với lô chứng. Ở chuột béo phì nếu không có leptin, chúng sẽ không dậy thì được. Nghiên cứu của Gruaz và cộng sự thấy rằng khi đưa leptin vào não thất chuột sẽ làm khởi phát dậy thì sớm [54]. Ngoài ra, trên người bị đột biến bất hoạt gen thụ thể leptin không những bị béo phì mà còn không dậy thì được. Ngay giai đoạn trước dậy thì, nồng độ leptin huyết tương tăng cao nhiều năm và đạt nồng độ cao nhất lúc khởi phát dậy thì. Ở nữ giới, nồng độ leptin tăng kéo dài nhưng đối với nam giới nồng độ leptin sẽ giảm dần sau khi dậy thì, điều này được giải thích do tác động từ testosterone [54].

Từ lâu người ta đã biết rằng sự thiếu ăn làm giảm chức năng sinh sản. Ở phụ nữ có lượng mỡ cơ thể quá thấp chu kỳ kinh nguyệt sẽ dừng lại. Ở động vật thiếu ăn người ta cũng ghi nhận hiện tượng tương tự. Biểu hiện dậy thì thường liên quan đến tuổi và cả tình trạng của cơ thể. Nồng độ leptin thấp ở người và động vật có lượng mỡ cơ thể thấp, chứng tỏ leptin có vai trò trong điều hòa chức năng sinh sản. Tác dụng này có thể một phần do leptin có khả năng làm tăng tiết hormone giải phóng hormone hướng sinh dục (Gonadotropin - releasing hormone = GnRH) từ đó làm tăng hormone kích thích sinh nang noãn (Follicle - stimulating hormone = LH) và hormone kích thích sinh hoàng thể (Luteinizing hormone = LH) từ thùy trước tuyến yên [74].

• ***Các chức năng khác***

Leptin còn có nhiều vai trò về nội tiết khác như: điều hòa chức năng miễn dịch, tạo huyết, tân sinh mạch máu và phát triển xương. Leptin bình thường hóa chức năng miễn dịch bị ức chế do suy dinh dưỡng và thiếu leptin. Leptin cũng thúc đẩy sự tăng sinh và sự biệt hóa tế bào tạo máu, thay đổi sự sản xuất cytokine do tế bào miễn dịch, kích thích sự phát triển tế bào nội mạc mạch máu, tân sinh mạch máu và đẩy nhanh sự lành vết thương. Nhiều nghiên cứu cho thấy leptin làm giảm khối lượng xương một cách gián tiếp thông qua hoạt hóa hệ thần kinh thực vật. [8].



Hình 1.2. Chức năng cơ bản của leptin [108].

1.2.2.3. Đề kháng leptin ở người béo phì

Béo phì do thiếu hụt leptin và đột biến gen của thụ thể leptin là những nguyên nhân hiếm gặp. Chỉ khoảng 5-10% các trường hợp béo phì có nồng độ leptin máu thấp liên quan đến chức năng bài tiết của mô mỡ. Đa phần người béo phì đều có lượng leptin trong máu tăng cao. Tình trạng này được gọi là đề kháng leptin. Đề kháng leptin xuất hiện ở cả hai vị trí thần kinh trung ương (vùng dưới đồi) và ngoại biên (tụy, cơ, mạch máu...) [54].

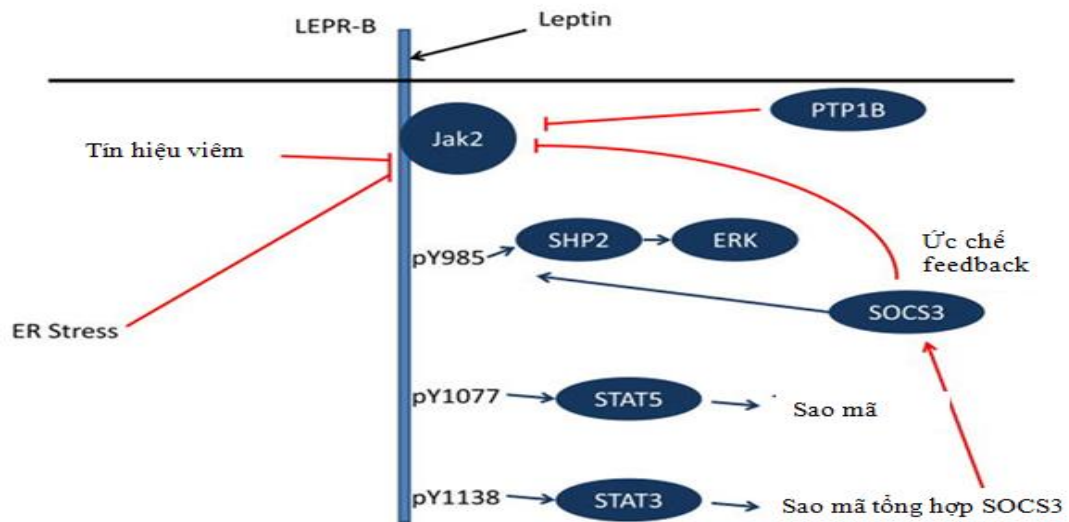
• Đề kháng leptin trung ương

Leptin trong máu giảm nhanh chóng khi hạn chế calori và giảm cân nhưng ở người béo phì leptin tăng cao do đề kháng leptin. Khái niệm “đề kháng leptin” thực sự quan trọng khi đã hiểu được những tác động sinh học của leptin [44]. Cơ chế đề kháng leptin trung ương đến nay cũng chưa thực sự được hiểu rõ, có thể do khiếm khuyết trong thông tin từ chính leptin, suy giảm tín hiệu thông tin ở thụ thể leptin tại

hệ thần kinh trung ương hoặc khâu vận chuyển qua hàng rào máu-não [8]. Leptin khi gắn vào LEPR-B - thụ thể B của leptin trên màng tế bào sẽ thúc đẩy sự hoạt hóa Jak2 (Janus kinase-2). Jak2 được hoạt hóa sẽ phosphoryl hóa LEPR-B. Jak2 có thể phosphoryl hóa tại ba vị trí của thụ thể LepRB là Tyr1077 (Tyrosin1077), Tyr985 và Tyr1138. Tại mỗi vị trí này, sau khi phosphoryl hóa sẽ hoạt hóa các phân tử tín hiệu khác tiếp tục. Tyr1138 được phosphoryl hóa sẽ hoạt hóa STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3-yếu tố chuyển đổi tín hiệu và hoạt hóa sao mã 3), một yếu tố sao mã tiềm ẩn, sau đó trở thành phosphoryl STAT3 (pSTAT3), tín hiệu pSTAT3 khởi động sao chép gen tổng hợp SOCS3 (suppressor of cytokin signaling 3-chất ức chế tín hiệu cytokin 3). Sự phát hiện của pSTAT3 được xem như là khám phá sinh học quan trọng của hệ thống tín hiệu thụ thể leptin LEPR-B trong cơ thể. Tương tự, phosphoryl hóa vị trí Tyr1077 sẽ kích hoạt một yếu tố sao mã liên quan là STAT5 (signal transducer and activator of transcription 5). Còn phosphoryl hóa Tyr985 sẽ hoạt hóa PTP1 β (protein tyrosine phosphatase-1 β còn gọi là SH2). PIP1 β cũng có thể liên kết với SOCS3 để ức chế tín hiệu LepRb/Jak2 [53], [108]. Một loạt các yếu tố góp phần làm suy giảm tín hiệu LEPR-B bao gồm sự ức chế thông tin phản hồi xảy ra do sự tích tụ SOCS3, PTP1B và các tín hiệu viêm cũng có thể tham gia vào việc ức chế LEPR-B [77]. Tóm lại, sự suy yếu tín hiệu thụ thể leptin có liên quan đến thụ thể LEPR-B của leptin (còn gọi là thụ thể ObRb) gây ra bởi:

- SOCS3 (suppressor of cytokin signaling-3): SOCS3 gắn với thụ thể ObRb tại vị trí Tyrosin985 làm suy yếu tín hiệu thụ thể.
- PTP-1 β (protein tyrosine phosphatase-1 β): enzyme này khử tác dụng của Jak2 (Janus kinase-2) qua đó làm suy yếu tín hiệu thụ thể LEPR-B của leptin.
- Tình trạng viêm, stress hệ võng nội bào (ER stress) [79].

Những nghiên cứu gần đây cho thấy tình trạng tiết quá mức nitric oxit (NO) vùng dưới đồi làm đề kháng leptin ở trung ương [44].



Hình 1.3. Sơ đồ tín hiệu của thụ thể LEPRB và cơ chế đề kháng leptin [79].

• **Đề kháng leptin ngoại biên**

Leptin ức chế tiết insulin từ tế bào β của tụy ở người béo phì. Quá trình sao mã tổng hợp ARN thông tin để tổng hợp proinsulin cũng bị leptin ức chế. Sự gia tăng nồng độ leptin thường xuyên làm hệ thống thụ thể leptin trên màng tế bào β của tụy trở nên kém nhạy cảm với leptin. Do đó, insulin được tăng tổng hợp. Đây là tình trạng mất điều hòa trục mô mỡ-tụy nội tiết. Khi mất điều hòa trục mô mỡ-tụy nội tiết, 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. Gia tăng khối lượng mỡ lại làm tiết nhiều leptin-một vòng luẩn quẩn. Sự tăng tiết insulin kéo dài mà không có tác dụng ức chế tiết từ leptin có thể dẫn đến đái tháo đường type 2 trên các bệnh nhân béo phì [54].

Trong tăng huyết áp nguyên phát, tế bào cơ tim không đáp ứng với leptin dù nồng độ leptin tăng cao trong máu trong khi ở các trường hợp huyết áp bình thường thì tế bào cơ tim sẽ giảm co. Đây cũng là minh chứng của đề kháng leptin ở ngoại biên. Hiện nay, cơ chế đề kháng leptin ngoại biên cũng chưa được giải thích một cách rõ ràng thấu đáo, nó không liên quan đến việc giảm sút các thụ thể leptin như ObRb ở ngoại biên. Gần đây, người ta giả thiết rằng khi leptin gắn với CRP (protein phản ứng C) góp phần đề kháng leptin ngoại biên [44].

1.2.3. Adiponectin

1.2.3.1. Nguồn gốc và đặc điểm cấu trúc

Adiponectin được phát hiện vào thập niên 90 bởi bốn nhóm nghiên cứu độc lập, vì thế adiponectin được biết đến với những tên gọi khác nhau xuất phát từ các nghiên cứu này như: Acrp30 (adipocytes complement-related protein of 30 kDa), adipoQ, GBP28 (gelatin binding protein of 28 kDa) [51], [63], [106].

Adiponectin là một protein giống collagen, được cấu tạo bởi 244 acid amin, trọng lượng phân tử 30 kDa, nó được tiết bởi các tế bào mỡ và hoạt động như một hormon có tác dụng chống viêm và làm tăng nhạy cảm insulin [12]. Gen mã hóa adiponectin nằm trên nhiễm sắc thể 3q27, khu vực được đánh dấu như là nơi nhạy cảm (susceptibility) liên quan đến hội chứng chuyển hóa và đái tháo đường tít 2. Adiponectin được tiết bởi tế bào mỡ trắng dưới da hơn là nội tạng [8]. Adiponectin có chứa một vùng biến đổi mạnh giống collagen đầu có N-tận trên đoạn cuối -NH₂ (- gốc amin) và vùng hình ống ở đầu có C-tận, đây là phần có cấu trúc giống với TNF- α . Từ năm 2001, vai trò của adiponectin được chú ý vì tác dụng tiềm tàng chống đái tháo đường, xơ vữa động mạch và kháng viêm. Các adipokine khác được tiết bởi mô mỡ như leptin có tác dụng đối ngược với tác dụng của adiponectin. Chức năng sinh học chủ yếu của adiponectin là tăng độ nhạy cảm insulin và oxy hóa acid béo [8]. Ngoài ra, adiponectin còn điều hòa cân bằng năng lượng, tăng sinh tế bào... Các cơ quan đích của nó được biết là: gan, cơ xương, mô mỡ, tim, não, tụy, mạch máu... [106].

Biểu hiện và giải phóng adiponectin được kích thích bởi insulin và ức chế bởi TNF- α . Ngược lại, adiponectin tác dụng điều hoà phản ứng viêm bằng cách giảm sản xuất và hoạt động của TNF- α và IL-6. Không giống như leptin, mức adiponectin giảm ở những người béo phì. Cũng tương tự như leptin, giới tính cũng có sự khác biệt về mức adiponectin, nam giới có mức adiponectin thấp hơn so với phụ nữ tiền mãn kinh. Ở những bệnh nhân bị đái tháo đường tít 2, mức adiponectin giảm đáng kể [22]. Adiponectin có tương quan nghịch với đề kháng insulin và tình trạng viêm. Adiponectin huyết tương giảm trước khi xuất hiện bệnh béo phì và đề kháng insulin ở loài linh trưởng không phải người, điều này gợi ý giảm adiponectin góp phần gây nên

những bệnh này. Adiponectin giảm ở các trường hợp đề kháng insulin do béo phì hoặc do rối loạn lipid máu, sử dụng adiponectin cải thiện các tình trạng này. Ngược lại adiponectin tăng khi sự nhạy cảm insulin được cải thiện do giảm cân hoặc điều trị với các thuốc làm nhạy cảm tác dụng của insulin như thiazolidindione.

1.2.3.2. Chức năng của adiponectin

- ***Điều hòa trọng lượng cơ thể, ngăn ngừa béo phì:***

Adiponectin có 2 thụ thể tiếp nhận: thụ thể AdipoR1 có liên quan chặt chẽ với sự hoạt hóa thông qua con đường tín hiệu AMPK (AMP-activated protein kinase) có vai trò điều hòa ức chế chuyển hóa tân tạo glucose và phối hợp với tăng oxy hóa mỡ. Thụ thể AdipoR2 có liên quan mạnh mẽ với sự hoạt hóa con đường tín hiệu PPAR- γ , con đường tín hiệu này kích thích quá trình tiêu thụ năng lượng bằng tăng cường oxy hóa mỡ, ức chế viêm và stress oxy hóa. Vai trò của PPAR- γ làm tăng tổng hợp và bài tiết adiponectin. Ngược lại, khi dư thừa năng lượng, adiponectin giảm xuống. Sau khi gắn với AdipoR1, adiponectin có tác dụng làm tăng nhạy cảm insulin và tăng tiêu thụ mỡ làm phục hồi lại tác dụng của leptin, trong khi đó lại có khả năng chống lại quá trình xơ vữa động mạch, chống viêm và chống oxy hóa. Vì vậy, adiponectin ngăn cản được sự phát triển béo phì.

- ***Điều hòa glucose máu, cải thiện đề kháng insulin***

Vai trò của adiponectin trên việc điều hòa sự nhạy cảm insulin được phát hiện đầu tiên bởi Fruebis và cộng sự năm 2001. Các tác giả tiêm adiponectin trên chuột và thấy rằng nồng độ glucose máu sau ăn giảm rõ và sự thanh thải lipid được tăng cường qua quá trình oxy hóa acid béo tại cơ xương [106]. Tác động làm tăng nhạy cảm insulin của adiponectin là kết quả của sự ức chế tân tạo glucose ở gan và làm tăng vận chuyển glucose ở cơ qua trung gian của con đường tín hiệu AMPK (AMP activated protein kinase) [12]. Sự giải phóng adiponectin có thể do tác động trực tiếp làm tăng khả năng vận chuyển, tăng cường oxy hóa, tăng tiêu thụ mỡ và làm giảm nồng độ lipid trong tế bào cơ. Do đó, adiponectin làm tăng cường chức năng của dòng tín hiệu insulin. Đồng thời, adiponectin cũng có thể làm tăng nhạy cảm của tế bào gan đối với insulin bằng cả con đường tác động trực tiếp, hoặc gián tiếp gây giảm nồng độ lipid

máu. Vì vậy, tác động của adiponectin làm tăng cường cải thiện sự nhạy cảm của insulin, tăng dung nạp glucose của tế bào và điều hòa glucose máu ở người béo phì [36]. Từ đó làm giảm nguy cơ thừa cân, béo phì và đái tháo đường týp 2. Các nghiên cứu lâm sàng và thực nghiệm cho thấy thiếu adiponectin góp phần gây ra các bệnh liên quan đến lối sống bao gồm đái tháo đường týp 2 và xơ vữa động mạch [65].

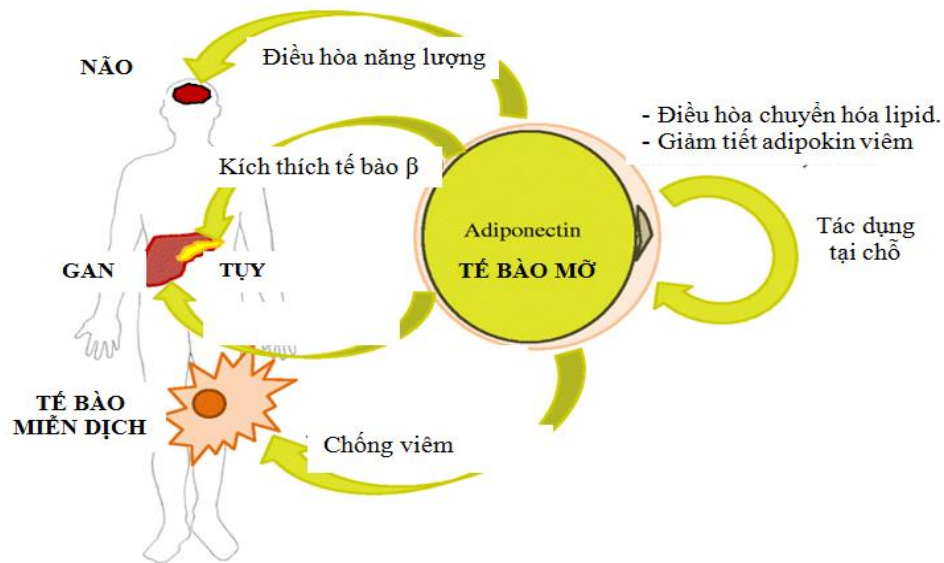
• ***Các chức năng khác***

Adiponectin đã được chứng minh có nhiều tác dụng rõ rệt trên chuyển hóa lipid cũng như tác dụng chống viêm và chống vữa xơ động mạch [36], [55]. Adiponectin ức chế đại thực bào bài tiết các cytokin tiền viêm như TNF- α và IL-6, làm giảm tổng hợp các phân tử kết dính bạch cầu của tế bào nội mô [81]. Đây là một adipokin tốt. Thông qua kích thích eNOS (enzym tổng hợp nitric oxid) của adiponectin, tế bào nội mô thành mạch tăng cường tổng hợp NO để cải thiện tình trạng giãn mạch phụ thuộc nội mạc. Nhiều nghiên cứu thấy rằng nồng độ adiponectin thấp có ý nghĩa thống kê trên bệnh nhân tăng huyết áp hơn so với người không tăng huyết áp [64].

Adiponectin gây ức chế metalloproteinase-1 qua đó làm giảm nồng độ cytokin viêm quan trọng là IL-10 [106].

Adiponectin còn được phát hiện chức năng bảo vệ tế bào gan qua việc hoạt hóa carnitin palmitoyltransferase làm tăng oxy hóa acid béo trong tế bào gan, giảm tình trạng gan nhiễm mỡ và giảm sản xuất TNF- α [106].

Trên tế bào cơ tim, Shitaba và cộng sự đã chứng minh vai trò của adiponectin trong việc tái cấu trúc cơ tim trong tổn thương cấp. Tác dụng này có được là do adiponectin ức chế hiện tượng chết tế bào theo chương trình, giảm sản xuất TNF- α , hoạt hóa AMP kinase... [106]. Ngoài ra, ở ngoại vi adiponectin có tác dụng tham gia hoạt động điều hòa lượng thức ăn đưa vào và sự tiêu thụ năng lượng của cơ thể.



Hình 1.4. Chức năng cơ bản của adiponectin [25].

1.2.4. Mối liên quan giữa leptin và adiponectin

Mô mỡ là một cơ quan có chức năng nội tiết, chuyển hóa đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của nhiều tình trạng và bệnh lý như thừa cân, béo phì, kháng insulin. Mô mỡ tạo ra các adipokin khác nhau có chức năng điều chỉnh môi trường vi mô của mô mỡ và giao tiếp với não, tim, mạch máu, gan, và cơ. Các adipokin này có hoạt tính chống viêm hoặc tiền viêm và sự cân bằng của chúng là rất quan trọng trong việc duy trì sự cân bằng nội môi hệ thống. Sự rối loạn chức năng của mô mỡ gây ra do béo phì dẫn đến việc sản sinh adipokin bị rối loạn có cả tác động cục bộ và toàn thân lên các tế bào viêm. Sự mất cân bằng bài tiết adipokin này dẫn đến sự phát triển của một trạng thái viêm mãn tính ở mức độ thấp, góp phần vào sự phát triển của các bệnh chuyển hóa và tim mạch [80]. Trong số các adipokin, có loại có tác dụng bảo vệ, có loại lại tác dụng tấn công, tham gia vào chuyển hóa năng lượng, thực hiện chức năng thần kinh, nội tiết và miễn dịch. Chính vì vậy thừa cân, béo phì có liên quan với các adipokin do mô mỡ tiết ra theo hai chiều thuận và nghịch. Trong số các adipokin thì adiponectin và leptin có chức năng trái ngược nhau. Adiponectin là chất bảo vệ còn leptin có tác dụng tấn công. Do đó khi thừa cân, béo phì nồng độ adiponectin giảm còn leptin tăng [50]. Biểu hiện trên được nhận biết rõ nét nhất khi có thừa cân, béo phì ở tất cả các đối tượng. Biến đổi nồng

độ của hai chỉ số trên đều liên quan với một số yếu tố nguy cơ tim mạch, chuyển hóa. Leptin là sản phẩm của gen béo phì (ob), được xác định thông qua nhân bản định vị. Leptin điều chỉnh hành vi ăn uống và những con chuột thiếu leptin cho thấy chứng tăng trương lực, béo phì và đề kháng insulin. Đáng chú ý, leptin đã được chứng minh là có hiệu quả trong việc cải thiện chức năng rối loạn chuyển hóa ở bệnh nhân bị rối loạn phân bố mỡ hay thiếu bẩm sinh leptin. Tuy nhiên, nồng độ leptin tuần hoàn thường tương quan với khối mô mỡ ở người và động vật gặm nhấm, gợi ý rằng đề kháng leptin là khá phổ biến trên các đối tượng béo phì [80]. Những người béo phì, vì những lý do không rõ, trở nên đề kháng với leptin biểu hiện với sự gia tăng nồng độ trong máu và kháng với tác động gây giảm trọng lượng cơ thể của leptin [85].

Nguy cơ gia tăng bệnh tim mạch trên đối tượng béo phì làm cho các adipokin, bao gồm cả leptin, được xem là yếu tố đáng chú ý gây xơ vữa động mạch. Trong một nghiên cứu tiền cứu lớn, leptin có liên quan độc lập với nguy cơ mắc bệnh mạch vành. Tuy nhiên, câu hỏi liệu leptin trực tiếp gây ra xơ vữa động mạch ở những người béo phì vẫn chưa được giải thích thỏa đáng. Trong các nghiên cứu invitro hoặc ở động vật cho thấy leptin làm tăng stress oxy hóa, giảm khả năng giãn mạch và tăng tạo huyết khối [85].

Adiponectin là một protein nặng 30 kDa được tiết ra từ mô mỡ và mức tuần hoàn của nó sẽ giảm trong sự đề kháng insulin do béo phì. Nghịch lý, mức adiponectin tăng cao đã được ghi nhận trong trường hợp đề kháng insulin nghiêm trọng với khiếm khuyết trong hoạt động của insulin. Một số nghiên cứu đã chứng minh vai trò của adiponectin với tình trạng giảm đái tháo đường, tăng huyết áp, xơ vữa động mạch và rối loạn chức năng nội mạc. Các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng oligomer HMW (đồng phân trọng lượng cao của adiponectin) tương quan nghịch với nguy cơ đái tháo đường độc lập với toàn bộ các đồng phân adiponectin [85].

Adiponectin cải thiện sự nhạy cảm với insulin bằng cách tăng sự tiêu hao năng lượng và oxy hóa axit béo thông qua kích hoạt protein kinase hoạt hóa AMP

(AMPK) và tăng sự biểu hiện các gen mục tiêu PPAR- α như CD36, acyl-coenzyme oxidase. Ngoài ra, adiponectin có thể dẫn đến sự cải thiện quá trình trao đổi chất, giảm thâm nhiễm của đại thực bào. Adiponectin còn chứng tỏ vai trò trong việc giảm độc tính của lipid và viêm khớp liên quan đến béo phì [85]. Adiponectin cũng có hiệu quả bảo vệ mạch máu qua trung gian thông qua tăng sản xuất nitric oxit nội mô hoặc điều chế biểu hiện của các phân tử kết dính. Ngoài các tác động ngoại vi, người ta cũng gợi ý rằng adiponectin có tác động trung ương trong việc điều chỉnh cân bằng năng lượng. Adiponectin có mặt trong dịch não tủy ở dạng trimer và hexamer, trái ngược với sự phân bố adiponectin trong huyết thanh, bao gồm các phân tử trọng lượng cao (HMW) [85].

Leptin và adiponectin là hai adipokin có đặc tính tốt nhất, phản ứng theo hai chiều ngược nhau trên béo phì. Nồng độ leptin huyết tương cao ở những người béo phì và mức độ tăng của leptin có liên quan với sự gia tăng nồng độ CRP, đồng thời dự đoán được các biến cố tim mạch trong tương lai. Ngược lại, nồng độ adiponectin huyết tương giảm ở những người béo phì và sự giảm thấp nồng độ adiponectin tương quan đáng kể và độc lập với bệnh mạch vành. Nhiều bằng chứng cũng cho thấy tăng leptin (hyperleptinemia) và giảm adiponectin (hypo adiponectinemia) có liên quan đến tình trạng kháng insulin và tỷ leptin/adiponectin (leptin-to-adiponectin ratio) tương quan với tình trạng kháng insulin tốt hơn so với leptin hoặc adiponectin đơn độc [45].

Rõ ràng, hai adipokin leptin và adiponectin đã được công nhận là những chất điều chỉnh chính của các rối loạn chuyển hóa khác nhau và tỷ số leptin/adiponectin huyết tương đã được đề cập. Tỷ số này đã được báo cáo là dấu hiệu thay thế mới phản ánh tình trạng xơ vữa động mạch ở những bệnh nhân béo phì và đái tháo đường týp 2. Tỷ leptin/adiponectin huyết tương cũng được báo cáo là liên quan đến sự đề kháng insulin, được coi là một trong những điều kiện sinh lý học cơ bản của hội chứng chuyển hóa [69]. Leptin và adiponectin được biết riêng có liên quan đến sinh bệnh học của bệnh béo phì và hội chứng chuyển hóa. Trên đối tượng béo phì, nồng độ leptin cao hơn và nồng độ adiponectin thấp hơn, do đó tỷ leptin/adiponectin có thể

tương đối cao. Trên cơ sở các kết quả nghiên cứu của mình, Kotani. K và cộng sự đề xuất tỷ leptin/adiponectin có thể được coi là một chỉ số hợp lý để phát hiện hội chứng chuyển hóa [69].

Finucane. F và cộng sự (2009) cho rằng cần có những nghiên cứu sâu hơn ở những người trẻ tuổi và những người mắc đái tháo đường để xác định giá trị của tỷ leptin/adiponectin như là một biện pháp đánh giá đề kháng insulin ở những nhóm này. Hiện nay đã có nhiều bằng chứng cho thấy leptin và adiponectin là những dấu hiệu tốt về kháng insulin, nổi bật ở người trẻ. Việc sử dụng tỷ leptin/adiponectin như một chỉ điểm sự đề kháng insulin ở những người bị đái tháo đường đòi hỏi phải làm rõ thêm vì những quan sát trước đây trên số lượng bệnh nhân tương đối nhỏ mặc dù tỷ số đã phản ánh tình trạng xơ vữa ở những người đái tháo đường. Finucane. F và cộng sự cung cấp một công cụ hữu ích để đánh giá kháng insulin trên quy mô lớn đó là tỷ leptin/adiponectin. Tỷ leptin/adiponectin có tiềm năng như là chỉ số rất giá trị để đánh giá đề kháng insulin. Lợi thế còn biểu hiện ở đặc tính rất ổn định của leptin và adiponectin trong huyết tương hoặc huyết thanh, trái lại insulin có độ ổn định kém hơn [50].

1.3. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU LEPTIN, ADIPONECTIN VÀ TỶ LEPTIN/ADIPONECTIN GẦN ĐÂY

Béo phì là một vấn đề sức khỏe nghiêm trọng trên toàn thế giới và liên quan đến các yếu tố nguy cơ tim mạch bao gồm tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, kháng insulin và đái tháo đường. Mô mỡ có chức năng nội tiết và miễn dịch bằng cách phóng thích các chất hòa tan sinh học là các adipokine như leptin, adiponectin, resistin, TNF- α , IL-6... Trong đó, leptin là một trong những adipokin đầu tiên được xác định và đã được nghiên cứu rộng rãi trên thế giới.

Tại Việt Nam, hiện chưa có nhiều nghiên cứu về leptin đơn thuần trên người thừa cân-béo phì. Các nghiên cứu trong nước về adiponectin cũng rất ít, tiêu biểu có nghiên cứu của Trần Khánh Chi và cộng sự (2011) ghi nhận nồng độ adiponectin huyết tương trên 55 bệnh nhân đái tháo đường týp 2 mới phát hiện là $6,3 \pm 2,5$ $\mu\text{g/ml}$ thấp hơn so với nhóm rối loạn dung nạp glucose mới phát hiện chưa điều trị là $8,1 \pm 3,3$

$\mu\text{g/ml}$, $p < 0,05$. Nồng độ adiponectin của cả hai nhóm đái tháo đường và rối loạn dung nạp glucose đều thấp hơn nhóm chứng $9,5 \pm 2,2 \mu\text{g/ml}$, $p < 0,001 - 0,05$. Năm 2012, Nguyễn Kim Lưu khi nghiên cứu sự biến đổi nồng độ adiponectin ở 75 bệnh nhân đái tháo đường týp 2 béo và không béo phì đã ghi nhận nồng độ adiponectin rất thấp trên các bệnh nhân béo phì ($5,22 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$) so với người bình thường ($26,9 \pm 18,83 \mu\text{g/ml}$), có ý nghĩa thống kê, $p < 0,0001$ và adiponectin cũng thấp trên các bệnh nhân đái tháo đường béo phì so với bệnh nhân đái tháo đường không béo phì]. Tác giả đã cho thấy sự biến đổi nồng độ adiponectin ở mức thấp có ý nghĩa ở các bệnh nhân béo phì và đái tháo đường týp 2 so với người bình thường [12].

Thế giới đã có nhiều nghiên cứu ra đời nhằm tìm hiểu về mối tương quan giữa nồng độ leptin huyết tương, adiponectin và các adipokin khác với các yếu tố béo phì, đái tháo đường týp 2, đề kháng insulin, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu v.v... Có nghiên cứu riêng biệt leptin, có nghiên cứu leptin với các hormon và các hoạt chất khác như adiponectin, TNF- α , các cytokin.

Nghiên cứu UKPDS 20 về nồng độ leptin, insulin máu ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 béo phì từ năm 1992-1996, Widjaja. A và cộng sự thấy rằng trên 829 người da trắng, 154 người gốc Phi Caribe và 204 người châu Á, nồng độ leptin huyết tương tăng cao ở người béo phì. Nồng độ leptin còn tăng liên quan đến sự gia tăng khối mỡ. Ngoài ra, các tác giả nhận thấy có mối tương quan giữa nồng độ leptin với giới tính, tuổi, BMI và nồng độ insulin máu đói. Nồng độ leptin cao có thể chịu ảnh hưởng từ sự gia tăng insulin và tình trạng kháng insulin [104].

Ruhl C. E và Everhart J.E (2001) đã nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ leptin với các chỉ số nhân trắc trên mẫu nghiên cứu gồm 3366 phụ nữ và 2937 nam giới từ 20 tuổi trở lên tại các hộ gia đình được chọn ngẫu nhiên. Kết quả thấy rằng nồng độ leptin dao động từ nồng độ phát hiện tối thiểu 0,5 đến 192,5 $\mu\text{g/l}$. Phụ nữ thuộc mọi nhóm dân tộc có nồng độ leptin huyết lúc đói cao hơn nam giới. Mặc dù các biện pháp nhân trắc ít chính xác hơn so với các phép đo tổng khối lượng mỡ và chất béo dự trữ như: chụp cắt lớp vi tính hoặc chụp hấp thụ tia X năng lượng kép (DEXA) nhưng các mô hình đa biến cuối cùng của các tác giả sử dụng chất béo dưới da (thể hiện bằng đo

độ dày lớp da vùng cơ tam đầu cánh tay) và chất béo nội tạng (chu vi vòng bụng) đã giải thích mức độ khác nhau về nồng độ leptin ít nhất cao như các mô hình có chứa tổng chất béo hoặc phần trăm chất béo cơ thể được đo bằng chụp cắt lớp vi tính hay phương pháp hấp thụ tia X năng lượng kép [87].

Năm 2004, Satoh N và cộng sự (Kyoto, Nhật Bản) khi nghiên cứu về nồng độ hai adipokin chính của mô mỡ là leptin và adiponectin trên 158 bệnh nhân béo phì kèm đái tháo đường tít 2 nhận thấy nồng độ leptin huyết tương tăng cao rõ ở bệnh nhân béo phì theo các phân độ béo, nồng độ adiponectin lại rất thấp ở những người béo phì. Nhóm tác giả này đề xuất việc gia tăng leptin và giảm adiponectin máu có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh béo phì và các biến chứng liên quan béo phì (như xơ vữa động mạch). Và tỷ lệ leptin/adiponectin được đề xuất là chỉ điểm xơ vữa hơn là dựa vào leptin hay adiponectin đơn độc [90].

Nghiên cứu của Al-Sultan A. I và Al-Elq A. H. (2006) về nồng độ leptin người trưởng thành béo phì tại Ả Rập Xê Út đã nhận thấy leptin tăng ở người béo phì, leptin cũng tăng ở phụ nữ hơn nam giới cả người béo lẫn gầy. Có mối liên quan giữa nồng độ insulin, HOMA-IR với BMI, vòng bụng, tỷ vòng bụng/vòng hông. Nồng độ leptin lại chỉ liên quan đến vòng hông và BMI nên các tác giả cho rằng trong khi tình trạng béo phì trung tâm có liên quan đến tăng insulin và đề kháng insulin thì béo ngoại vi lại liên quan đến gia tăng leptin và đề kháng leptin [31].

Nhiều nghiên cứu cũng đã tìm hiểu về những ảnh hưởng của leptin trên nguy cơ tim mạch như Yang R. khi tìm hiểu về các tín hiệu của leptin, béo phì lên nguy cơ tim mạch nhận thấy tăng leptin huyết tương, đề kháng leptin trung ương và thiếu hụt leptin làm rối loạn tín hiệu thụ thể và ảnh hưởng đến sự co bóp cơ tim, nguồn gốc của suy tim [108].

Năm 2013, Zuo H. và cộng sự đã công bố nghiên cứu tại Giang Tô (Trung Quốc) trên 1234 người bao gồm 572 nam và 662 nữ từ 18 tuổi trở lên về mối liên quan giữa nồng độ leptin huyết tương với tình trạng đề kháng insulin. Kết quả cho thấy nồng độ leptin huyết tương ở người có kháng insulin cao gấp đôi người bình thường cả hai giới nam và nữ, không phụ thuộc tình trạng béo. Qua đó, các tác giả

đã đề xuất xem nồng độ leptin huyết tương như là một yếu tố dự báo kháng insulin và các nguy cơ chuyển hóa khác bất kể mức độ béo phì [110].

Mirrakhimov E. M. và cộng sự (2014) khi nghiên cứu về mối liên quan của leptin với rối loạn lipid máu và tăng huyết áp và béo phì trên 322 bệnh nhân Curoguxtan-quốc gia Trung Á-đã chỉ rõ có mối liên quan giữa nồng độ leptin với tình trạng béo bụng, rối loạn lipid máu và kháng insulin [76].

Nghiên cứu tại Yemen của Al-Hamodi Z và cộng sự (2014) về mối liên quan giữa nồng độ các adipokin như leptin, adiponectin và tỷ leptin/adiponectin (LAR) với béo phì và đái tháo đường týp 2 nhận thấy nồng độ leptin và LAR cao hơn ở cả những người béo phì và những người không béo phì đối với nhóm chứng. Ngoài ra, nồng độ leptin và LAR ở những người béo phì cao hơn so với người không béo phì có đái tháo đường týp 2. Nồng độ leptin trong máu tăng lên ở những người béo phì tương ứng với mức độ béo phì và có tương quan dương với khối lượng mỡ cơ thể. Nghiên cứu cũng chỉ ra mối liên quan nghịch giữa leptin và adiponectin làm nổi bật những phát hiện gần đây chỉ ra rằng hai adipokin này tương tác đối lập với nhau trong đái tháo đường týp 2. Sự gia tăng LAR thấy ở cả người béo phì và người không béo phì có đái tháo đường týp 2 so với tăng HOMA-IR cho thấy LAR có thể là một chỉ số hữu ích cho sự đề kháng insulin [29].

Leptin được sản xuất chủ yếu bởi mô mỡ và đóng một vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh sự thèm ăn và trọng lượng cơ thể. Nồng độ leptin huyết tương tăng đáng kể ở những người béo phì. Các nghiên cứu in vitro và in vivo gần đây đã chỉ ra rằng, ngoài các vai trò chính trong quá trình chuyển hóa năng lượng, leptin cũng tham gia vào sinh lý bệnh học của chứng xơ vữa động mạch. Nồng độ leptin huyết tương là một dự báo độc lập về bệnh động mạch vành. Từ những nhận định trên, Morioka T và cộng sự (2014) khi nghiên cứu trên 171 bệnh nhân đái tháo đường týp 2, trong đó có 85 người thừa cân đã đưa ra những nhận định như sau: nồng độ leptin huyết tương ở nhóm thừa cân cũng cao hơn đáng kể so với nhóm chứng (trung bình 5,9 ng/ml so với 2,5 ng /ml, $p < 0.001$), mức leptin có tương quan thuận với FMD (flow mediated dilation-sự giãn mạch qua trung gian dòng chảy), $p = 0,042$. Nghiên cứu này cung cấp bằng chứng lâm sàng cho thấy leptin có liên quan đến suy giảm chức năng nội mạch ở bệnh nhân thừa cân có đái tháo đường týp 2 [78].

Leptin là một adipokin chống béo phì, điều chỉnh trọng lượng cơ thể bằng cách thay đổi mức năng lượng và tăng tỷ lệ trao đổi chất trong khi giảm lượng thức ăn đưa vào. Hầu hết những bệnh nhân thừa cân và béo phì đều có tình trạng đề kháng với leptin và do đó có mức leptin cao hơn những người không béo phì. Adiponectin là một adipokin chống viêm, chuyển hóa glucose và lipid, cải thiện độ nhạy insulin. Nồng độ adiponectin trong huyết tương có tương quan ngược với độ béo phì nội tạng. Mức adiponectin thấp hơn được quan sát thấy ở những bệnh nhân béo phì với hội chứng chuyển hóa. Nghiên cứu của Thanakun S và cộng sự tại Thái Lan (2014) nhận thấy nồng độ adiponectin huyết tương giảm đáng kể ở những bệnh nhân hội chứng chuyển hóa so với những người khỏe mạnh ($p < 0,001$) trong khi nồng độ leptin huyết tương tăng đáng kể ở bệnh nhân hội chứng chuyển hóa so với người khỏe mạnh ($p < 0,001$). Các tác giả đã đề xuất adiponectin nên được xem là yếu tố dự báo hội chứng chuyển hóa tốt hơn leptin vì tương quan chặt chẽ hơn với các thành tố của hội chứng chuyển hóa [98].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Bệnh nhân thừa cân, béo phì vào viện tại Khoa Nội Tổng hợp-Lão khoa - Bệnh viện Trung ương Huế.

2.1.1. Xác định cỡ mẫu

Dựa vào công thức ước lượng một giá trị trung bình μ [10]:

$$n = \frac{Z^2 \delta^2}{c^2}$$

Trong đó:

- n : là cỡ mẫu nhỏ nhất hợp lý
- Z : là trị số tùy thuộc vào mức độ tin cậy mong muốn của ước lượng, mức tin cậy mong muốn là 95% thì $Z = 1,96$
- δ : là ước đoán độ lệch chuẩn của quần thể, nhưng thường là không biết; cho nên phải sử dụng độ lệch chuẩn S của mẫu thăm dò hay từ một nghiên cứu tương tự có trước để tính cỡ mẫu.
- c : là mức chính xác của nghiên cứu.

Nghiên cứu của Ruhl C. E và Everhart J.E (2001), nồng độ leptin huyết tương của các đối tượng tại Hoa Kỳ trên tất cả các chủng tộc là $4,6 \pm 0,12 \mu\text{g/l}$ (nam giới) và $12,7 \pm 0,37 \mu\text{g/l}$ (nữ giới) [87].

Theo đó, chúng tôi chọn độ lệch chuẩn ước lượng trung bình khoảng 0,20; mức chính xác của nghiên cứu là 0,05 chúng tôi ước tính cỡ mẫu sẽ là:

$$n = \frac{(1,96)^2 \cdot (0,2)^2}{(0,05)^2} \approx 61$$

Tiến hành nghiên cứu, chúng tôi chọn được 137 đối tượng thỏa mãn các tiêu chuẩn được chia thành 2 nhóm:

- Nhóm chứng: 67 người không thừa cân, béo phì.

- Nhóm bệnh: gồm 70 bệnh nhân thừa cân, béo phì.

- Địa điểm và thời gian nghiên cứu: nghiên cứu thực hiện tại Khoa Nội Tổng hợp-Lão khoa - Bệnh viện trung ương Huế, thời gian từ tháng 12/2013 - 9/2014.

2.1.2. Tiêu chuẩn chọn mẫu nghiên cứu

2.1.2.1. Nhóm bệnh

- Tuổi: từ 18 trở lên.

- Tự nguyện hợp tác tham gia nghiên cứu.

- Chỉ số BMI ≥ 23 , cụ thể tiêu chuẩn chẩn đoán thừa cân, béo phì dựa trên BMI theo tiêu chuẩn của WHO dành cho người châu Á:

Phân loại	BMI (kg/m²)
Gầy	< 18,5
Bình thường	18,5 - 22,9
- Thừa cân	23 - 24,9
- Béo độ I	25 - 29,9
- Béo độ II	≥ 30

2.1.2.2. Nhóm chứng

- Tuổi: từ 18 trở lên.

- Tự nguyện hợp tác tham gia nghiên cứu.

- Chỉ số BMI từ 18,5 đến 22,9.

2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ

2.1.3.1. Nhóm bệnh

- Nhiễm khuẩn cấp.

- Đột quy.

- Bệnh nhân xơ gan, suy tim, suy thận.

- Mắc các bệnh mãn tính khác như: viêm gan, lao phổi.

- Chưa dùng các thuốc ảnh hưởng nồng độ glucose huyết tương.

- Đối với bệnh nhân đang dùng một số loại thuốc ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm như nhóm glucocorticoid, thuốc điều trị rối loạn lipid máu, thuốc lợi tiểu

nhóm thiazide, thuốc hạ huyết áp nhóm ức chế enzym chuyển và chẹn thụ thể angiotensin II thì phải ngừng thuốc trước đó ít nhất một tuần.

- Bệnh nhân không làm đủ các thông số nghiên cứu.

2.1.3.1. Nhóm chứng

- Mắc bệnh mạn tính như: hen phế quản, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, gút...
- Nhiễm khuẩn cấp, lao.
- Những người không làm đủ các thông số nghiên cứu.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang và có đối chứng.

2.2.1. Nội dung nghiên cứu đối với đối tượng thừa cân, béo phì

2.2.1.1. Khai thác tiền sử, bệnh sử và thói quen sinh hoạt

- Họ và tên.
- Năm sinh (tuổi).
- Nghề nghiệp
- Địa chỉ
- Hỏi các yếu tố nguy cơ của thừa cân, béo phì: lối sống tĩnh tại, ít hoạt động thể lực.
- Nếu những bệnh nhân nào hàng ngày như: đạp xe, đi bộ hoặc chơi các môn thể thao như bơi lội, bóng bàn, cầu lông, quần vợt... ≥ 30 phút/ ngày và ≥ 5 ngày/tuần được coi là tích cực hoạt động thể lực, ngược lại được coi là ít vận động thể lực.
- Hỏi tiền sử bản thân: mắc các bệnh như suy giáp, bệnh lý hoặc chấn thương vùng dưới đồi...
- Hỏi tiền sử gia đình, bố, mẹ, anh, chị, em ruột có người béo phì không.
- Khai thác các bệnh đã có liên quan đến thừa cân, béo phì: đái tháo đường týp 2, tăng huyết áp, gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh túi mật...

2.2.1.2. Thăm khám lâm sàng

- **Đo chiều cao, cân nặng, tính chỉ số khối cơ thể (BMI)**
- Chuẩn bị bệnh nhân
Cân vào buổi sáng, trước bệnh nhân ăn sáng, mặc quần áo mỏng, cởi bỏ giày, dép, mũ.
- Chuẩn bị dụng cụ

Thủ tục cân đo được thực hiện trên bàn cân nhãn hiệu Nhơn Hòa (Việt Nam), có độ chính xác đến 0,1 kg.

- Các bước tiên hành:

+ Đo chiều cao: bệnh nhân được đo 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 [1]. 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 mét (m) và số đo được tính chính xác đến 0,5cm.

+ 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 và số đo được tính chính xác đến 0,5 kg và sai số không quá 100g.

$BMI = \text{cân nặng (kg)}/\text{chiều cao(m}^2\text{)}$ [110].

• ***Đo chu vi vòng bụng, vòng mông***

- Chuẩn bị bệnh nhân

Bệnh nhân nhịn ăn sáng, mặc quần áo mỏng.

- Chuẩn bị dụng cụ

Thước dây nilon có chia đơn vị đến 0,1 cm.

- Các bước tiến hành:

+ Đo chu vi vòng bụng (cm): sử dụng thước vải pha nilông không giãn có đối chiếu với thước kim loại. 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 2 bên và dang rộng một góc 30 độ để giúp người đo dễ dàng hơn hoặc 2 tay ôm vai. Người được đo nên nới rộng quần để không tạo một áp lực nào lên bụng, bệnh nhân vẫn thở bình thường. Đánh dấu bờ dưới của cung sườn 2 bên và bờ trên của mào chậu 2 bên rồi xác định điểm giữa của khoảng cách từ bờ dưới cung sườn đến bờ trên mào chậu cùng bên. Vị trí đo là điểm này. Vòng thước đo qua bụng bệnh nhân, thước dây tạo thành mặt phẳng vuông góc với trục của thân. Lấy kết quả vào thời điểm cuối của thì thở ra nhẹ. Số đo được lấy chính xác đến 0,1 cm. Đơn vị tính: cm.

* Đánh giá kết quả như sau:

- Nam giới: VB < 90cm: bình thường
VB ≥ 90cm: béo bụng
- Nữ giới: VB < 80cm: bình thường
VB ≥ 80cm: béo bụng

+ Đo chu vi vòng hông (VM): đo qua chỗ to nhất của hông, ngang mấu chuyển lớn xương đùi [1]. Số đo được lấy chính xác đến 0,1 cm. Đơn vị tính: cm.

Tỷ lệ VB/VM bình thường: Nam < 0,9

Nữ < 0,85

Đo 2 lần và có thể đo lần thứ 3 nếu kết quả của 2 lần đo trước sai biệt nhau > 5% (+/- 1cm). Lấy trung bình cộng của 2 kết quả gần nhau nhất. Đo vòng bụng chính xác đến 0,5cm. Đơn vị biểu thị: cm

• **Đo huyết áp**

- *Chuẩn bị dụng cụ:*

Sử dụng máy đo huyết áp đồng hồ hiệu ALPKA-2 của Nhật được đối chiếu với máy đo huyết áp thủy ngân.

- *Chuẩn bị bệnh nhân:*

Đo huyết áp cũng được tiến hành vào buổi sáng. Trước khi đo 30 phút bệnh nhân được nghỉ ngơi, thư giãn, nhịn ăn sáng, không uống cà phê, không hút thuốc.

- *Các bước tiến hành:*

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. Tất cả các bệnh nhân đều đo cả hai bên, nếu kết quả bên tay nào cao hơn lấy kết quả bên tay đó. Tầm ngang 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.

Huyết áp tâm thu là áp lực tương ứng với lúc nghe thấy tiếng đập động mạch lần đầu tiên. Khi nghe tiếng đập thay đổi 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. Huyết áp tâm trương 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 huyết áp tâm trương được xác định tương ứng với giai đoạn IV Korotkoff. Đơn vị biểu thị: mmHg.

Phải đo 2 lần trở lên vì áp lực máu con người luôn luôn dao động, nhất là người tăng huyết áp. Vì thế phải đo 2 lần cách nhau 2 phút rồi lấy trung bình cộng mới chính xác. Nếu 2 số đo chênh nhau quá 5 mmHg thì phải đo lại 1 đến 2 lần nữa rồi mới lấy trung bình cộng. Phải đo 2 tay, lấy bên nào áp lực cao hơn, đề phòng bên kia động mạch có chỗ hẹp. Đo tốt nhất vào thời điểm sáng mới ngủ dậy [14], [92].

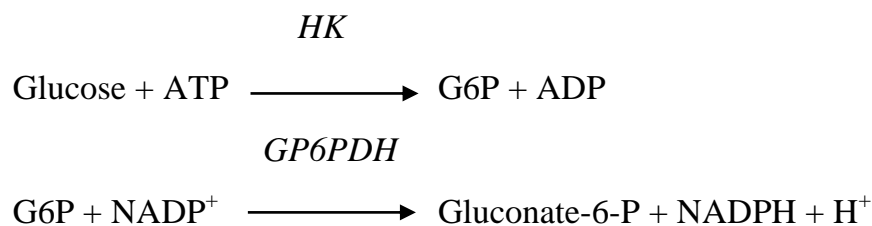
2.2.1.3. Các xét nghiệm cận lâm sàng

• Phương pháp định lượng glucose huyết tương

- *Chuẩn bị bệnh nhân:* thông báo thời gian và qui trình tiến hành xét nghiệm, chế độ ăn bình thường trong 3 ngày trước đó. Nhịn đói 12 giờ qua đêm. Không vận động, hút thuốc.

- *Phương pháp tiến hành:* vào buổi sáng sớm mới ngủ dậy, bụng đói. Lấy 1 ml máu tĩnh mạch, không đông để định lượng glucose máu theo phương pháp GOD - PAP (test quang phổ enzym) trên máy Olympus AU640 tại Khoa Sinh hóa, Bệnh viện Trung ương Huế. Đơn vị biểu thị mmol/l.

- *Nguyên lý kỹ thuật:* glucose bị phosphoryl hóa bởi enzym hexokinase khi có sự hiện diện của adenosin triphosphat (ATP) và ion magie để tạo thành glucose-6-phosphat và adenosin diphosphat (ADP). Glucose-6-phosphat dehydrogenase (G6P-DH) sẽ oxy hóa đặc hiệu glucose-6-phosphat thành gluconat-6-phosphat kèm theo phản ứng khử NAD^+ thành NADH. Sự hấp thụ ở bước sóng 340 nm tỷ lệ thuận với nồng độ glucose có trong mẫu nghiệm.



Đo tốc độ tăng mật độ quang của NADPH ở bước sóng 340 nm [2].

Chúng tôi dùng chỉ số G_o để phản ánh nồng độ glucose máu lúc đói

• ***Phương pháp định lượng insulin huyết tương***

Insulin là hormon do tế bào beta của tiểu đảo tụy Langerhans tiết ra, có chức năng điều hòa chuyển hóa carbohydrat. Ngoài ra, insulin còn tác dụng đến chuyển hóa mỡ, cơ và gan hình thành năng lượng dưới dạng ATP cung cấp cho các hoạt động của cơ thể. Nguyên tắc định lượng insulin máu được Yalow và Beson đề ra năm 1955 và được áp dụng cho đến nay. Việc định lượng insulin dựa trên sự tranh chấp giữa insulin được đánh dấu I^{125} và insulin chuẩn (ống mẫu) hay insulin của bệnh nhân (trong ống huyết tương của bệnh nhân). Với một số lượng giới hạn các vị trí kháng thể kháng insulin. Kháng thể kháng insulin và insulin mẫu (hay insulin chuẩn) được cho kết hợp với nhau trước khi ủ với insulin đánh dấu I^{125} . Sau thời kỳ ủ, lượng insulin đánh dấu thừa ra được rửa đi. Lượng insulin được đánh dấu gắn kết với kháng thể tỷ lệ nghịch với lượng insulin không đánh dấu hiện diện trong máu của bệnh nhân [2]. Định lượng insulin máu bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang (ECLIA) dựa trên nguyên lý sandwich bằng máy Cobas 6000 tại Khoa Sinh hóa, Bệnh viện Trung ương Huế, đơn vị biểu thị: $\mu\text{IU/ml}$.

- *Phương pháp tiến hành:*

- + Tất cả đối tượng được lấy máu chỉ trên vùng cẳng tay.
- + Lượng máu lấy 2,5ml, không cần chống đông.
- + Quay ly tâm 3000 vòng/ phút để tách huyết thanh.
- + Thời điểm lấy máu để định lượng insulin cùng lúc với glucose.
- + Mẫu nghiệm máu được tiến hành phân tích trên máy Cobas 6000, trong cùng ngày.

- *Nguyên lý kỹ thuật:* định lượng insulin dựa trên nguyên lý miễn dịch theo kiểu “sandwich”, phương pháp điện hóa phát quang (ECLIA). Tổng thời gian của phản ứng là 18 phút. Lần ủ đầu tiên: gồm mẫu bệnh phẩm (huyết thanh, huyết tương), một kháng thể đơn dòng đặc hiệu với insulin đã được gắn với biotin và một kháng thể đơn dòng hiệu với insulin được gắn với phức hợp ruthenium để tạo thành phức hợp kiểu sandwich. Lần ủ thứ hai: sau khi cho thêm các vi hạt được bao phủ bởi streptavidin, hợp sẽ bám vào phase rắn qua phản ứng của biotin và streptavidin. Phức hợp phản

ứng được đưa vào buồng đo. Tại đây các vi hạt (microparti) được giữ lại bằng từ tính trên bề mặt điện cực. Những chất thừa được rửa đi. Dòng dòng điện một chiều 2 volt tác động vào nhằm kích thích quang và cường độ tín hiệu ánh sáng phát ra có thể đo được bằng bộ phận nhận quang. Kết quả được tính toán dựa vào đường cong chuẩn thu được bằng cách hai điểm và đường cong gốc được cung cấp từ nhà sản xuất. Nồng độ insulin tỷ lệ thuận với cường độ ánh sáng thu được [2].

Dùng chỉ số I_0 để phản ánh nồng độ insulin huyết tương lúc đói.

• Phương pháp định lượng các thành phần lipid huyết tương (bilan lipid huyết tương)

- *Chuẩn bị bệnh nhân*: như định lượng glucose và insulin huyết tương.

- *Phương pháp tiến hành*: lấy máu tĩnh mạch đúng quy cách để định lượng thành phần lipid máu cùng với thời điểm lấy máu tĩnh mạch để định lượng glucose và insulin. Các xét nghiệm được thực hiện trên máy Olympus AU640 tại Khoa Sinh hóa, Bệnh viện Trung ương Huế. Đơn vị biểu thị: mmol/l.

+ Đối tượng được lấy 2ml máu tĩnh mạch, để đông tự nhiên.

+ Thất garo không quá 1 phút.

+ Bảo quản mẫu nghiệm ở nhiệt độ 0- 4°C, không lưu giữ quá 2 ngày.

+ Ly tâm tại chỗ, tách huyết thanh để định lượng.

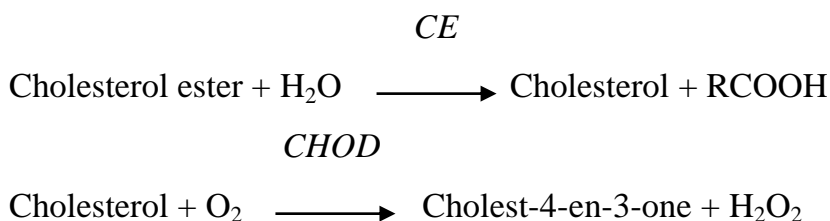
+ Định lượng các thông số: cholesterol, triglycerid, HDL-C, LDL-C.

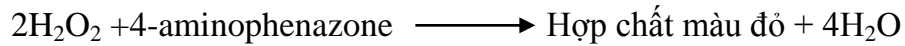
- *Nguyên lý kỹ thuật*:

+ Nguyên lý định lượng cholesterol toàn phần:

Cholesterol toàn phần được tổng hợp ở nhiều mô khác nhau nhưng chủ yếu là gan và tế bào thành ruột. Nó được sử dụng để phát hiện nguy cơ vữa xơ động mạch để chẩn đoán và theo dõi điều trị các bệnh có liên quan đến nồng độ cholesterol cũng như các rối loạn chuyển hóa lipid hay lipoprotein [2].

Cholesterol toàn phần trong máu được định lượng theo phương pháp enzym so màu:



POD

CE: Cholesterol esterase

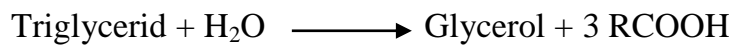
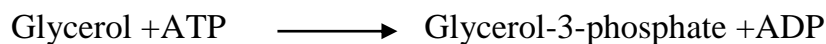
CHOD: Cholesterol oxydase

POP: Peroxydase

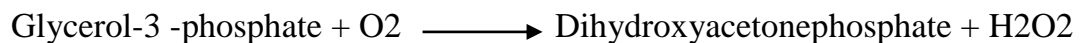
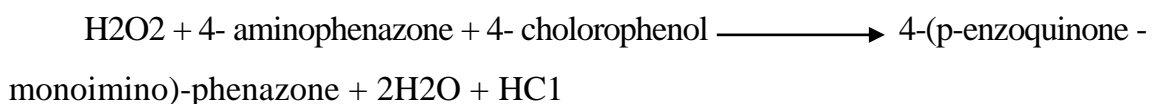
Chất quinoneimin có màu đỏ được đo bằng máy đo quang phổ ở bước sóng 540/600nm. Đơn vị biểu thị: mmol/l

+ Nguyên lý định lượng triglycerid máu:

Định lượng triglycerid trong máu của người bệnh theo phương pháp enzym so màu theo phương trình phản ứng sau:

LPL*GK*

Mg^{2+}

GPO*Peroxydase*

LPL: Lipoprotein lipase

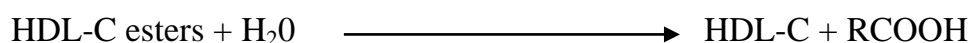
GK: Glycerol kirriase

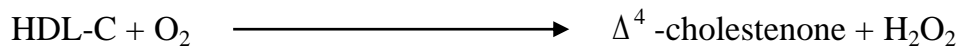
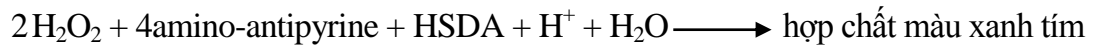
GPO: Glycerol phosphate oxydase

Chất 4 - (p-enzoquinone - monoimino) - phenazone có màu đỏ và được đo bằng máy quang phổ ở bước sóng 500 nm. Đơn vị biểu thị: mmol/l [2].

+ Nguyên lý định lượng HDL cholesterol:

HDL-C được định lượng theo phương pháp enzym so màu.

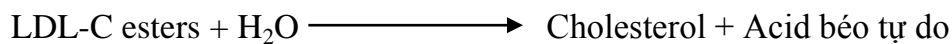
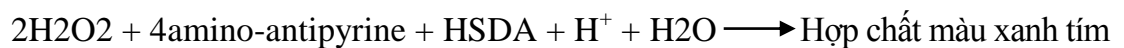
PEG-Cholesterol esterase

PEG- Cholesterol oxydase*Peroxydase**PEG: polyethylene glycol**HSDA: Sodium N-(2-hydroxy-3-sulfopropyl)-3,5-dimethoxyanilin*

Phức hợp màu xanh tím được đo bằng máy quang phổ ở bước sóng 600/700nm. Đơn vị biểu thị: mmol/l [2].

+ Nguyên lý định lượng LDL-cholesterol:

LDL-C được định lượng theo phương pháp enzym so màu.

Detergent*Cholesterol esterase**Cholesterol oxidase**Peroxydase*

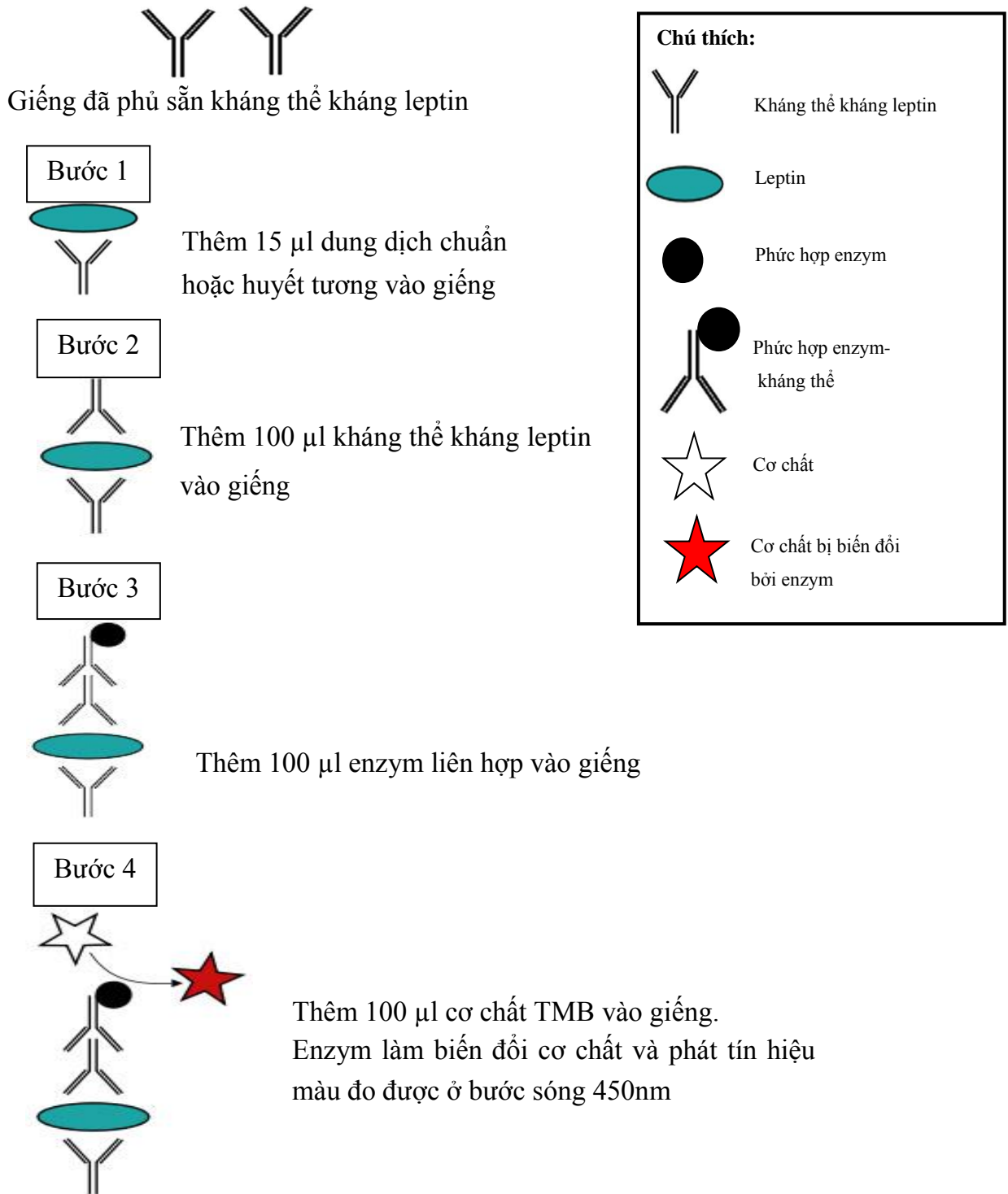
Phức hợp màu xanh được đo bằng máy quang phổ ở bước sóng 540/660nm.

Đơn vị biểu thị: mmol/l [2].

• **Phương pháp định lượng nồng độ leptin huyết tương**

- Nguyên lý phản ứng:

Dựa vào tính đặc hiệu của kháng nguyên - kháng thể theo phương pháp sandwich: các giếng được phủ với kháng thể đơn dòng đặc biệt cho leptin.



Sơ đồ 2.1. Minh họa nguyên lý ELISA định lượng nồng độ leptin.

Mẫu huyết tương của người bệnh có chứa leptin sẽ được ủ trong các giếng cùng với antiserum (kháng thể liên hợp biotin đơn dòng). Một phức hợp sandwich

hình thành. Sau khi ủ và rửa đi những phần không kết hợp, enzym liên hợp được thêm vào, tiếp là cơ chất và cuối cùng là thêm dung dịch ngừng phản ứng. Độ đậm màu tỉ lệ thuận với nồng độ leptin trong mẫu, được đo ở bước sóng 450nm [47].

- *Phương pháp tiến hành:*

Lấy 1ml máu tĩnh mạch buổi sáng khi đói.

Ống nghiệm được chống đông bằng heparin để định lượng leptin máu theo phương pháp ELISA sandwich. Dựa trên phản ứng đặc hiệu giữa kháng thể được gắn ở đáy giếng ELISA với kháng nguyên leptin có trong huyết tương bệnh nhân kết hợp với sự chuyển màu cơ chất đặc hiệu.

Sử dụng bộ kit Leptin Sandwich, DRG, Đức.

Xét nghiệm được tiến hành trên máy máy tự động EVOLIS Twin Plus, Mỹ.

Nơi thực hiện: Khoa Sinh hóa – Bệnh viện Trung ương Huế. Đơn vị biểu thị: ng/ml. Đơn vị biểu thị: $\mu\text{g/ml}$.

- *Quy trình kỹ thuật:*

+ Ly tâm tách lấy phần huyết tương sau đó bảo quản lạnh ngay ở nhiệt độ -20°C cho đến khi tiến hành xét nghiệm.

+ Pha loãng mẫu huyết tương với dung dịch pha loãng theo tỉ lệ 1:1000. Không sử dụng máy đục, máu vỡ hồng cầu.

+ Chuẩn bị thuốc khử: đưa thuốc thử về nhiệt độ phòng trước khi sử dụng.

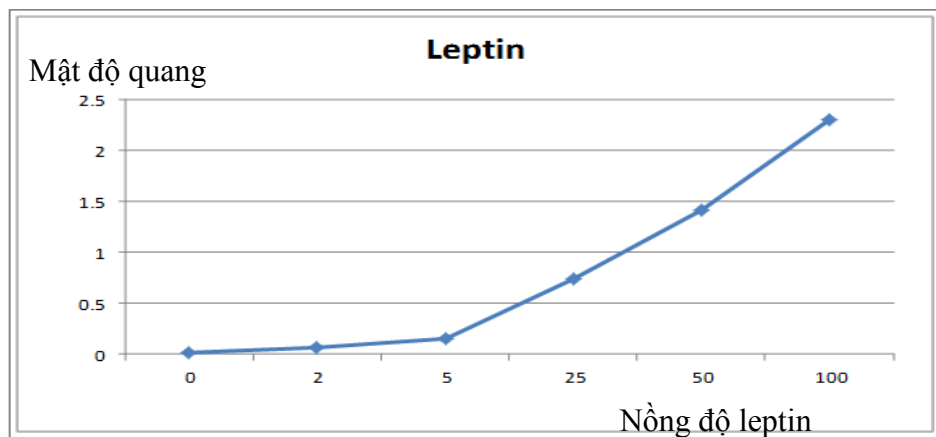
+ Dung dịch rửa: hòa 30ml dung dịch rửa với 1170 ml nước cất để được dung dịch 1200 ml, sau khi pha, ổn định 2 tuần ở nhiệt độ phòng.

+ Dung dịch chuẩn: nồng độ chuẩn từ S0 - S5 lần lượt là: 0 ng/ml; 2 ng/ml; 5 ng/ml; 25 ng/ml; 50 ng/ml; 100ng/ml. Cho 0,5ml nước cất vào lọ chuẩn (dạng đông khô), để tối thiểu 10 phút, lắc đều trước khi sử dụng, ổn định ít nhất 6 tuần khi bảo quản ở $2 - 8^{\circ}\text{C}$, lâu hơn ở -20°C .

+ Dung dịch control: cho 0,5 ml nước cất vào lọ control (dạng đông khô), để tối thiểu 10 phút, lắc trước khi sử dụng, ổn định ít nhất 6 tuần khi bảo quản ở $2 - 8^{\circ}\text{C}$, lâu hơn ở -20°C [2].

- Tiến hành theo quy trình cài đặt trên máy tự động Evolis Twin Plus. Tổng thời gian hoàn thành xét nghiệm này khoảng 210 phút. Vẽ đường cong chuẩn trước, kiểm tra đạt thì tiến hành đo mẫu. Các bước tiến hành như sau:

- + Hút 15 μ l mẫu bệnh phẩm vào các giếng.
- + Hút 100 μ l dung dịch đệm tiếp vào các giếng, trộn đều trong 10 giây.
- + Ủ 120 phút trong nhiệt độ phòng.
- + Rửa các giếng 3 lần, 300 μ l dung dịch rửa cho mỗi giếng trong một lần rửa.
- + Hút 100 μ l antiserum vào mỗi giếng.
- + Ủ 30 phút ở nhiệt độ phòng.
- + Rửa các giếng 3 lần, 300 μ l dung dịch rửa mỗi giếng trong một lần rửa.
- + Hút 100 μ l enzym liên hợp vào mỗi giếng.
- + Ủ 30 phút ở nhiệt độ phòng
- + Rửa các giếng 3 lần, 300 μ l dung dịch rửa cho mỗi giếng một lần rửa.
- + Hút 100 μ l cơ chất vào mỗi giếng.
- + Ủ 15 phút ở nhiệt độ phòng.
- + Hút 50 μ l dung dịch ngừng phản ứng vào mỗi giếng.
- + Tiến hành đo trong vòng 10 phút ở bước sóng 450 ± 10 nm.
- + Tính toán kết quả dựa vào đường cong chuẩn đo được của các giếng chuẩn với nồng độ đã biết: 100 ng/ml, 50 ng/ml, 25 ng/ml, 5 ng/ml, 2 ng/ml, 0 ng/ml [2].



Hình 2.1. Đường cong chuẩn dựa vào nồng độ các giếng chuẩn đã pha loãng

• **Phương pháp định lượng nồng độ adiponectin huyết tương**

- Nguyên lý phản ứng:

Dựa vào tính đặc hiệu của kháng nguyên - kháng thể theo phương pháp sandwich: các giếng được phủ kháng thể đặc hiệu cho adiponectin người.

Dung dịch chuẩn và biotin-kháng thể được thêm vào, adiponectin trong dung dịch mẫu kết hợp với kháng thể phủ trên giếng và biotin - kháng thể mới được thêm vào.

Tiếp theo, sau khi các giếng được rửa lần hai, cơ chất TMB (tetramethylbenzidin) được thêm vào giếng. Sau đó, cho dung dịch ngừng phản ứng vào sẽ chuyển dung dịch phản ứng từ màu xanh sang màu vàng, đậm độ màu tỉ lệ thuận với nồng độ adiponectin trong mẫu.

Đo ở bước sóng 450nm [12].

- *Phương pháp tiến hành:*

Lấy 1ml máu tĩnh mạch buổi sáng khi chưa ăn sáng, chống đông bằng heparin. Dựa trên phản ứng đặc hiệu giữa kháng thể được gắn ở đáy giếng ELISA với kháng nguyên adiponectin có trong huyết tương bệnh nhân kết hợp với sự chuyển màu cơ chất đặc hiệu trong phản ứng ELISA.

Sử dụng bộ kit ELISA kit for Adiponectin, của Cloud-Clone Corp, Mỹ.

Xét nghiệm được tiến hành trên máy PW40 của Bio-Rad Laboratories, Mỹ.

Nơi thực hiện: Trung tâm nghiên cứu Gen-Protein – Trường Đại học Y Hà Nội. Đơn vị biểu thị: $\mu\text{g/ml}$.

- *Quy trình kỹ thuật theo hướng dẫn của nhà sản xuất, tiến hành như sau:*

- + Ly tâm tách huyết tương sau đó bảo quản lạnh ngay ở -20°C .
- + Pha loãng mẫu huyết tương với dung dịch pha loãng theo tỉ lệ 1:1000.
- + Hút 50 μL mẫu huyết tương pha loãng người bệnh vào các giếng.
- + Ủ 120 phút ở nhiệt độ phòng.
- + Rửa các giếng 5 lần với 300 dung dịch rửa mỗi giếng trong một lần rửa.
- + Hút 50 μL Biotin- kháng thể vào mỗi giếng.
- + Ủ 60 phút ở nhiệt độ phòng.
- + Rửa các giếng 5 lần, 300 dung dịch rửa cho mỗi giếng trong một lần rửa.
- + Hút 50 μL HRP-Avidin (Horseradish Peroxidase-Avidin) vào mỗi giếng.
- + Ủ 30 phút ở nhiệt độ phòng.
- + Rửa các giếng 5 lần, 300 μL dung dịch rửa mỗi giếng trong một lần rửa.
- + Hút 50 μL cơ chất TMB (tetramethylbenzidin) vào mỗi giếng.
- + Ủ 20 phút ở nhiệt độ phòng

- + Hút 25 μ L dung dịch ngừng phản ứng vào mỗi giếng.
- + Tiến hành đo với bước sóng 450 nm ngay lập tức.
- *Quy trình bảo quản mẫu bệnh phẩm:*

Do xét nghiệm adiponectin được thực hiện tại phòng xét nghiệm của trung tâm nghiên cứu Gen-Protein (Đại học Y Hà Nội), chúng tôi ly tâm tách huyết tương và bảo quản lạnh ở -20°C cho đến khi đủ số lượng mẫu rồi tiến hành vận chuyển đến phòng xét nghiệm.

Nếu muốn bảo quản bệnh phẩm trong thời gian dài, bệnh phẩm cần được bảo quản đông băng ở nhiệt độ -20°C trở xuống. Khi cần sử dụng, mẫu cần được tan đông một cách từ từ ở 4-8°C qua một đêm hoặc trong một bể điều nhiệt có lắc. Tuy nhiên, việc đông băng và tan đông không lặp đi, lặp lại. Mẫu bệnh phẩm được vận chuyển bằng đường hàng không trong bình chứa đá khô. Tổng thời gian vận chuyển từ Huế đến phòng xét nghiệm tại Hà Nội là gần 4 giờ, quá trình tan đông mẫu huyết tương diễn ra từ từ và không ảnh hưởng đến chất lượng mẫu.

2.2.2. Nội dung nghiên cứu đối với nhóm chứng

2.2.2.1. Khai thác tiền sử, bệnh sử và thói quen sinh hoạt

- Họ và tên.
- Năm sinh (tuổi).
- Nghề nghiệp
- Địa chỉ
- Hỏi các yếu tố nguy cơ của thừa cân, béo phì: lối sống tĩnh tại, ít hoạt động thể lực.
- Hỏi tiền sử bản thân: mắc các bệnh như suy giáp, bệnh lý hoặc chấn thương vùng dưới đồi...
- Hỏi tiền sử gia đình, bố, mẹ, anh, chị, em ruột có người béo phì không.
- Khai thác các bệnh đã có liên quan đến thừa cân, béo phì: đái tháo đường tít 2, tăng huyết áp, gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh túi mật...

2.2.2.2. Thăm khám lâm sàng

- Đo chiều cao, cân nặng, tính chỉ số khối cơ thể (BMI)
- Đo chu vi vòng bụng, vòng hông
- Đo huyết áp

2.2.2.3. Các xét nghiệm cận lâm sàng

- Định lượng glucose huyết tương
- Định lượng insulin huyết tương
- Định lượng bilan lipid huyết tương
- Định lượng leptin huyết tương
- Định lượng adiponectin huyết tương

2.2.3. Các tiêu chuẩn chẩn đoán

2.2.3.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán béo phì

Bảng 2.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán béo phì của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2000 dành cho người trưởng thành châu Á [97].

Phân loại	BMI
Bình thường	18,5 - 22,9
Béo	≥ 23
+ Thừa cân	23 - 24,9
+ Béo độ 1	25 - 29,9
+ Béo độ 2	≥ 30

Tiêu chuẩn đánh giá béo phì của WHO (2000) đối với tỉ VB/VM [8], [110]:

- Ở nữ được gọi là béo phì khi tỉ VB/VM $> 0,85$
- Ở nam được gọi là béo phì khi tỉ VB/VM $> 0,90$.

2.2.3.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán tăng huyết áp

Bảng 2.2. Phân độ tăng huyết áp

Phân loại	HATT (mmHg)	HATTr (mmHg)
HA tối ưu	< 120	< 80
HA bình thường	< 130	< 85
HA bình thường cao	130 - 139	85 - 89
THA độ 1 (nhẹ)	140 - 159	90 - 99
THA độ 2 (trung bình)	160 - 179	100 - 109
THA độ 3 (nặng)	≥ 180	≥ 90

Việc phân loại bao gồm tối ưu, bình thường, bình thường cao, ba giai đoạn tăng huyết áp: nhẹ vừa, nặng.

Việc chọn giai đoạn THA sẽ được chọn theo con số HA cao nhất. Tăng huyết áp tâm thu đơn độc khi HA tâm thu ≥ 140 mmHg và HA tâm trương < 90 mmHg. THA tâm thu đơn độc được phân làm 3 độ 1,2, và 3 theo trị số HA tâm thu.

Phân loại này dựa trên đo huyết áp tại phòng khám. Nếu huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương không cùng một phân loại thì chọn mức huyết áp cao hơn để xếp loại.

Khái niệm tiền THA (prehypertension) không được áp dụng dù có ý nghĩa về dịch tễ học nhưng bất lợi về mặt tâm lý bệnh nhân do làm họ quá lo âu không cần thiết [14].

2.2.3.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn lipid máu

Theo khuyến cáo Hội Tim mạch Việt Nam về rối loạn lipid máu 2008 [20].

Bảng 2.3. Khuyến cáo của Hội Tim mạch Việt Nam về rối loạn lipid máu 2008

Xét nghiệm	mg%	mmol/l	Xếp loại
Cholesterol toàn phần	< 200	5,20	Bình thường
	200 - 239	5,2 - 6,21	Cao giới hạn
	≥ 240	$\geq 6,24$	Cao
Triglyceride	< 150	$< 1,73$	Bình thường
	150 - 199	1,73 - 2,29	Cao giới hạn
	200 - 499	2,3 - 5,74	Cao
	≥ 500	$\geq 5,75$	Rất cao
HDL - Cholesterol	< 40	$< 1,03$	Thấp
	≥ 60	$\geq 1,54$	Cao
LDL - Cholesterol	< 100	$< 2,57$	Tối ưu
	100 - 129	2,57 - 3,32	Gần tối ưu
	130 - 159	3,34 - 4,09	Cao giới hạn
	160 - 189	4,11 - 4,86	Cao
	≥ 190	$\geq 4,88$	Rất cao

2.2.4. Các chỉ số đánh giá đề kháng insulin

2.2.4.1. Chỉ số HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*)

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Insulin}(\mu\text{IU/ml}) \times \text{Glucose}(\text{mmol/l})}{22,5}$$

Theo Tổ chức y tế thế giới, khi HOMA-IR \geq giá trị tứ phân vị cao nhất ở nhóm chúng thì gọi là có kháng insulin. Tứ phân vị là giá trị được chọn tại vị trí ba phần tư trong dãy các giá trị mà chúng đã được sắp xếp theo thứ tự từ nhỏ đến lớn [4], [21].

Bảng 2.4. Tứ phân vị của chỉ số HOMA-IR ở nhóm chúng (người không thừa cân, béo phì)

Chỉ số kháng Insulin	Nhóm chúng	
	Điểm cắt giới hạn	Giá trị
HOMA-IR	Tứ phân vị cao nhất	1,604

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã xác định được giá trị tứ phân vị cao nhất của chỉ số HOMA ở nhóm chúng là 1,604 và chúng tôi xem như là giá trị điểm cắt HOMA của nhóm chúng.

2.2.4.2. Chỉ số QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*)

$$\text{QUICKI} = \frac{1}{\log[\text{Insulin}(\mu\text{IU} / \text{ml}) + \text{Glucose} (\text{mmol/l})]}$$

QUICKI là chỉ số kháng insulin, khi giá trị QUICKI $<$ giá trị tứ phân vị thấp nhất ở nhóm chúng thì gọi là có kháng insulin [4], [21].

Bảng 2.5. Tứ phân vị của chỉ số QUICKI ở nhóm chúng (người không thừa cân, béo phì)

Chỉ số kháng Insulin	Nhóm chúng	
	Điểm cắt giới hạn	Giá trị
QUICKI	Tứ phân vị thấp nhất	0,912

Chúng tôi đã xác định được giá trị tứ phân vị thấp nhất của chỉ số QUICKI ở nhóm chúng là 0,912 và chúng tôi xem như là giá trị điểm cắt QUICKI của nhóm chúng.

2.2.5. Chỉ số mỡ nội tạng và chỉ số mỡ cơ thể

Chỉ số mỡ nội tạng (VAI) và chỉ số mỡ cơ thể (BAI) được tính như sau [32], [39], [66], [94]:

$$VAI = \left[\frac{VB}{39,68 + (1,88 \times BMI)} \right] \times \left[\frac{TRI}{1,03} \right] \times \left[\frac{1,31}{HDL} \right] \text{ cho nam}$$

$$VAI = \left[\frac{VB}{36,58 + (1,89 \times BMI)} \right] \times \left[\frac{TRI}{0,81} \right] \times \left[\frac{1,52}{HDL} \right] \text{ cho nữ}$$

$$BAI = \frac{VM}{CC(m)^{1,5}} - 18$$

2.2.6. Phương pháp xử lý số liệu

- Xử lý số liệu theo chương trình SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Sciences).

- Các biến số định tính được mô tả bằng tần suất và tỷ lệ chung cho mẫu nghiên cứu, cho nhóm chứng và nhóm bệnh. Các biến số định lượng được mô tả bằng trung bình và độ lệch chuẩn nếu phân phối chuẩn (trung bình \pm độ lệch chuẩn) hoặc bằng trung vị, 25% và 75% tứ phân vị (trong trường hợp phân phối không bình thường). Các thống kê mô tả biến số định lượng được thực hiện cho toàn bộ mẫu nghiên cứu, cho nhóm chứng và nhóm bệnh. Đánh giá sự khác biệt bằng thống kê kiểm định Test Student (t-test). Giá trị p hai phía là 0,05 được xem là có ý nghĩa.

- Nếu muốn so sánh hai trị trung bình của hai nhóm tổng thể riêng biệt ta thực hiện phép kiểm định giả thuyết về sự bằng nhau của 2 trung bình tổng thể dựa trên hai mẫu độc lập rút từ hai tổng thể này. SPSS sử dụng lệnh Independent- Sample T- Test.

- Nếu muốn mở rộng so sánh cho trị trung bình của nhiều nhóm tổng thể độc lập, ta thực hiện phép kiểm định giả thuyết về sự bằng nhau của trung bình nhiều tổng thể. Phương pháp kiểm định này có tên gọi phổ biến là phân tích phương sai (ANOVA). SPSS sử dụng lệnh One- way ANOVA.

- Tỷ lệ được trình bày dưới dạng phần trăm (%) và kiểm định thống kê bằng test Chi bình phương.

- Phương trình hồi quy: $y = ax + b$

Trong đó:
$$a = \frac{\sum_{i=1}^n x_i y_i - \frac{\sum_{i=1}^n x_i \sum_{i=1}^n y_i}{n}}{\sum_{i=1}^n x_i^2 - \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^n x_i \right)^2}$$

$$b = \bar{y} - a\bar{x}$$

$$\text{Hệ số tương quan } r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}}$$

- Để khảo sát sự tương quan giữa các thông số, chúng tôi tính hệ số tương quan r với khoảng tin cậy 95%.

Mức độ tương quan được tính như sau:

+ $|r| \geq 0,7$: Tương quan rất chặt chẽ

+ $0,5 \leq |r| < 0,7$: Tương quan khá chặt chẽ

+ $0,3 \leq |r| < 0,5$: Tương quan vừa

+ $|r| < 0,3$: Tương quan rất ít

+ $r > 0$: Tương quan thuận

+ $r < 0$: Tương quan nghịch

- Đánh giá nguy cơ bằng tỷ số chênh OR (Odds Ratio), kiểm định bằng test Z.

- Đánh giá năng lực chẩn đoán hay độ chính xác của một xét nghiệm dựa vào đường cong ROC (Receiver Operating Characteristic curve). Trong đường cong ROC trục tung biểu thị tỷ lệ dương thật (độ nhạy) và trục hoành biểu thị tỷ 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.

2.2.7. Không chế sai số

- Mẫu được chọn ngẫu nhiên, 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.
- Bộ công cụ được thiết kế và tiến hành thử trước.
- 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 các labo hiện đại được trang bị đầy đủ thiết bị, máy móc: khoa Sinh hóa (Bệnh viện Trung ương Huế) và Trung tâm nghiên cứu Gen-Protein (Trường Đại học Y Hà Nội).

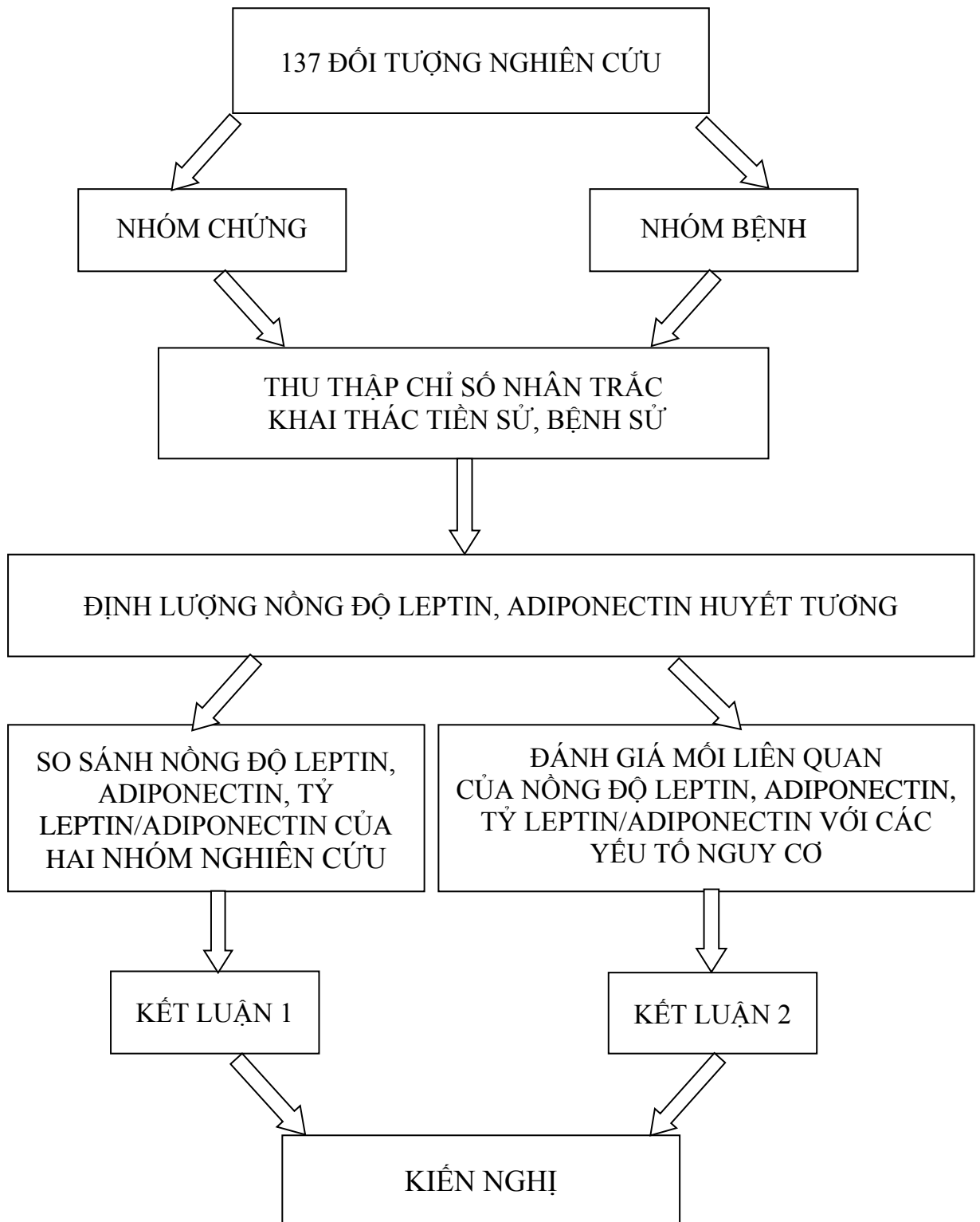
2.2.8. Đạo đức trong y học

Trong quy định của nghiên cứu lâm sàng, nghiên cứu y học và các nghiên cứu xã hội học khác có đối tượng là con người phải tuân theo các nguyên tắc khoa học và phải dựa trên nghiên cứu trong phòng thí nghiệm và trên động vật trước đó một cách đầy đủ đồng thời dựa trên các kiến thức thấu đáo từ các tài liệu khoa học.

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu khi được sự đồng ý của trường Đại học Y Dược Huế, Đại học Huế và Bệnh viện Trung ương Huế.

Thiết kế nghiên cứu được xây dựng và ghi rõ trong đề cương nghiên cứu và đã được hội đồng khoa học thông qua.

Quyền của đối tượng nghiên cứu được đảm bảo toàn vẹn và luôn được đặt lên hàng đầu. Chúng tôi tuân thủ các nội dung cơ bản về chuẩn mực đạo đức trong nghiên cứu y sinh học, đảm bảo sự bí mật riêng tư của đối tượng và hạn chế tác động của nghiên cứu lên sự toàn vẹn về thể chất, tâm thần, nhân phẩm của đối tượng nghiên cứu. Các đối tượng tham gia nghiên cứu được giải thích rõ ràng về mục đích và nội dung triển khai nghiên cứu, chỉ đưa vào nghiên cứu những đối tượng tự nguyện tham gia, nếu không đồng ý chúng tôi sẽ loại khỏi nghiên cứu.



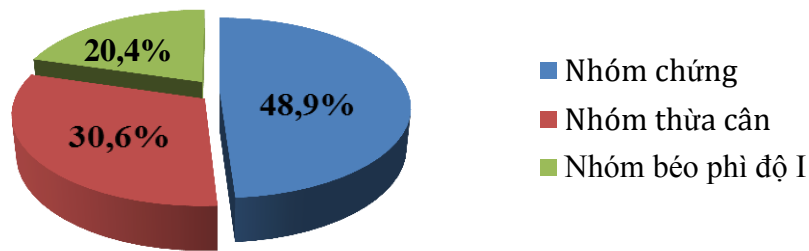
Sơ đồ 2.2. Thiết kế nghiên cứu

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

3.1.1. Phân bố mẫu nghiên cứu



Biểu đồ 3.1. Phân bố mẫu nghiên cứu

Nhận xét:

Mẫu nghiên cứu gồm 137 người thỏa mãn các tiêu chuẩn chia thành 2 nhóm:

- Nhóm chứng có 67 người bình thường chiếm 48,9%.
- Nhóm bệnh gồm:
 - + 42 người thừa cân chiếm tỷ lệ 30,60%
 - + 28 người béo phì chiếm 20,40%.

3.1.2. Phân bố theo giới tính, tuổi, BMI, nhân trắc của mẫu nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm giới tính, tuổi

Đặc điểm		Nhóm bệnh n = 70	Nhóm chứng n = 67
Giới tính	Nam (n, %)	33 (47,10)	31 (46,30)
	Nữ (n, %)	37 (52,90)	36 (53,70)
p		> 0,05	
Nhóm tuổi (năm)	Dưới 50 (n, %)	15 (21,40)	27 (40,30)
	50 - 60 (n, %)	19 (27,10)	12 (17,90)
	Trên 60 (n, %)	36 (51,40)	28 (41,80)
p		> 0,05	

Nhận xét: phân bố về giới tính, nhóm tuổi của nhóm bệnh và nhóm chứng không có khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.2. Phân bố BMI theo giới tính và nhóm tuổi trên nhóm bệnh.

Đặc điểm		Thừa cân n = 42	Béo phì n = 28
Giới tính	Nam (n, %)	19 (57,60)	14 (42,40)
	Nữ (n, %)	23 (62,20)	14 (37,80)
p		> 0,05	
Nhóm tuổi (năm)	Dưới 50 (n, %)	8 (53,30)	7 (46,70)
	50 - 60 (n, %)	16 (84,20)	3 (15,80)
	Trên 60 (n, %)	18 (50,00)	18 (50,00)
p		< 0,05	

Nhận xét:

- Tỷ lệ người thừa cân, béo phì trên bệnh nhân nam, nữ khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Tỷ lệ người thừa cân, béo phì trên các nhóm tuổi của bệnh nhân khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.3. Chỉ số nhân trắc của các nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm bệnh			Nhóm chứng n = 67 ⁽⁴⁾
	Thừa cân n = 42 ⁽¹⁾	Béo phì n = 28 ⁽²⁾	Chung n=70 ⁽³⁾	
Tuổi (năm)	60,80 ± 13,20	63,80 ± 18,20	62,00 ± 12,36	54,10 ± 21,00
p	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-4, 2-4, 3-4} < 0,05$			
VB (cm)	88,50 ± 5,60	92,30 ± 4,50	90,03 ± 5,46	72,30 ± 7,00
p	$p_{1-2} < 0,01$; $p_{1-4, 2-4, 3-4} < 0,001$			
VM (cm)	88,20 ± 4,40	90,80 ± 3,90	89,24 ± 4,36	82,10 ± 7,20
p	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-4, 2-4, 3-4} < 0,001$			
Tỷ VB/VM	1,00 ± 0,04	1,02 ± 0,03	1,01 ± 0,04	0,88 ± 0,05
p	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-4, 2-4, 3-4} < 0,001$			
Chiều cao (m)	1,58 ± 0,06	1,58 ± 0,08	1,58 ± 0,07	1,58 ± 0,04
p	$p_{1-4, 2-4, 3-4} > 0,05$			
Cân nặng (kg)	59,40 ± 5,00	65,10 ± 6,80	61,67 ± 6,37	53,20 ± 3,50
p	$p_{1-4, 2-4, 3-4} < 0,001$			

Nhận xét: các đặc điểm tuổi, VB, VM, tỷ VB/VM, cân nặng của nhóm bệnh đều cao hơn nhóm chứng, khác biệt có ý nghĩa thống kê (p từ $< 0,05$ đến $0,001$).

Bảng 3.4. Chỉ số nhân trắc của các nhóm nghiên cứu theo giới tính

Đặc điểm	Nam		Nữ	
	Nhóm bệnh n = 33	Nhóm chứng n = 31	Nhóm bệnh n = 37	Nhóm chứng n = 36
Tuổi	62,40 ± 18,40	63,70 ± 18,00	61,6 ± 12,30	45,8 ± 20,00
p	> 0,05		< 0,001	
VB (cm)	93,30 ± 3,20	75,20 ± 7,90	87,10 ± 5,40	69,80 ± 5,00
p	< 0,001		< 0,001	
VM (cm)	91,40 ± 3,00	80,40 ± 8,40	87,30 ± 4,50	83,60 ± 5,70
p	< 0,001		< 0,01	
Tỷ VB/VM	1,02 ± 0,03	0,94 ± 0,01	1,00 ± 0,04	0,83 ± 0,01
p	< 0,001		< 0,001	
Chiều cao (m)	1,63 ± 0,06	1,60 ± 0,04	1,53 ± 0,04	1,56 ± 0,03
p	> 0,05		> 0,05	
Cân nặng (kg)	65,70 ± 5,80	54,90 ± 3,20	58,10 ± 4,50	51,80 ± 3,20
p	< 0,001		< 0,001	

Nhận xét:

- Ở nam giới nhóm bệnh, VB, VM, tỷ VB/VM, cân nặng là cao hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

- Ở nhóm bệnh nữ, VB, VM, tỷ VB/VM, cân nặng đều cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê (p từ $< 0,01$ đến $< 0,001$).

3.1.3. Các thông số chỉ điểm béo phì khác của các nhóm nghiên cứu

Bảng 3.5. Chỉ số VAI, BAI giữa nhóm thừa cân, béo phì và nhóm chứng

Chỉ số ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm thừa cân, béo phì			Nhóm chứng n = 67 ⁽⁴⁾
	Thừa cân n = 42 ⁽¹⁾	Béo phì n = 28 ⁽²⁾	Chung n=70 ⁽³⁾	
VAI	4,31 ± 3,32	4,38 ± 3,24	4,33 ± 3,93	2,27 ± 1,18
p	p ₁₋₂ > 0,05; p _{1-4, 2-4, 3-4} < 0,01			
BAI	26,61 ± 2,31	27,98 ± 2,31	27,15 ± 2,39	23,29 ± 3,84
p	p ₁₋₂ > 0,05; p _{1-4, 2-4, 3-4} < 0,01			

Ghi chú: Chỉ số HOMA-IR > 1,604 gọi là kháng insulin.

Nhận xét: VAI (chỉ số mỡ nội tạng), BAI (chỉ số mỡ cơ thể) ở nhóm thừa cân, béo phì cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê (p < 0,001).

Bảng 3.6. Chỉ số VAI, BAI giữa nhóm thừa cân, béo phì kháng insulin; nhóm thừa cân, béo phì không kháng insulin và nhóm chứng

Chỉ số ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm thừa cân, béo phì			Nhóm chứng n = 67 ⁽⁴⁾
	Kháng insulin n = 39 ⁽¹⁾	Không kháng insulin n = 31 ⁽²⁾	Chung n=70 ⁽³⁾	
VAI	4,57 ± 3,80	4,04 ± 3,24	4,33 ± 3,55	2,27 ± 1,18
p	p ₁₋₂ > 0,05; p _{1-4, 2-4, 3-4} < 0,001			
BAI	27,54 ± 2,58	26,67 ± 2,07	27,15 ± 2,39	23,29 ± 3,84
p	p ₁₋₂ > 0,05; p _{1-4, 2-4, 3-4} < 0,001			

Ghi chú: Chỉ số HOMA-IR > 1,604 gọi là kháng insulin.

Nhận xét:

- Trên nhóm thừa cân, béo phì, BAI VAI giữa nhóm kháng insulin và nhóm không kháng insulin là không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

- BAI, VAI ở nhóm thừa cân, béo phì cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê (p < 0,001).

3.1.4. Huyết áp và tỷ lệ tăng huyết áp của các nhóm nghiên cứu

Bảng 3.7. Huyết áp và tỷ lệ tăng huyết áp của các nhóm nghiên cứu

Huyết áp ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm thừa cân, béo phì			Nhóm chứng n = 67 ⁽⁴⁾
	Người thừa cân n = 42 ⁽¹⁾	Người béo phì n = 28 ⁽²⁾	Chung n=70 ⁽³⁾	
HATT (mmHg)	138,60 ± 20,70	151,40 ± 21,70	143,71 ± 21,88	115,80 ± 12,60
p	p ₁₋₂ < 0,05; p _{1-4, 2-4, 3-4} < 0,001			
HATTr (nnHg)	83,50 ± 9,70	87,50 ± 10,30	85,07 ± 10,05	73,20 ± 9,40
p	p ₁₋₂ > 0,05; p _{1-4, 2-4, 3-4} < 0,001			
THA (n, %)	23 (54,80)	23 (82,10)		0 (0,00)

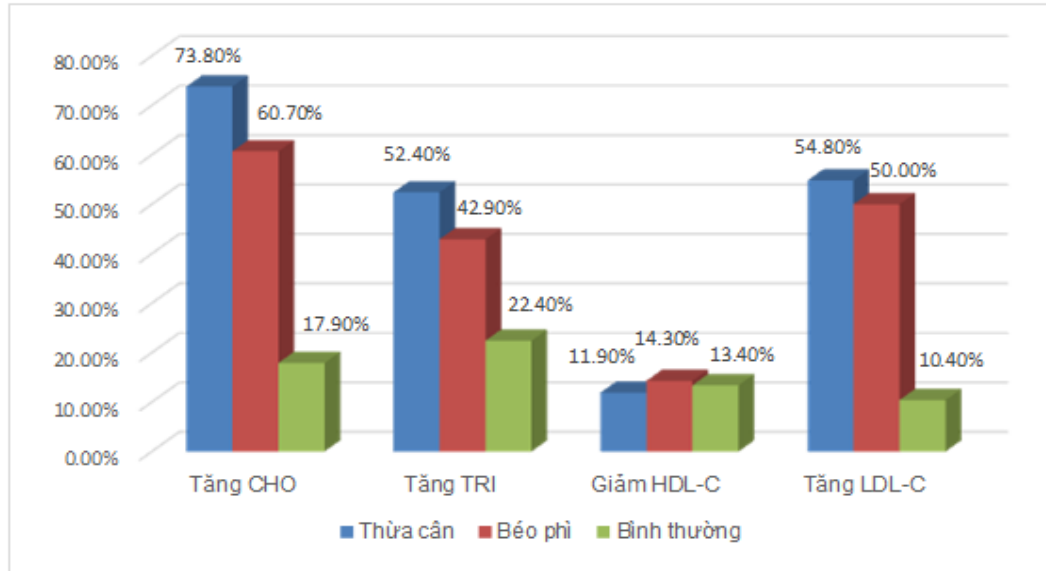
Nhận xét: HATT và HATTr ở nhóm bệnh cao hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê (p < 0,001). Ở nhóm bệnh, tỷ lệ tăng huyết áp ở nhóm người béo phì (82,1%) cao hơn so với nhóm người thừa cân (54,8%).

3.1.5. Đặc điểm sinh hóa của các nhóm nghiên cứu

Bảng 3.8. Bilan lipid máu của các nhóm nghiên cứu

Chỉ số sinh hóa	Nhóm thừa cân, béo phì			Nhóm chứng n = 67 ⁽⁴⁾
	Thừa cân n = 42 ⁽¹⁾	Béo phì n = 28 ⁽²⁾	Chung n=70 ⁽³⁾	
CHO (mmol/l)	5,64 ± 1,29	5,51 ± 1,41	5,59 ± 1,33	4,54 ± 0,84
p	p ₁₋₂ > 0,05; p _{1-4, 2-4, 3-4} < 0,01			
TRI (mmol/l)	2,77 ± 1,99	2,92 ± 2,21	2,83 ± 2,06	1,69 ± 0,71
p	p ₁₋₂ > 0,05; p _{1-4, 2-4, 3-4} < 0,01			
HDL-C (mmol/l)	1,15 ± 0,26	1,23 ± 0,41	1,18 ± 0,33	1,19 ± 0,35
p	p _{1-4, 2-4, 3-4} > 0,05			
LDL-C (mmol/l)	3,41 ± 1,07	3,22 ± 1,27	3,33 ± 1,15	2,6 ± 0,82
p	p ₁₋₂ > 0,05; p ₁₋₃ < 0,001; p ₂₋₃ < 0,05, p ₃₋₄ < 0,05			

Nhận xét: nồng độ CHO, TRI, LDL-C ở nhóm bệnh cao hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê (p từ < 0,05 đến < 0,001).



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ thay đổi bilan lipid máu của các nhóm nghiên cứu

Nhận xét: tỷ lệ bệnh nhân tăng CHO, tăng TRI, tăng LDL-C ở nhóm bệnh cao hơn nhiều so với ở nhóm chứng.

Bảng 3.9. Bilan lipid máu giữa các nhóm tuổi của các nhóm nghiên cứu

Bilan lipid máu	Nhóm thừa cân, béo phì			Nhóm chứng		
	Dưới 50 (n = 15)	50 – 60 (n = 19)	Trên 60 (n = 36)	Dưới 50 (n = 27)	50 – 60 (n = 12)	Trên 60 (n = 28)
Cholesterol (mmol/l)	5,50 ± 1,10	6,08 ± 1,40	5,37 ± 1,30	4,53 ± 0,90	4,36 ± 0,90	4,64 ± 0,80
Triglycerid (mmol/L)	2,96 ± 1,70	2,96 ± 2,10	2,70 ± 2,20	1,70 ± 0,70	1,66 ± 0,70	1,69 ± 0,80
HDL-C (mmol/L)	1,13 ± 0,20	1,24 ± 0,50	1,17 ± 0,30	1,24 ± 0,40	1,08 ± 0,30	1,20 ± 0,30
LDL-C (mmol/L)	3,12 ± 1,00	3,64 ± 1,20	3,26 ± 1,20	2,52 ± 0,80	2,61 ± 1,00	2,67 ± 0,80
p	> 0,05			> 0,05		

Nhận xét: bilan lipid máu gồm cholesterol, triglycerid, HDL-C và LDL-C về cơ bản không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm tuổi trên nhóm bệnh và nhóm chứng ($p > 0,05$).

Bảng 3.10. Nồng độ glucose máu đói của các nhóm nghiên cứu

Glucose (mmol/L)	Nhóm thừa cân, béo phì			Nhóm chứng n = 67 ⁽⁴⁾
	Thừa cân n = 42 ⁽¹⁾	Béo phì n = 28 ⁽²⁾	Chung n=70 ⁽³⁾	
$\bar{X} \pm SD$	6,00 ± 3,10	5,90 ± 2,70	5,94 ± 2,88	4,50 ± 0,40
Tối thiểu - Tối đa	3,90 - 18,30	3,70 - 17,80	3,70 -18,30	3,70 - 5,50
p	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-4, 2-4, 3-4} < 0,01$			

Nhận xét:

- Nồng độ glucose ở nhóm bệnh cao hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

- Trên nhóm bệnh, nồng độ glucose ở nhóm người thừa cân và nhóm béo phì không có khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.11. Nồng độ insulin máu đói của các nhóm nghiên cứu

Insulin (μ U/L)	Nhóm thừa cân, béo phì			Nhóm chứng n = 67 ⁽⁴⁾
	Thừa cân n = 42 ⁽¹⁾	Béo phì n = 28 ⁽²⁾	Chung n=70 ⁽³⁾	
$\bar{X} \pm SD$	9,44 ± 6,03	11,17 ± 5,97	10,13 ± 6,02	6,46 ± 3,67
Tối thiểu - Tối đa	2,00 - 24,60	2,80 - 28,04	2,00 - 28,04	1,20 - 20,80
p	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-4, 2-4, 3-4} < 0,01$			

Nhận xét:

- Nồng độ insulin ở nhóm bệnh cao hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

- Trên nhóm bệnh, nồng độ insulin ở nhóm người thừa cân và nhóm béo phì không có khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

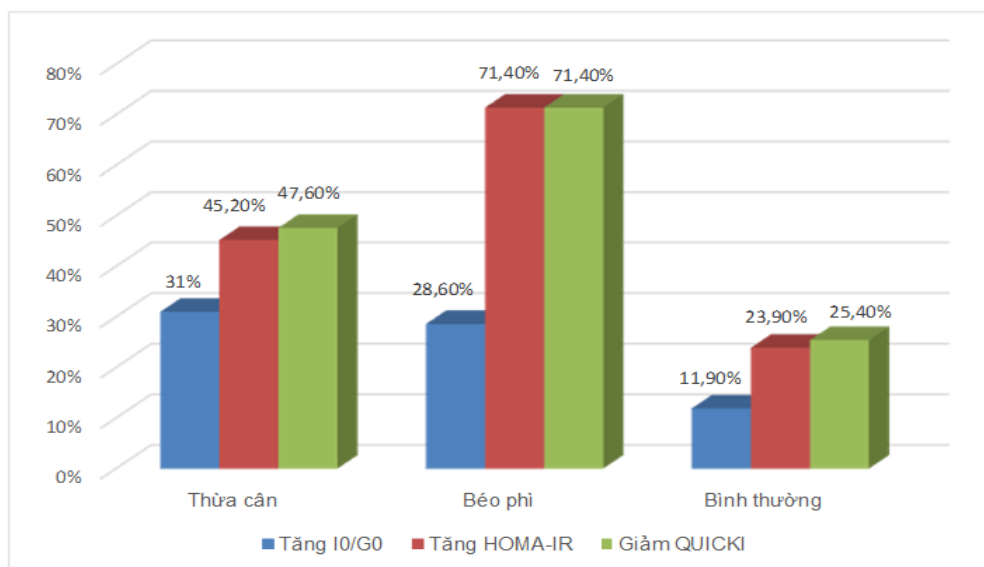
3.1.6. Chỉ số kháng insulin của các nhóm nghiên cứu

Bảng 3.12. Chỉ số kháng insulin của các nhóm nghiên cứu

Chỉ số kháng insulin	Nhóm thừa cân, béo phì			Nhóm chứng n = 67 ⁽⁴⁾
	Thừa cân n = 42 ⁽¹⁾	Béo phì n = 28 ⁽²⁾	Chung n=70 ⁽³⁾	
I ₀ /G ₀	1,80 ± 1,25	2,05 ± 1,17	1,90 ± 1,21	1,43 ± 0,82
p	p _{1-2, 1-4, 3-4} > 0,05; p ₂₋₄ < 0,05			
HOMA-IR	2,44 ± 1,84	2,99 ± 2,14	2,66 ± 1,97	1,30 ± 0,75
p	p ₁₋₂ > 0,05; p _{1-4, 2-4, 3-4} < 0,001			
QUICKI	0,89 ± 0,14	0,85 ± 0,11	0,87 ± 0,13	1,00 ± 0,13
p	p ₁₋₂ > 0,05; p _{1-4, 2-4, 3-4} < 0,001			

Nhận xét:

- Chỉ số I₀/G₀ ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê, p < 0,05.
- Chỉ số HOMA-IR ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê, p < 0,001.
- Chỉ số QUICKI ở nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê, p < 0,001.
- Các chỉ số I₀/G₀, HOMA-IR và QUICKI không có sự khác nhau đáng kể giữa nhóm người thừa cân và nhóm béo phì với p > 0,05.



Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ kháng insulin của các nhóm nghiên cứu

Nhận xét:

- Tỷ lệ kháng insulin theo các tiêu chuẩn $I_0/G_0 > 2,25$; HOMA-IR $> 1,604$; QUICKI $< 0,912$ ở nhóm bệnh đều cao hơn ở nhóm chứng.

- Trên nhóm bệnh, tỷ lệ kháng insulin theo tiêu chuẩn HOMA-IR $> 1,604$; QUICKI $< 0,912$ ở nhóm thừa cân là thấp hơn nhóm béo phì.

Bảng 3.13. Nguy cơ tăng huyết áp ở nhóm bệnh theo các tiêu chuẩn kháng insulin.

Tiêu chuẩn	Kháng insulin	Tăng huyết áp		OR
		Có	Không	
$I_0/G_0 > 2,25$	Có (n, %)	17 (81,00)	4 (19,00)	2,93
	Không (n, %)	29 (59,20)	20 (40,80)	
HOMA-IR $> 1,604$	Có (n, %)	31 (79,50)	8 (20,50)	4,13
	Không (n, %)	15 (48,40)	16 (51,60)	
QUICKI $< 0,912$	Có (n, %)	32 (80,00)	8 (20,00)	4,57
	Không (n, %)	14 (46,70)	16 (53,30)	

Nhận xét:

- Theo tiêu chuẩn I_0/G_0 , các bệnh nhân kháng insulin có nguy cơ tăng huyết áp cao gấp 2,93 lần so với các bệnh nhân không kháng insulin.

- Theo tiêu chuẩn HOMA-IR, các bệnh nhân kháng insulin có nguy cơ tăng huyết áp cao gấp 4,13 lần so với các bệnh nhân không kháng Insulin.

- Theo tiêu chuẩn QUICKI, các bệnh nhân kháng insulin có nguy cơ tăng huyết áp cao gấp 4,57 lần so với các bệnh nhân không kháng insulin.

3.2. NỒNG ĐỘ LEPTIN, ADIPONECTIN HUYẾT TƯƠNG VÀ TỶ LEPTIN/ADIPONECTIN TRÊN ĐỐI TƯỢNG THỪA CÂN-BÉO PHÌ

3.2.1. Nồng độ leptin huyết tương của các nhóm nghiên cứu

3.2.1.1. Nồng độ leptin của các nhóm nghiên cứu

Bảng 3.14. Nồng độ leptin của các nhóm nghiên cứu

Nồng độ leptin (ng/ml)	Nhóm thừa cân, béo phì			Nhóm chứng n = 67 ⁽⁴⁾
	Thừa cân n = 42 ⁽¹⁾	Béo phì n = 28 ⁽²⁾	Chung n=70 ⁽³⁾	
$\bar{X} \pm SD$	9,74 ± 5,76	10,74 ± 5,61	10,13 ± 5,68	6,75 ± 5,17
Trung vị	9,31	9,56	9,31	5,16
Tứ phân vị	4,72-7,82	5,99-13,94	5,98 -12,50	3,38-9,00
Min-Max	2,46 – 20,61	4,28 – 22,26	2,46 – 22,26	0,49 - 17,57
p	p _{1-2, 1-4} < 0,05; p _{2-4, 3-4} < 0,001			

Nhận xét:

- Nồng độ leptin của nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê (p từ < 0,05 đến < 0,001).

- Ở nhóm bệnh, nồng độ leptin của nhóm thừa cân thấp hơn so với nhóm béo phì có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

Bảng 3.15. Nồng độ leptin theo giới tính, nhóm tuổi

Nồng độ leptin (ng/ml)		Nhóm thừa cân, béo phì n = 70		Nhóm chứng n = 67	
		$\bar{X} \pm SD$	p	$\bar{X} \pm SD$	p
Giới tính	Nam	4,85 ± 1,37	< 0,01	4,22 ± 3,82	< 0,01
	Nữ	14,84 ± 3,44		8,92 ± 5,24	
Nhóm tuổi	Dưới 50	9,75 ± 5,64	> 0,05	8,04 ± 5,67	> 0,05
	50 – 60	9,30 ± 5,50		4,35 ± 3,47	
	Trên 60	10,73 ± 5,90		6,52 ± 5,03	
Chung		10,14 ± 5,68		6,75 ± 5,17	< 0,01

Nhận xét:

- Nồng độ leptin ở bệnh nhân nam thấp hơn nữ có ý nghĩa thống kê trên cả nhóm bệnh, nhóm chứng ($p < 0,001$).

- Nồng độ leptin không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm tuổi trên nhóm bệnh và nhóm chứng.

Bảng 3.16. Nồng độ leptin theo giới tính, nhóm tuổi ở nhóm thừa cân, béo phì

Nồng độ leptin (ng/ml)		Thừa cân n = 42	Béo phì n = 28	p
Giới tính	Nam	4,18 ± 1,20	5,77 ± 1,04	< 0,01
	Nữ	14,33 ± 3,47	15,7 ± 3,35	< 0,05
Nhóm tuổi	Dưới 50	10,51 ± 6,28	8,89 ± 5,15	> 0,05
	50 - 60	9,22 ± 5,80	9,73 ± 4,47	> 0,05
	Trên 60	9,85 ± 5,80	11,62 ± 6,00	> 0,05
Chung		9,74 ± 5,76	10,74 ± 5,61	< 0,05

Nhận xét:

- Nồng độ leptin ở nhóm thừa cân thấp hơn nhóm béo phì trên bệnh nhân nam ($p < 0,01$) và bệnh nhân nữ ($p < 0,05$).

- Nồng độ leptin không có sự khác biệt đáng kể có ý nghĩa thống kê giữa nhóm thừa cân và nhóm béo phì trên các nhân tố nhóm tuổi ($p > 0,05$).

3.2.1.2. Tỷ lệ tăng nồng độ leptin ở nhóm thừa cân, béo phì**Bảng 3.17. Nồng độ leptin của nhóm chứng theo $\bar{X} + SD$ và tứ phân vị**

Nồng độ leptin (ng/ml)	Nhóm chứng	$\bar{X} + SD$	Tứ phân vị
$\bar{X} \pm SD$	6,75 ± 5,17	11,92	5,16

Chọn nhóm bệnh (nhóm thừa cân, béo phì) $\geq \bar{X} + SD$ của nhóm chứng ($\geq 11,92$), ta có tỷ lệ tăng nồng độ leptin ở nhóm bệnh theo $\bar{X} + SD$ nhóm chứng như sau:

Bảng 3.18. Tỷ lệ tăng nồng độ leptin ở nhóm bệnh theo $\geq \bar{X} + SD$ nhóm chứng

Nhóm bệnh	n	Tỷ lệ %
$\geq \bar{X} \pm SD$	29	41,40
$< \bar{X} \pm SD$	41	58,60
Chung	70	100

Nhận xét: ở nhóm thừa cân, béo phì, tỷ lệ tăng nồng độ leptin theo giá trị $\geq \bar{X} + SD$ nhóm chứng chiếm 41,40%.

3.2.2. Nồng độ adiponectin huyết tương của các nhóm nghiên cứu

3.2.2.1. Nồng độ adiponectin của các nhóm nghiên cứu

Bảng 3.19. Nồng độ adiponectin của các nhóm nghiên cứu

Nồng độ adiponectin ($\mu\text{g/ml}$)	Nhóm thừa cân, béo phì			Nhóm chứng n = 67 ⁽⁴⁾
	Thừa cân n = 42 ⁽¹⁾	Béo phì n = 28 ⁽²⁾	Chung n=70 ⁽³⁾	
$\bar{X} \pm SD$	7,81 \pm 4,83	5,87 \pm 4,10	7,03 \pm 4,61	9,67 \pm 5,06
Trung vị	5,94	4,78	5,60	8,45
Tứ phân vị	4,72-7,82	2,88-6,08	4,59 -6,51	7,19-9,73
Min-Max	2,68 - 18,80	1,42 - 16,37	1,42 – 18,80	2,61 - 23,44
p	$p_{1-2} > 0,05, p_{1-4}, p_{2-4}, p_{3-4} < 0,01$			

Nhận xét:

- Nồng độ adiponectin ở nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$)

- Trên nhóm bệnh, nồng độ adiponectin giữa nhóm thừa cân và nhóm béo phì không có khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.20. Nồng độ adiponectin theo giới tính, nhóm tuổi

Nồng độ adiponectin ($\mu\text{g/ml}$)		Nhóm thừa cân, béo phì n = 70		Nhóm chứng n = 67	
		$\bar{X} \pm SD$	p	$\bar{X} \pm SD$	p
Giới tính	Nam	5,25 \pm 3,32	< 0,01	8,38 \pm 3,80	< 0,01
	Nữ	8,61 \pm 5,05		10,78 \pm 5,76	
Nhóm tuổi	Dưới 50	4,76 \pm 3,78	> 0,05	10,52 \pm 5,76	> 0,05
	50 – 60	6,79 \pm 3,84		9,00 \pm 4,30	
	Trên 60	8,11 \pm 5,03		9,14 \pm 4,69	
Chung		7,03 \pm 4,62		9,67 \pm 5,06	

Nhận xét:

- Nồng độ adiponectin ở bệnh nhân nam thấp hơn nữ có ý nghĩa thống kê trên cả nhóm bệnh, nhóm chứng ($p < 0,001$).

- Nồng độ adiponectin không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm tuổi trên nhóm bệnh và nhóm chứng.

Bảng 3.21. Nồng độ adiponectin theo giới, nhóm tuổi ở nhóm thừa cân, béo phì

Nồng độ adiponectin ($\mu\text{g/ml}$)		Thừa cân n = 42	Béo phì n = 28	p
Giới tính	Nam	6,17 \pm 3,78	4,01 \pm 2,11	< 0,01
	Nữ	9,15 \pm 5,25	7,74 \pm 4,79	< 0,01
Nhóm tuổi	Dưới 50	5,11 \pm 4,16	4,36 \pm 3,57	> 0,05
	50 - 60	7,29 \pm 3,89	4,14 \pm 2,51	> 0,05
	Trên 60	9,47 \pm 5,39	6,75 \pm 4,37	> 0,05
Chung		7,81 \pm 4,83	5,87 \pm 4,09	< 0,05

Nhận xét:

- Nồng độ adiponectin ở nhóm thừa cân cao hơn nhóm béo phì trên bệnh nhân nam ($p < 0,01$) và bệnh nhân nữ ($p < 0,05$).

- Nồng độ adiponectin không có sự khác biệt đáng kể có ý nghĩa thống kê giữa nhóm thừa cân và nhóm béo phì trên các nhân tố nhóm tuổi ($p > 0,05$).

3.2.2.2. Tỷ lệ giảm nồng độ adiponectin ở nhóm bệnh

Bảng 3.22. Nồng độ adiponectin của nhóm chứng theo $\bar{X} + SD$, $\bar{X} - SD$ và tứ phân vị

Nồng độ adiponectin ($\mu\text{g/ml}$)	Nhóm chứng	$\bar{X} + SD$	$\bar{X} - SD$	Tứ phân vị
$\bar{X} \pm SD$	$9,67 \pm 5,06$	14,73	4,61	8,46

Chọn nhóm bệnh $\geq \bar{X} - SD$ của nhóm chứng ($\geq 4,61$), ta có tỷ lệ nhóm bệnh theo $\bar{X} - SD$ nhóm chứng như sau:

Bảng 3.23. Tỷ lệ nhóm bệnh theo $< \bar{X} - SD$ nhóm chứng

Nhóm bệnh	n	Tỷ lệ %
$\geq \bar{X} \pm SD$	43	61,40
$< \bar{X} - SD$	27	38,60
Chung	70	100

Nhận xét:

Ở nhóm thừa cân, béo phì, tỷ lệ giảm nồng độ adiponectin theo giá trị $< \bar{X} - SD$ nhóm chứng chiếm 38,60%.

3.2.3. Tỷ leptin/adiponectin của các nhóm nghiên cứu

3.2.3.1. Tỷ leptin/adiponectin của các nhóm nghiên cứu

Bảng 3.24. Tỷ leptin/adiponectin của các nhóm nghiên cứu

Tỷ leptin/adiponectin	Nhóm thừa cân, béo phì			Nhóm chứng n = 67 ⁽⁴⁾
	Thừa cân n = 42 ⁽¹⁾	Béo phì n = 28 ⁽²⁾	Chung n=70 ⁽³⁾	
$\bar{X} \pm SD$	$1,58 \pm 1,20$	$2,53 \pm 1,97$	$1,96 \pm 1,61$	$0,86 \pm 0,77$
Trung vị	1,22	2,08	1,43	0,64
Tứ phân vị	0,94 – 1,71	1,18 – 2,95	1,15-1,85	0,44 - 0,86
Tối thiểu - Tối đa	0,20 – 5,70	0,67 – 9,55	0,20 – 9,55	0,07 – 3,06
p	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3, 2-3, 3-4} < 0,05$			

Nhận xét:

- Ở nhóm thừa cân và béo phì, tỷ leptin/adiponectin đều cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

- Tỷ leptin/adiponectin của nhóm thừa cân thấp hơn so với nhóm béo phì có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.25. Tỷ leptin/adiponectin theo giới tính, nhóm tuổi

Tỷ leptin/adiponectin		Nhóm thừa cân, béo phì n = 70		Nhóm chứng n = 67	
		$\bar{X} \pm SD$	p	$\bar{X} \pm SD$	p
Giới tính	Nam	1,31 ± 0,87	< 0,01	0,57 ± 0,49	< 0,01
	Nữ	2,54 ± 1,89		1,11 ± 0,88	
Nhóm tuổi	Dưới 50	2,53 ± 1,57	> 0,05	0,98 ± 0,88	> 0,05
	50 – 60	1,56 ± 0,93		0,55 ± 0,38	
	Trên 60	1,94 ± 1,86		0,87 ± 0,77	
Chung		1,96 ± 1,61		0,86 ± 0,77	

Nhận xét:

- Tỷ leptin/adiponectin ở bệnh nhân nam thấp hơn nữ có ý nghĩa thống kê trên cả nhóm bệnh, nhóm chứng ($p < 0,001$).

- Tỷ leptin/adiponectin không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm tuổi trên nhóm bệnh và nhóm chứng.

Bảng 3.26. Tỷ leptin/adiponectin theo giới tính, nhóm tuổi**ở nhóm thừa cân, béo phì**

Tỷ leptin/adiponectin		Người thừa cân n = 42	Người béo phì n = 28	p
Giới tính	Nam	0,90 ± 0,51	1,87 ± 0,98	< 0,01
	Nữ	2,14 ± 1,32	3,20 ± 2,48	< 0,01
Nhóm tuổi	Dưới 50	2,49 ± 1,73	2,57 ± 1,49	> 0,05
	50 - 60	1,36 ± 0,77	2,56 ± 1,21	> 0,05
	Trên 60	1,37 ± 1,10	2,51 ± 2,29	> 0,05
Chung		1,58 ± 1,20	2,53 ± 1,97	< 0,05

Nhận xét:

- Tỷ leptin/adiponectin ở nhóm thừa cân thấp hơn nhóm béo phì trên bệnh nhân nam ($p < 0,01$) và bệnh nhân nữ ($p < 0,05$).

- Tỷ leptin/adiponectin không có sự khác biệt đáng kể có ý nghĩa thống kê giữa nhóm thừa cân và nhóm béo phì trên các nhân tố nhóm tuổi ($p > 0,05$).

3.2.3.2. Tỷ lệ tăng tỷ leptin/ adiponectin ở nhóm bệnh**Bảng 3.27. Tỷ leptin/ adiponectin của nhóm chứng theo $\bar{X} + SD$ và tứ phân vị**

Tỷ leptin/adiponectin	Nhóm chứng	$\bar{X} + SD$	Tứ phân vị
$\bar{X} \pm SD$	$0,86 \pm 0,77$	1,63	0,64

Chọn nhóm bệnh $\geq \bar{X} + SD$ của nhóm chứng ($\geq 1,63$), ta có tỷ lệ nhóm bệnh theo $\bar{X} + SD$ nhóm chứng như sau:

Bảng 3.28. Tỷ lệ tăng tỷ leptin/ adiponectin ở nhóm bệnh theo $\geq \bar{X} + SD$ nhóm chứng

Nhóm bệnh	n	Tỷ lệ %
$\geq \bar{X} + SD$	33	47,10
$< \bar{X} + SD$	37	52,90
Chung	70	100

Nhận xét:

Ở nhóm thừa cân, béo phì, tỷ lệ tăng tỷ leptin/adiponectin theo giá trị $\geq \bar{X} - SD$ nhóm chứng chiếm 47,10%.

3.3. LIÊN QUAN, TƯƠNG QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ LEPTIN, ADIPONECTIN HUYẾT TƯƠNG VÀ TỶ LEPTIN/ADIPONECTIN VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ TRÊN ĐỐI TƯỢNG THỪA CÂN-BÉO PHÌ

3.3.1. Liên quan, tương quan giữa nồng độ leptin với một số yếu tố nguy cơ

3.3.1.1. Liên quan giữa nồng độ leptin với một số yếu tố nguy cơ

Bảng 3.29. Liên quan giữa nồng độ leptin với I_0/G_0 , HOMA-IR, QUICKI

Nồng độ leptin (ng/ml)	Nhóm thừa cân, béo phì n = 70		Nhóm chứng n = 67		p
	I_0/G_0 tăng	21	10,32 ± 5,81	8	
I_0/G_0 không tăng	49	10,06 ± 5,69	59	6,71 ± 4,94	< 0,05
p	> 0,05		> 0,05		
HOMA-IR tăng	39	11,39 ± 5,87	16	7,80 ± 6,02	< 0,01
HOMA-IR không tăng	31	8,56 ± 5,09	51	6,41 ± 4,89	< 0,05
p	< 0,05		> 0,05		
QUICKI giảm	40	11,23 ± 5,89	17	8,41 ± 6,20	< 0,01
QUICKI không giảm	30	8,67 ± 5,14	50	6,18 ± 4,72	< 0,05
p	< 0,05		> 0,05		

Ghi chú: Chỉ số HOMA-IR > 1,604 hoặc QUICKI < 0,912 gọi là kháng insulin.

Nhận xét:

- Nồng độ leptin ở nhóm thừa cân, béo phì có kháng insulin cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

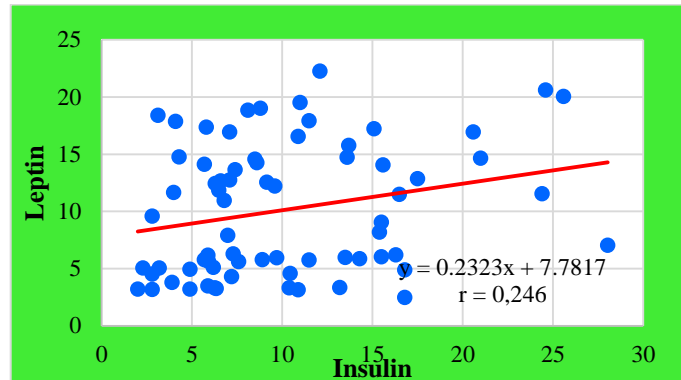
- Nồng độ leptin ở nhóm thừa cân, béo phì có kháng insulin cao hơn nhóm không kháng insulin có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.30. Liên quan giữa leptin với biland lipid

Nồng độ leptin (ng/ml)		Nhóm thừa cân, béo phì n = 70		Nhóm chứng n = 67		p
CHO	Tăng	48	11,61 ± 5,63	12	11,04 ± 5,62	> 0,05
	Không tăng	22	6,93 ± 4,41	55	5,81 ± 4,61	> 0,05
p			< 0,01		< 0,01	
TRI	Tăng	34	10,13 ± 6,08	15	6,64 ± 4,46	< 0,05
	Không tăng	36	10,15 ± 5,37	52	6,78 ± 5,40	< 0,05
p			> 0,05		> 0,05	
HDL	Giảm	9	7,49 ± 4,71	9	5,94 ± 5,32	> 0,05
	Không giảm	61	10,53 ± 5,74	58	6,87 ± 5,19	> 0,05
p			> 0,05		> 0,05	
LDL	Tăng	37	11,66 ± 5,62	7	9,49 ± 6,50	> 0,05
	Không tăng	33	8,43 ± 5,34	60	6,42 ± 4,97	> 0,05
p			< 0,05		> 0,05	

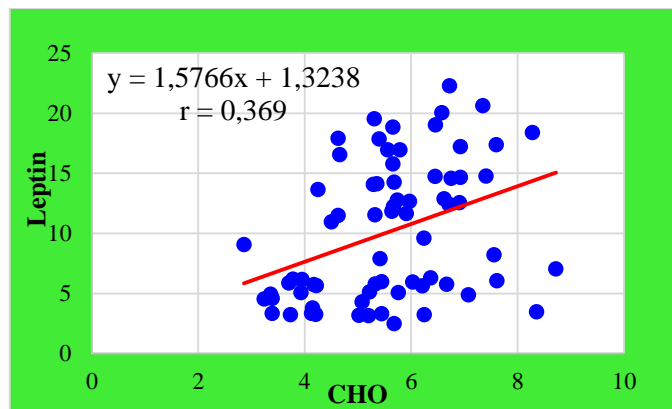
Nhận xét: Ở nhóm thừa cân, béo phì có nồng độ cholesterol và LDL-C tăng thì nồng độ leptin cao hơn nhóm thừa cân, béo phì có nồng độ cholesterol và LDL-C không tăng ($p < 0,01 - 0,05$).

3.3.1.2. Tương quan giữa nồng độ leptin với các yếu tố nguy cơ



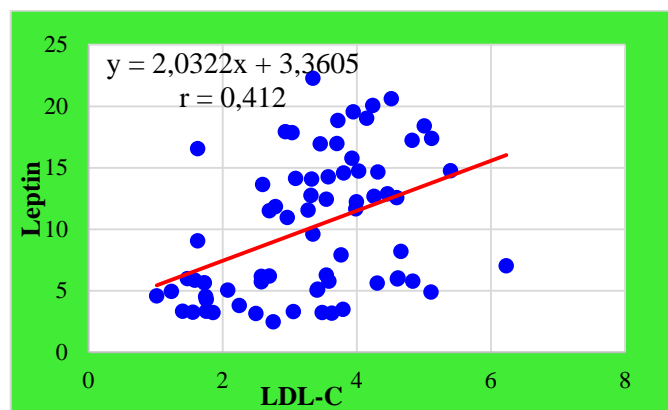
Biểu đồ 3.4. Tương quan giữa nồng độ leptin và insulin

Nhận xét: Trên nhóm thừa cân, béo phì, nồng độ leptin tương quan thuận yếu với insulin, hệ số tương quan $r = 0,246$ ($p < 0,05$).



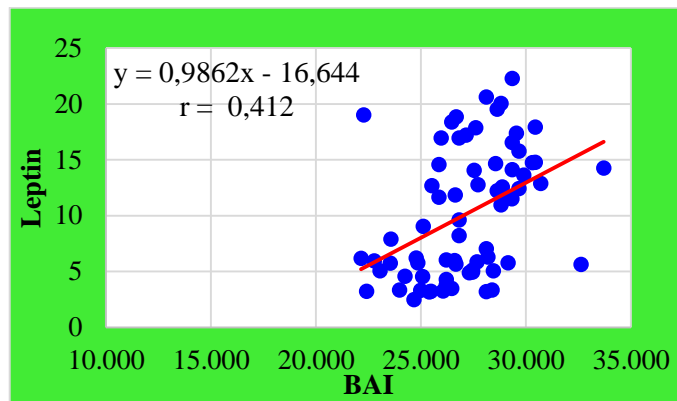
Biểu đồ 3.5. Tương quan giữa nồng độ leptin và cholesterol

Nhận xét: Nồng độ leptin tương quan thuận vừa với cholesterol, $r = 0,369$ ($p < 0,01$).



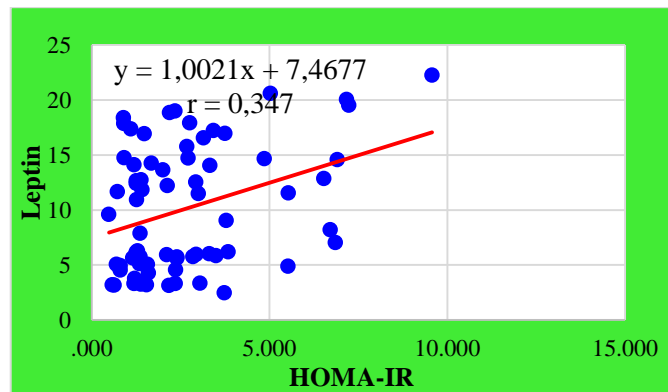
Biểu đồ 3.6. Tương quan giữa nồng độ leptin và LDL-C

Nhận xét: Nồng độ leptin tương quan thuận với LDL-C, $r = 0,412$ ($p < 0,01$).



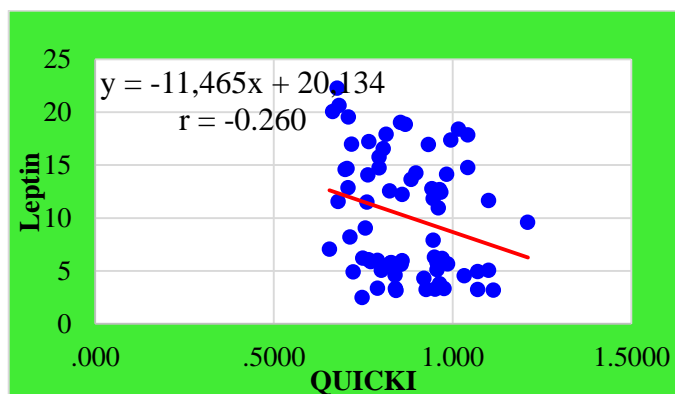
Biểu đồ 3.7. Tương quan giữa nồng độ leptin và BAI

Nhận xét: Nồng độ leptin tương quan thuận với LDL-C, $r = 0,412$ ($p < 0,01$).



Biểu đồ 3.8. Tương quan giữa nồng độ leptin và HOMA-IR

Nhận xét: Nồng độ leptin tương quan thuận với HOMA-IR, $r = 0,347$ ($p < 0,01$).



Biểu đồ 3.9. Tương quan giữa nồng độ leptin và QUICKI

Nhận xét: Nồng độ leptin tương quan nghịch với QUICKI, $r = -0,260$ ($p < 0,05$).

3.3.1.3. Tương quan giữa nồng độ leptin với các yếu tố nguy cơ theo giới tính

Bảng 3.31. Tương quan của nồng độ leptin với các yếu tố nguy cơ ở nhóm thừa cân, béo phì theo giới tính

Chỉ số	Nam (n = 33)			Nữ (n = 37)		
	r	p	Hàm số tương quan	r	p	Hàm số tương quan
VB/VM	0,248	> 0,05	$y = 0,105x - 4,98$	0,134	> 0,05	$y = 0,085x + 7,47$
BMI	0,431	< 0,05	$y = 0,43x - 5,84$	0,162	> 0,05	$y = 0,38x + 5,4$
HATT	0,369	< 0,05	$y = 0,03x + 0,92$	0,235	> 0,05	$y = 0,03x + 10,2$
HATTr	0,373	< 0,05	$y = 0,06x - 0,14$	0,120	> 0,05	$y = 0,04x + 11,7$
Cholesterol	0,302	> 0,05	$y = 0,27x + 3,42$	0,395	< 0,05	$y = 1,28x + 7,29$
Triglycerid	0,085	> 0,05	$y = 0,06x + 4,69$	0,067	> 0,05	$y = 0,11x + 14,55$
HDL-C	0,057	> 0,05	$y = 0,28x + 4,55$	0,059	> 0,05	$y = 0,57x + 14,14$
LDL-C	0,417	< 0,05	$y = 0,43x + 3,56$	0,295	> 0,05	$y = 1,2x + 10,43$
Glucose	0,147	> 0,05	$y = 0,09x + 4,3$	0,379	< 0,05	$y = 0,38x + 12,6$
Insulin	0,386	< 0,05	$y = 0,09x + 4,0$	0,248	> 0,05	$y = 0,12x + 13,5$
Adiponectin	-0,417	< 0,05	$y = 5,76 - 0,17x$	-0,244	> 0,05	$y = 16,28 - 0,17x$
HOMA-IR	0,482	< 0,01	$y = 0,41x + 3,9$	0,419	< 0,01	$y = 0,65x + 12,9$

Nhận xét:

- Ở nhóm nam thừa cân, béo phì:
 - + Nồng độ leptin tương quan thuận mức độ vừa với chỉ số BMI, với cả huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và với LDL-C ($p < 0,05$).
 - + Nồng độ leptin tương quan nghịch mức độ vừa với adiponectin, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.
- Ở nhóm nữ thừa cân, béo phì, nồng độ leptin tương quan thuận với cholesterol toàn phần và glucose, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.
- Nồng độ leptin tương quan thuận mức độ vừa với chỉ số HOMA-IR ở cả nhóm bệnh nam và nữ ($p < 0,05$).

3.3.2. Liên quan, tương quan giữa nồng độ adiponectin với một số yếu tố nguy cơ

3.3.2.1. Liên quan giữa nồng độ adiponectin với một số yếu tố nguy cơ

Bảng 3.32. Liên quan giữa nồng độ adiponectin với I_0/G_0 , HOMA-IR, QUICKI

Nồng độ adiponectin ($\mu\text{g/ml}$)	Nhóm thừa cân, béo phì n = 70		Nhóm chứng n = 67		p
I_0/G_0 tăng	21	$6,47 \pm 3,53$	8	$7,39 \pm 2,26$	$> 0,05$
I_0/G_0 không tăng	49	$7,27 \pm 5,03$	59	$9,98 \pm 5,26$	$< 0,05$
p		$> 0,05$		$> 0,05$	
HOMA tăng	39	$6,21 \pm 3,83$	16	$8,03 \pm 4,58$	$< 0,05$
HOMA không tăng	31	$8,07 \pm 5,34$	51	$10,19 \pm 5,14$	$< 0,05$
p		$< 0,05$		$< 0,05$	
QUICKI giảm	40	$6,15 \pm 3,80$	17	$7,99 \pm 4,41$	$< 0,05$
QUICKI không giảm	30	$8,21 \pm 5,37$	50	$10,24 \pm 5,18$	$< 0,05$
p		$< 0,05$		$< 0,05$	

Ghi chú: Chỉ số HOMA-IR $> 1,604$ hoặc QUICKI $< 0,912$ gọi là kháng insulin.

Nhận xét:

- Ở nhóm thừa cân, béo phì kháng insulin, nồng độ adiponectin cao hơn nhóm thừa cân, béo phì không kháng insulin ($p < 0,05$).

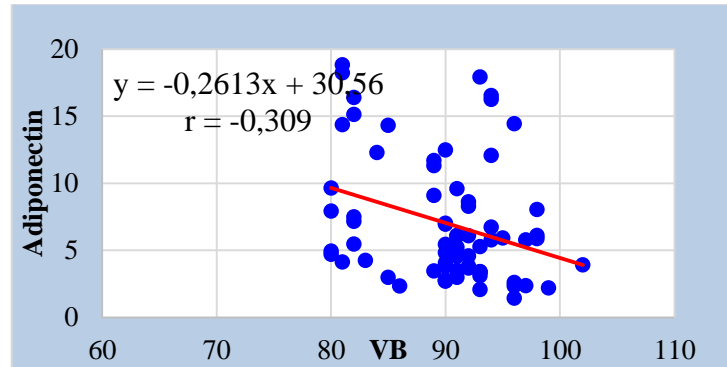
- Nồng độ adiponectin của nhóm thừa cân, béo phì kháng và không kháng insulin đều cao hơn nhóm chứng ($p < 0,05$).

Bảng 3.33. Liên quan giữa adiponectin với biland lipid

Nồng độ adiponectin ($\mu\text{g/ml}$)		Nhóm thừa cân, béo phì n = 70		Nhóm chứng n = 67		p
CHO	Tăng	48	$7,60 \pm 4,72$	12	$9,35 \pm 3,85$	$> 0,05$
	Không tăng	22	$5,80 \pm 4,24$	55	$9,74 \pm 5,32$	$< 0,01$
p			$> 0,05$		$> 0,05$	
TRI	Tăng	34	$6,45 \pm 4,63$	15	$8,49 \pm 3,76$	$> 0,05$
	Không tăng	36	$7,59 \pm 4,60$	52	$10,01 \pm 5,36$	$< 0,05$
p			$> 0,05$		$> 0,05$	
HDL	Giảm	9	$6,22 \pm 4,72$	9	$9,02 \pm 4,41$	$> 0,05$
	Không giảm	61	$7,15 \pm 4,63$	58	$9,77 \pm 5,18$	$< 0,05$
p			$> 0,05$		$> 0,05$	
LDL	Tăng	37	$7,50 \pm 4,53$	7	$9,03 \pm 2,77$	$> 0,05$
	Không tăng	33	$6,51 \pm 4,73$	60	$9,75 \pm 5,28$	$< 0,01$
p			$> 0,05$		$> 0,05$	

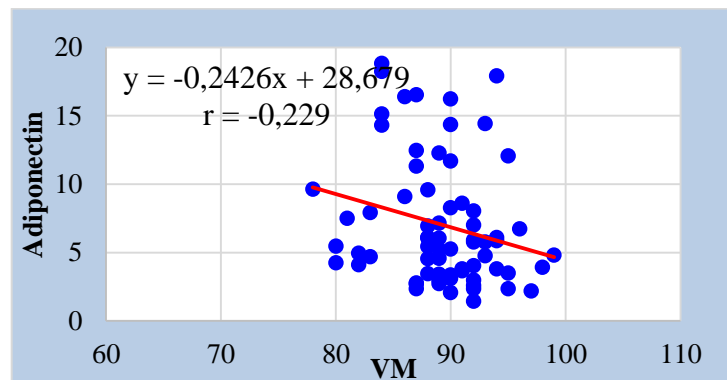
Nhận xét: Ở nhóm thừa cân, béo phì có nồng độ cholesterol, triglycerid, LDL-C cả tăng và không tăng thì nồng độ adiponectin đều thấp hơn nhóm chứng, ($p < 0,01-0,05$ cho nhóm nồng độ cholesterol, triglycerid và LDL-C không tăng).

3.3.2.2. Tương quan giữa nồng độ adiponectin với một số yếu tố nguy cơ



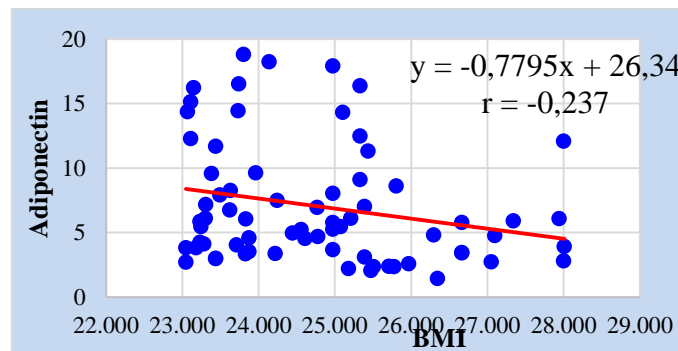
Biểu đồ 3.10. Tương quan giữa nồng độ adiponectin và VB

Nhận xét: Nồng độ adinopectin tương quan nghịch với VB, $r = -0,309$ ($p < 0,01$).



Biểu đồ 3.11. Tương quan giữa nồng độ adiponectin và VM

Nhận xét: Nồng độ adinopectin tương quan nghịch với VM, $r = -0,229$ ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3.12. Tương quan giữa nồng độ adiponectin và BMI

Nhận xét: Nồng độ adinopectin tương quan nghịch với BMI, $r = -0,237$ ($p < 0,05$).

3.3.2.3. Tương quan giữa nồng độ adiponectin với một số yếu tố nguy cơ theo giới tính

Bảng 3.34. Tương quan của nồng độ adiponectin với một số yếu tố nguy cơ ở nhóm thừa cân, béo phì theo giới tính

Chỉ số	Nam (n = 33)			Nữ (n = 37)		
	r	p	Hàm số tương quan	r	p	Hàm số tương quan
VB/VM	0,180	> 0,05	$y = 0,0017x + 1,012$	-0,243	> 0,05	$y = -0,0019x + 1,014$
BMI	-0,285	> 0,05	$y = -0,1174x + 25,4$	-0,239	> 0,05	$y = -0,0691x + 25,354$
HATT	-0,113	> 0,05	$y = -0,6349x + 148,79$	-0,138	> 0,05	$y = -0,6692x + 147,93$
HATTr	-0,292	> 0,05	$y = -0,7742x + 89,976$	-0,149	> 0,05	$y = -0,3283x + 87,154$
Cholesterol	-0,240	> 0,05	$y = -0,1093x + 5,7986$	0,286	> 0,05	$y = 0,0602x + 5,3961$
Triglycerid	-0,275	> 0,05	$y = -0,1747x + 3,9409$	0,072	> 0,05	$y = 0,0288x + 2,4043$
HDL-C	0,137	> 0,05	$y = 0,0092x + 1,0437$	0,051	> 0,05	$y = 0,0036x + 1,2246$
LDL-C	-0,206	> 0,05	$y = -0,082x + 3,3682$	0,332	< 0,05	$y = 0,0556x + 3,2083$
Glucose	-0,074	> 0,05	$y = -0,047x + 6,038$	-0,224	< 0,05	$y = -0,1526x + 7,3798$
Insulin	-0,132	> 0,05	$y = -0,2261x + 10,365$	-0,189	> 0,05	$y = -0,2343x + 13,008$
Leptin	-0,417	< 0,05	$y = -0,1722x + 5,7575$	-0,244	> 0,05	$y = -0,1659x + 16,277$
HOMA-IR	-0,134	> 0,05	$y = -0,0651x + 2,6412$	-0,261	> 0,05	$y = -0,1143x + 3,9694$

Nhận xét:

- Ở nhóm nam thừa cân, béo phì, nồng độ adiponectin tương quan nghịch với nồng độ leptin ($p < 0,05$).
- Ở nhóm nữ thừa cân, béo phì, nồng độ adiponectin tương quan nghịch với nồng độ glucose huyết tương ($p < 0,05$).

3.3.3. Liên quan, tương quan giữa tỷ leptin/adiponectin với một số yếu tố nguy cơ

3.3.3.1. Liên quan giữa tỷ leptin/adiponectin với một số yếu tố nguy cơ

Bảng 3.35. Liên quan giữa tỷ leptin/adiponectin với I₀G₀, HOMA, QUICKI

Tỷ leptin/adiponectin	Nhóm thừa cân, béo phì n = 70		Nhóm chứng n = 67		p
I ₀ G ₀ tăng	21	1,82 ± 0,97	8	1,04 ± 1,07	> 0,05
I ₀ G ₀ không tăng	49	2,02 ± 1,82	59	0,83 ± 0,73	< 0,05
p		> 0,05		> 0,05	
HOMA tăng	39	2,39 ± 1,83	16	1,14 ± 1,01	< 0,05
HOMA không tăng	31	1,42 ± 1,08	51	0,77 ± 0,66	> 0,05
p		> 0,05		> 0,05	
QUICKI giảm	40	2,37 ± 1,82	17	1,22 ± 1,02	> 0,05
QUICKI không giảm	30	1,42 ± 1,10	50	0,73 ± 0,63	> 0,05
p		> 0,05		> 0,05	

Ghi chú: Chỉ số HOMA-IR > 1,604 hoặc QUICKI < 0,912 gọi là kháng insulin.

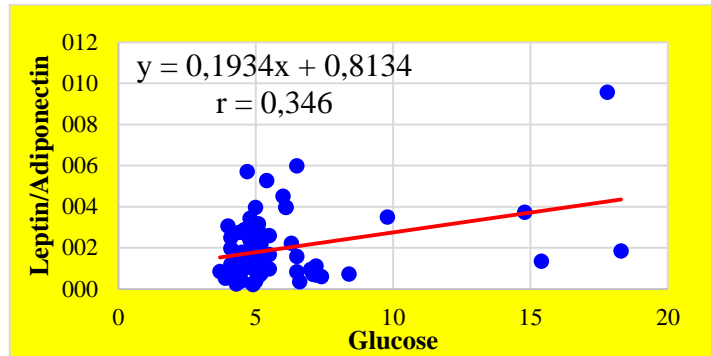
Nhận xét: Ở nhóm thừa cân, béo phì kháng insulin (HOMA-IR tăng), tỷ leptin/adiponectin cao hơn nhóm chứng (p < 0,05).

Bảng 3.36. Liên quan giữa tỷ leptin/adiponectin với biland lipid

Tỷ leptin/adiponectin	Nhóm thừa cân, béo phì n = 70		Nhóm chứng n = 67		p	
CHO	Tăng	48	2,06 ± 1,64	12	1,43 ± 0,99	> 0,05
	Không tăng	22	1,75 ± 1,56	55	0,73 ± 0,65	< 0,01
p			> 0,05		< 0,01	
TRI	Tăng	34	2,21 ± 1,93	15	0,87 ± 0,66	< 0,05
	Không tăng	36	1,73 ± 1,21	52	0,85 ± 0,80	< 0,01
p			> 0,05		> 0,05	
HDL	Giảm	9	1,58 ± 1,45	9	0,72 ± 0,71	> 0,05
	Không giảm	61	2,02 ± 1,64	58	0,87 ± 0,78	< 0,05
p			> 0,05		> 0,05	
LDL	Tăng	37	1,97 ± 1,27	7	1,28 ± 1,06	> 0,05
	Không tăng	33	1,95 ± 1,94	60	0,81 ± 0,72	< 0,01
p			> 0,05		> 0,05	

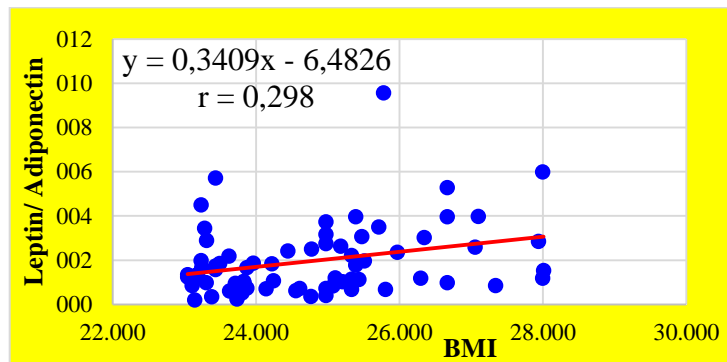
Nhận xét: Ở nhóm thừa cân, béo phì có nồng độ triglycerid tăng, tỷ leptin/adiponectin cao hơn nhóm chứng, (p < 0,05).

3.3.3.2. Tương quan giữa tỷ leptin/adiponectin với một số yếu tố nguy cơ



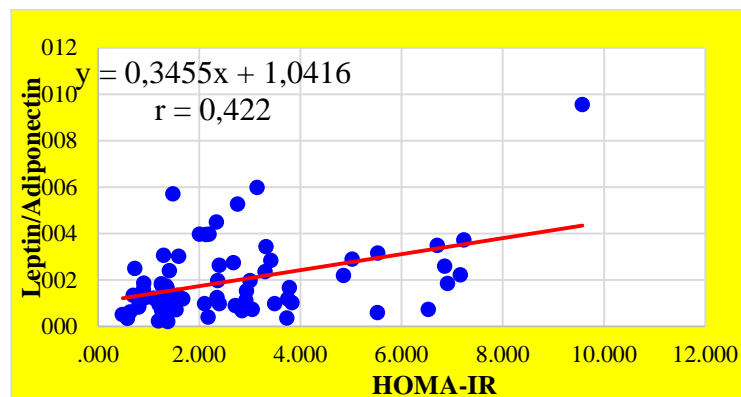
Biểu đồ 3.13. Tương quan giữa tỷ leptin/adiponectin và glucose

Nhận xét: Tỷ leptin/adiponectin tương quan thuận với nồng độ glucose huyết tương, $r = 0,346$ ($p < 0,01$).



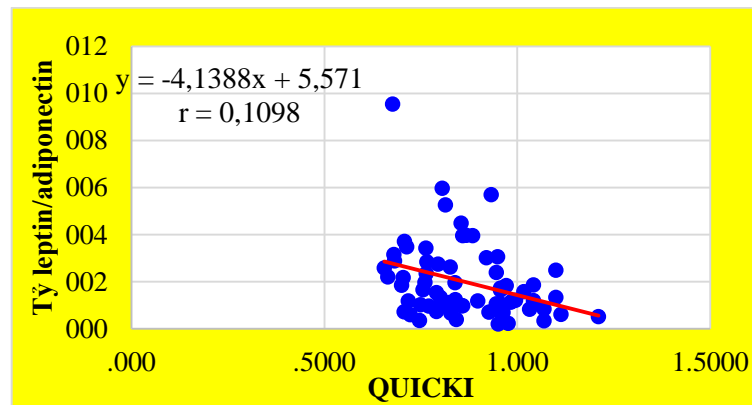
Biểu đồ 3.14. Tương quan giữa tỷ leptin/adiponectin và BMI

Nhận xét: Tỷ leptin/adiponectin tương quan thuận với BMI, $r = 0,298$ ($p < 0,01$).



Biểu đồ 3.15. Tương quan giữa tỷ leptin/adiponectin và HOMA-IR

Nhận xét: Tỷ leptin/adiponectin tương quan thuận với HOMA-IR với phương trình hồi qui là $y = 0,3455x + 1,0416$ và hệ số tương quan $r = 0,422$ ($p < 0,01$).



Biểu đồ 3.16. Tương quan giữa tỷ leptin/adiponectin và QUICKI

Nhận xét: Tỷ leptin/adiponectin tương quan nghịch với HOMA-IR với phương trình hồi qui là $y = -4,1388x + 5,571$ và hệ số tương quan $r = -0,331$ ($p < 0,01$).

3.3.3.3. Tương quan giữa tỷ leptin/adiponectin với một số yếu tố nguy cơ theo giới

Bảng 3.37. Tương quan giữa tỷ leptin/adiponectin với một số yếu tố nguy cơ ở nhóm thừa cân, béo phì theo giới

Chỉ số	Nam (n = 33)			Nữ (n = 37)		
	r	p	Hàm số tương quan	r	p	Hàm số tương quan
VB/VM	-0,043	> 0,05	$y = -0,0015x + 1,0229$	0,151	> 0,05	$y = 0,0031x + 0,9901$
BMI	0,389	< 0,05	$y = 0,6086x + 23,985$	0,324	< 0,05	$y = 0,2506x + 24,122$
HATT	0,250	> 0,05	$y = 5,3519x + 138,43$	0,172	> 0,05	$y = 2,2304x + 136,5$
HATTr	0,219	> 0,05	$y = 2,2029x + 83,019$	0,086	> 0,05	$y = 0,5065x + 83,038$
Cholesterol	0,351	< 0,05	$y = 0,6064x + 4,4287$	-0,125	> 0,05	$y = -0,0704x + 6,0936$
Triglycerid	0,383	< 0,05	$y = 0,9219x + 1,8136$	0,054	> 0,05	$y = 0,0586x + 2,5042$
HDL-C	0,183	> 0,05	$y = 0,0584x + 1,0152$	-0,129	> 0,05	$y = -0,0245x + 1,3177$
LDL-C	0,284	> 0,05	$y = 0,4286x + 2,3753$	-0,272	> 0,05	$y = -0,1224x + 3,9982$
Glucose	0,041	> 0,05	$y = 0,0982x + 5,6621$	0,438	< 0,01	$y = 0,8002x + 4,0317$
Insulin	0,292	> 0,05	$y = 1,8979x + 6,6869$	0,113	> 0,05	$y = 0,3739x + 10,038$
Leptin	-0,678	< 0,001	$y = 1,0609x + 3,461$	0,548	< 0,01	$y = 0,9988x + 12,31$
Adiponectin	-0,724	< 0,001	$y = -0,191x + 2,315$	-0,759	< 0,001	$y = -0,2831x + 4,9805$
HOMA-IR	0,335	> 0,05	$y = 0,614x + 1,4956$	0,416	< 0,01	$y = 0,4892x + 1,7416$

Nhận xét:

- Ở nhóm nam thừa cân, béo phì, tỷ leptin/adiponectin tương quan thuận với BMI, nồng độ cholesterol và triglycerid ($p < 0,05$).

- Ở nhóm nữ thừa cân, béo phì, tỷ leptin/adiponectin tương quan thuận với BMI, nồng độ glucose, leptin và HOMA-IR ($p < 0,01-0,05$).

- Ở cả nhóm nam và nữ thừa cân, béo phì, tỷ leptin/adiponectin tương quan nghịch với nồng độ adiponectin ($p < 0,001$).

3.3.4. Xác định điểm cắt của các chỉ số nhân trắc (VB, VB/VM và BMI) dự báo tăng nồng độ leptin, giảm nồng độ adiponectin và tăng tỷ leptin/adiponectin

3.3.4.1. Xác định điểm cắt của VB, VB/VM và BMI dự báo tăng nồng độ leptin

Bảng 3.38. Điểm cắt VB, tỷ VB/VM và BMI dự báo tăng nồng độ leptin

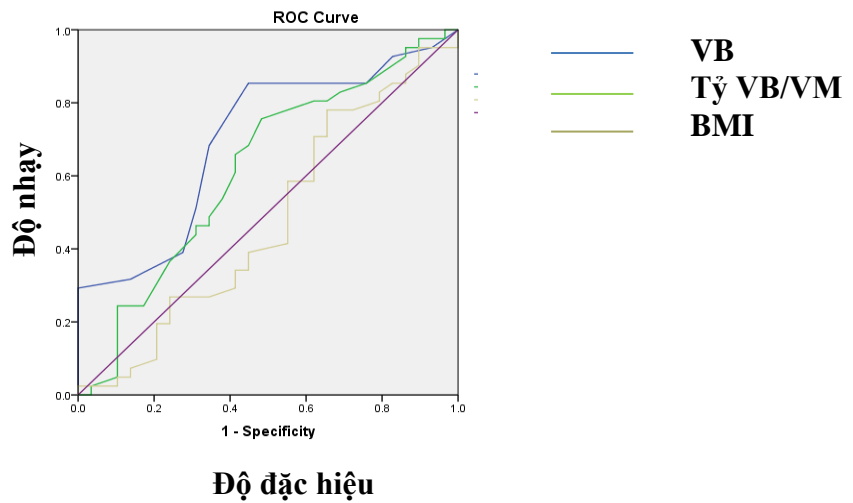
Chỉ số	Điểm cắt	AUC	95% Khoảng tin cậy	p	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
VB	89	0,697	0,576-0,801	$< 0,01$	55,17	85,37
VB/VM	0,99	0,618	0,494-0,731	$< 0,05$	51,72	75,61
BMI	24,78	0,522	0,399-0,643	$> 0,05$	55,17	58,54

Nhận xét:

- VB có điểm cắt 89; diện tích dưới đường cong (AUC) 0,697 dự báo tăng nồng độ leptin với khoảng tin cậy (KTC) 0,576-0,801; $p < 0,01$; độ nhạy 55,17% và độ đặc hiệu 85,37%.

- Tỷ VB/VM có điểm cắt 0,99; AUC = 0,618 dự báo tăng nồng độ leptin với KTC 0,496-0,731; $p < 0,05$; độ nhạy 51,72% và độ đặc hiệu 75,61%.

- BMI có điểm cắt 24,78; AUC = 0,559 dự báo tăng nồng độ leptin với KTC 0,435-0,677; $p > 0,05$; độ nhạy 40,74% và độ đặc hiệu 83,72%.



Biểu đồ 3.17. Đường cong ROC của VB, tỷ VB/VM và BMI dự báo tăng nồng độ leptin

3.3.4.2. Xác định điểm cắt của các chỉ số nhân trắc (VB, VB/VM và BMI) dự báo giảm nồng độ adiponectin

Bảng 3.39. Điểm cắt VB, tỷ VB/VM và BMI dự báo giảm nồng độ adiponectin

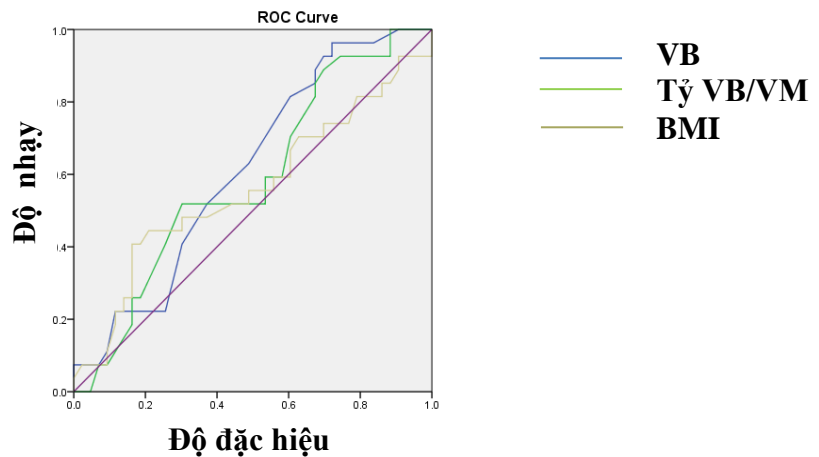
Chỉ số	Điểm cắt	AUC	95% Khoảng tin cậy	p	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
VB	82	0,614	0,490-0,728	> 0,05	96,3	27,9
VB/VM	1,03	0,587	0,463-0,703	> 0,05	51,85	69,77
BMI	25,44	0,559	0,435-0,677	> 0,05	40,74	83,72

Nhận xét:

- VB có điểm cắt 82; AUC = 0,614 dự báo giảm nồng độ adiponectin với KTC 0,490-0,728; độ nhạy 96,3%; độ đặc hiệu 27,9% ($p > 0,05$).

- Tỷ VB/VM có điểm cắt 1,03; diện tích AUC = 0,587 dự báo giảm nồng độ adiponectin với KTC 0,463-0,703; độ nhạy 51,85%; độ đặc hiệu 69,77% ($p > 0,05$).

- BMI có điểm cắt 25,44; AUC = 0,559 dự báo mức giảm nồng độ adiponectin với KTC 0,435-0,677; độ nhạy 40,74% và độ đặc hiệu 83,72% ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.18. Đường cong ROC của VB, tỷ VB/VM và BMI dự báo giảm nồng độ adiponectin

3.3.4.3. Xác định điểm cắt của VB, VB/VM và BMI dự báo tăng tỷ leptin/adiponectin

Bảng 3.40. Điểm cắt VB, tỷ VB/VM và BMI dự báo tăng tỷ leptin/adiponectin

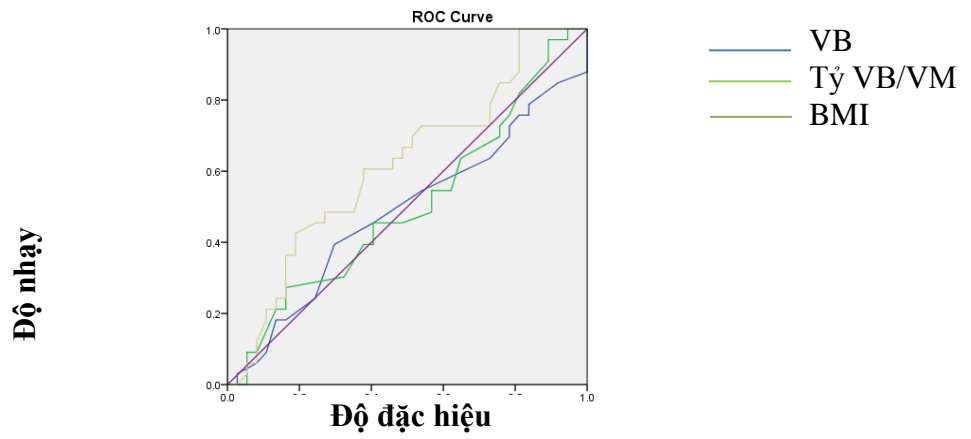
Chỉ số	Điểm cắt	AUC	95% Khoảng tin cậy	p	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
VB	80	0,514	0,392-0,636	> 0,05	12,12	100
VB/VM	1,034	0,503	0,381-0,625	> 0,05	27,27	83,76
BMI	25,33	0,617	0,493-0,677	> 0,05	42,42	81,08

Nhận xét:

- VB có điểm cắt 80; AUC = 0,514 dự báo tăng của tỷ leptin/adiponectin, với KTC 0,392-0,636; độ nhạy 12,12% và độ đặc hiệu 100% ($p > 0,05$).

- VB/VM có điểm cắt 1,03; AUC = 0,587 dự báo tăng tỷ leptin/adiponectin với KTC 0,381-0,625; độ nhạy 27,27% và độ đặc hiệu 83,76% ($p > 0,05$).

- BMI có điểm cắt 25,33; AUC = 0,617 dự báo tăng tỷ leptin/adiponectin, với KTC 0,493-0,677; có độ nhạy 42,42% và độ đặc hiệu 81,08% ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.19. Đường cong ROC của VB, tỷ VB/VM và BMI dự báo tăng tỷ leptin/adiponectin

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

4.1.1. Phân bố mẫu nghiên cứu

Mẫu nghiên cứu của chúng tôi gồm 137 đối tượng thỏa mãn các tiêu chuẩn được chia thành hai nhóm:

- Nhóm chứng có 67 người bình thường chiếm 48,9%. Nhóm chứng là nhóm gồm các đối tượng có thể trọng bình thường thỏa mãn các yêu cầu: tuổi từ 18 trở lên, chỉ số BMI từ 18,5 đến 22,9.

- Nhóm bệnh gồm 42 người thừa cân chiếm tỷ lệ 30,6% và 28 người béo phì chiếm 20,4%. Đây là các cỡ mẫu đủ cho nghiên cứu để có thể tiến hành so sánh các tham số về trung bình và tỷ lệ giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.

Hiện nay, chưa có tỷ lệ thừa cân, béo phì thống nhất trong cộng đồng ở Việt Nam [18]. Yêu cầu cân đối giữa nhóm bệnh và nhóm chứng về các yếu tố nguy cơ kinh điển của béo phì. Các nhóm nghiên cứu thỏa mãn các tiêu chuẩn loại trừ như mắc bệnh mạn tính, nhiễm khuẩn cấp, đột quỵ, dùng các thuốc ảnh hưởng kết quả xét nghiệm, những người không làm đủ các thông số nghiên cứu. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu mô tả cắt ngang. Đây là một nghiên cứu dịch tễ học được thực hiện tại một thời điểm hay trong khoảng một thời gian ngắn, mỗi đối tượng chỉ thu thập thông tin một lần và không theo dõi xuôi theo thời gian. Cỡ mẫu đủ lớn để hiệu chỉnh một số yếu tố nguy cơ kinh điển đối với béo phì (giới tính, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu,...), có thể tiến hành so sánh trung bình và tỷ lệ các tham số giữa nhóm bệnh với nhóm chứng.

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng của các nhóm nghiên cứu

4.1.2.1. Phân bố tỷ lệ thừa cân, béo phì

Tỷ lệ thừa cân và béo phì đang gia tăng ở mức báo động ở các nước phát triển và đang phát triển trên toàn thế giới. Nghiên cứu dịch tễ học cho thấy thừa cân và béo phì là yếu tố nguy cơ quan trọng đối với đái tháo đường, bệnh tim mạch, ung

thur và tử vong sớm. Tỷ lệ thừa cân và béo phì đã được báo cáo từ các quốc gia riêng lẻ ở các vùng khác nhau trên thế giới. Tuy nhiên, những dữ liệu này vẫn chưa được tổng kết và tổng hợp một cách có hệ thống để ước lượng tỷ lệ thừa cân, béo phì trên toàn thế giới và những gánh nặng kinh tế từ thừa cân và béo phì gây ra.

Hiện nay, có nhiều công trình nghiên cứu lớn đã được tiến hành nhằm xác định tỷ lệ thừa cân, béo phì trên thế giới. Điển hình như nghiên cứu của T Kelly và cộng sự (2005) đã xác định tỷ lệ hiện mắc về thừa cân và béo phì ở các mẫu đại diện từ 106 quốc gia, bao gồm khoảng 88% dân số thế giới qua đó ước tính tổng tỷ lệ thừa cân, béo phì trên thế và dự báo tỷ lệ thừa cân, béo phì toàn cầu vào năm 2030. T Kell và cộng sự đã thu được kết quả sau: tỷ lệ phần trăm béo phì được chuẩn hóa theo độ tuổi ở những người trên 20 tuổi trở lên trong năm 2005 theo các khu vực trên thế giới là 23,2 % (khoảng tin cậy 95 % CI). Từ 22,8-23,5 % dân số trưởng thành trên thế giới đã thừa cân, trong đó 24,0 % nam giới (23,4-24,5 %) và 22,4 % phụ nữ (21,9-22,9 %). Tỷ lệ béo phì cao hơn ở phụ nữ so với nam giới ở tất cả các khu vực trên thế giới. Tuy nhiên, mối quan hệ giữa thừa cân và giới tính khác nhau giữa các khu vực trên thế giới. Ngoài ra, tỷ lệ hiện mắc bệnh béo phì có xu hướng tăng theo độ tuổi cho đến khi đạt đỉnh điểm ở nhóm tuổi trung niên và giảm sau đó. Không có mối liên hệ thống nhất giữa tỷ lệ thừa cân và tuổi tác [62].

Tại Việt Nam, theo nghiên cứu của Lê Bạch Mai và cộng sự (2005), tỷ lệ thừa cân - béo phì ở những người trưởng thành ở nước ta năm 2005 theo phân loại của WHO với $BMI \geq 23$ là 16,3% [15]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ béo phì chung là 20,4% cao hơn so với nghiên cứu của Lê Bạch Mai và cộng sự 16,3% nhưng thấp hơn so với nghiên cứu trên của Kelly T và cộng sự là 23,2% [62], thấp hơn so với nghiên cứu của Trần Thừa Nguyên 24,37% [18], Lê Văn Bằng 55,24 % [4]. So với các số liệu về tỷ lệ béo phì ở Hoa Kỳ (gần 30,5% người lớn) thì chúng tôi thấp hơn [18]. Tỷ lệ thừa cân của chúng tôi là 30,6% thấp hơn so với người thừa cân ở thành phố Huế 44,76%, ở Israel vào năm 2001 (39,3%). Thấp hơn nhiều lần tỷ lệ thừa cân ở Hoa Kỳ 64% [8]. Nhìn chung, cỡ mẫu của chúng tôi nhỏ so với các nghiên cứu trên nên có khác biệt.

4.1.2.2. Chỉ số nhân trắc của các nhóm nghiên cứu

Béo phì là vấn đề sức khỏe, là bệnh tật có tốc độ gia tăng nhanh chóng trên toàn thế giới. Có rất nhiều phương pháp đánh giá thừa cân, béo phì và phân bố mỡ như đo trọng lượng, chiều cao, VB, VM, tỷ VB/VM, BMI [61]. Trong nhiều năm, tỉ VB/VM (WHR) được sử dụng để đánh giá sự phân bố mỡ cơ thể. Nhưng trong một số nghiên cứu, người ta đã thông báo rằng chu vi VB có liên quan mật thiết với sự phân bố mỡ trung bình so với tỷ VB/VM. Gần đây, các nghiên cứu nhân trắc học về tỷ VB/CC (WHtR) đã được chứng minh là có tương quan tốt hơn với các yếu tố nguy cơ chuyển hóa. Tuy nhiên, phương pháp tốt nhất để đánh giá sự phân bố mỡ là chụp cắt lớp vi tính. Phương pháp này không phải là phương pháp thường quy do phơi nhiễm phóng xạ và chi phí cao [93]. Do đó, phương pháp áp dụng để đánh giá béo phì là BMI vì dễ thực hiện, không tốn kém.

Khác với đo trọng lượng cơ thể đơn giản, BMI là cách tiếp cận thông dụng nhất để mô tả mức độ béo phì ở từng cá nhân. Biện pháp này đã được Quetelet đưa ra vào đầu thế kỷ 19. Chỉ số của Quetelet sau đó được đổi tên thành BMI bởi Ancel Keys, là tỷ số của trọng lượng trên chiều cao bình phương. BMI hiện nay được áp dụng rất thông dụng để ước tính mỡ cơ thể (estimate body fat), để phân độ béo phì, không chỉ trong các nghiên cứu dịch tễ học mà còn trong thực hành lâm sàng [39].

Nghiên cứu này chúng tôi chọn hai phương pháp phối hợp để đánh giá béo phì, đó là dựa vào cân nặng, chiều cao và các vòng của cơ thể với các chỉ số cụ thể là BMI và vòng bụng. Đây là những tiêu chí có các ưu điểm là dễ thực hiện, không tốn kém, được sử dụng rộng rãi nhất trong các nghiên cứu dịch tễ. Đặc biệt, BMI đã được Tổ chức Y tế Thế giới công nhận và dựa vào tiêu chuẩn phân loại béo phì dành cho người trưởng thành.

Chỉ số khối cơ thể (BMI) ở nhóm chúng của chúng tôi là $21,2 \pm 1,0$ nằm trong giới hạn bình thường theo WHO cho châu Á. Kết quả này gần tương đương so với BMI trong cộng đồng người Việt Nam $21,9 \pm 3,6$ [18], Nguyễn Cửu Lợi $22,52 \pm 3,06$ [13], Trần Thừa Nguyên $20,92 \pm 1,15$ [18] và Nguyễn Kim Lưu $19,9 \pm 1,0$ [12]. So với các nghiên cứu ở trong nước, chỉ số khối cơ thể BMI ở nhóm béo phì

của chúng tôi là: $26,18 \pm 1,0$ tương đương với nghiên cứu của Trần Thừa Nguyên $27,22 \pm 1,39$ ở nhóm béo phì độ I. Nhóm thừa cân chúng tôi có BMI $23,8 \pm 0,6$ tương đương cả ở nhóm thừa cân trong nghiên cứu Trần Thừa Nguyên $23,91 \pm 0,49$ [18]. Chỉ số BMI ở nhóm béo phì của chúng tôi $26,18 \pm 1,0$ cao hơn so với nghiên cứu của Đào Thị Dừa và Nguyễn Hải Thủy $24,49 \pm 0,94$. Nghiên cứu của hai tác giả này xem béo phì khi BMI ≥ 23 còn nhóm béo phì của chúng tôi tính từ BMI 25 trở lên, tức là béo phì độ I theo tiêu chuẩn WHO cho người châu Á. Nhóm béo phì của chúng tôi đều là béo độ I theo tiêu chuẩn của WHO áp dụng cho người châu Á, thấp hơn so với BMI đối tượng nghiên cứu của Al Hamodi Z và cộng sự ở Yemen là 34,0 (32,5-35,5) [29], Stepień M và cộng sự tại Ba Lan ($34,5 \pm 3,0$) [94], Buyukbese M. A và cộng sự tại Thổ Nhĩ Kỳ ($37,58 \pm 2,96$) [70]. Đây là do chẩn đoán béo phì theo WHO với BMI ≥ 30 , không áp dụng cho châu Á.

4.1.2.3. Các thông số chỉ điểm béo phì khác

• Chỉ số mỡ nội tạng (VAI)

Béo bụng (béo trung tâm) hiện nay được biết rõ có liên quan đến nguy cơ mắc hàng loạt bệnh lý nguy hiểm như bệnh tim mạch, chuyển hóa và ung thư, tỷ lệ tử vong cao hơn so với bệnh béo phì ngoại biên. Bằng chứng này làm nổi bật tầm quan trọng của vị trí mô mỡ trong việc xác định những ảnh hưởng bất lợi của nó.

Bệnh béo phì là một rối loạn không đồng nhất. Những người béo phì khác nhau về sự phân bố mỡ trong cơ thể và mức độ nguy cơ đối với bệnh lý tim mạch và chuyển hóa. Béo bụng mang nguy cơ cao phát triển đái tháo đường và các biến cố tim mạch trong tương lai hơn là béo phì ngoại vi hoặc mỡ đùi. Có sự khác biệt giữa mô mỡ dưới da (SCAT) và mô mỡ nội tạng (VAT) có trong khoang bụng. Hai loại mỡ này khác biệt nhau về mặt giải phẫu, sinh lý, tế bào, phân tử... Về mặt giải phẫu, mô mỡ nội tạng (VAT) chủ yếu ở mạc nối, mạc treo ruột liên hệ trực tiếp với tuần hoàn gan. So với SCAT, VAT có nhiều tế bào, mạch máu và chứa một số lượng lớn các tế bào viêm và các tế bào miễn dịch khác. VAT có nhiều thụ thể glucocorticoid và androgen hơn so với SCAT. Tế bào mỡ của VAT có hoạt tính chuyển hóa nhiều hơn, nhạy cảm hơn sự phân hủy lipid và kháng insulin nhiều hơn tế bào mỡ của SCAT. VAT có khả năng tạo

ra các acid béo tự do cao hơn và nhạy hơn với kích thích adrenergic SCAT, trong khi SCAT có vai trò trong sự hấp thu các acid béo và triglyceride trong máu. VAT mang lại dự báo lớn hơn về tử vong so với SCAT [59].

Trong các thông số đánh giá béo phì kinh điển, vòng bụng có thể không phải là một chỉ số tốt nhất để phản ánh mỡ nội tạng đặc biệt trên những người béo phì nói chung vì vòng bụng có tương quan cao với mỡ dưới da hơn so với mô mỡ tạng. Chỉ số mỡ nội tạng (VAI) là một chỉ số giới tính mới dựa trên chu vi vòng bụng, BMI và các thông số lipid. Mặc dù VAI không thực sự ước tính độ béo phì nội tạng nhưng nó phản ánh khá chính xác chức năng mỡ nội tạng và tình trạng kháng insulin [28].

Amato M. C và cộng sự (2010) đã thực hiện nghiên cứu hồi cứu có tính chất tiên phong xác định VAI như một chỉ số giới tính đặc hiệu mới dựa trên chu vi vòng bụng, BMI, triglycerides và HDL, gián tiếp thể hiện chức năng mỡ nội tạng trên 1498 người. Các tác giả đã đánh giá mối liên quan giữa VAI với các yếu tố biến cố tim mạch và mạch não kinh điển như thiếu máu cơ tim, nhồi máu cơ tim, thiếu máu não thoáng qua hay nhồi máu não. Tất cả các thành phần của hội chứng chuyển hóa có mặt đáng kể ở các nhóm VAI cao. VAI có liên quan độc lập với biến cố tim mạch ($p < 0,001$) và các biến cố mạch máu não ($p = 0,025$). VAI cũng cho thấy tương quan nghịch đáng kể với độ nhạy insulin ở giai đoạn tăng glucose máu trong một nhóm bệnh nhân ($r = - 0,721$; $p < 0,001$) [32].

Stepień M và cộng sự (2014) tại Ba Lan khi nghiên cứu trên các đối tượng béo phì kháng insulin và béo phì không kháng insulin đã thấy rằng: cân nặng, chiều cao, VB, VM, tỉ VB/VM, tỷ trọng lượng/chiều cao, VAI và BAI. Trong nhóm béo phì kháng insulin, VB và VAI cao đáng kể hơn nhóm béo phì không kháng insulin ($113,9 \pm 11,1$ so với $105,3 \pm 9,8$ cm, $p < 0,01$ và $2,3 \pm 1,1$ so với $1,6 \pm 0,9$, $p < 0,05$). Các tác giả đã thấy rằng đề kháng insulin liên quan đến béo phì nội tạng được mô tả bởi VAI, VB. Và VAI, BAI có thể là chỉ số hữu ích ở bệnh nhân béo phì, đặc biệt là béo phì với kháng insulin [94].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy VAI ở nhóm thừa cân, béo phì kháng insulin và nhóm thừa cân béo phì không kháng insulin đều cao hơn nhóm chứng: $4,57 \pm 3,8$;

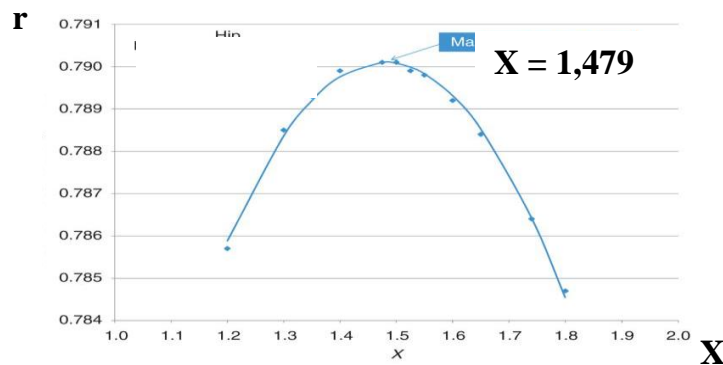
4,04 ± 3,24 so với 2,27 ± 1,18 với $p < 0,001$. Giá trị VAI của chúng tôi phù hợp với Stepień M [94]. So với nghiên cứu của Amato M. C thì nghiên cứu của chúng tôi có cỡ mẫu quá nhỏ so với nghiên cứu trên và cũng không phải là nghiên cứu hồi cứu nên chúng tôi không thể đánh giá liên quan VAI với các biến cố tim mạch, chuyển hóa [32]. Nhưng chúng tôi nhận ra vấn đề quan trọng ở đây là: sự đơn giản của phép đo vòng bụng, BMI và định lượng TRI, HDL máu không khó khăn đã làm cho các thông số trên trở thành những chỉ số phổ biến và dễ dàng áp dụng cho việc đánh giá sự rối loạn chức năng của mô mỡ bụng. Mặc dù VAI không phải là công cụ chẩn đoán cho các biến cố tim mạch và mạch máu não nhưng VAI có thể là một công cụ hữu ích trong thực hành lâm sàng hàng ngày và trong các nghiên cứu về cộng đồng để đánh giá nguy cơ tim chuyển hóa liên quan đến béo bụng.

• **Chỉ số mỡ cơ thể (BAI)**

Có nhiều phương pháp khác nhau để đánh giá béo phì. Phương pháp đo hấp thụ tia X năng lượng kép (DXA) là chính xác nhất để định lượng lượng mỡ trong cơ thể, chụp cắt lớp vi tính và chụp cộng hưởng từ có thể đánh giá sự phân bố mỡ trong cơ thể. Tuy nhiên, các phương pháp này phức tạp, tốn kém, đòi hỏi nhân lực, trang thiết bị và mất nhiều thời gian nên sẽ không khả thi khi áp dụng thường xuyên ở các cơ sở lâm sàng. Về mặt công nghệ thiết bị phải đầu tư với chi phí không hề nhỏ. Các phương pháp thay thế như phân tích trở kháng và độ dày nếp da cũng có thể được sử dụng nhưng thường có độ chính xác không cao. Khác với đo trọng lượng cơ thể đơn giản, BMI là cách tiếp cận thông dụng nhất để mô tả mức độ béo phì ở từng cá nhân. Biện pháp này đã được Quetelet đưa ra vào đầu thế kỷ 19 [39]. Chỉ số của Quetelet sau đó được đổi tên thành BMI bởi Ancel Keys, là tỷ số của trọng lượng trên chiều cao bình phương. BMI hiện nay được áp dụng rất thông dụng để ước tính mỡ cơ thể (estimate body fat), để phân độ béo phì mặc dù người ta biết rằng nó không phải là một thước đo chính xác về độ béo phì ở từng bệnh nhân. Chỉ số BMI là không chính xác đối với người có trọng lượng cơ thể cao như vận động viên và không thể bao phủ hết các chủng tộc khác nhau. Rất có thể là bệnh nhân bị chẩn đoán sai là có mỡ cơ thể không phù hợp do sự thay đổi khối lượng cơ và rằng một

số người béo phì sẽ bị bỏ sót. Xác định béo phì ở trẻ em là đặc biệt khó khăn. Ở trẻ em, cách tiếp cận phổ biến nhất để xác định thành phần cơ thể là sử dụng BMI bình thường theo độ tuổi. Điều này dẫn đến việc tính toán phức tạp đòi hỏi phải truy cập vào phần mềm tính toán hoặc sử dụng bảng biểu và bảng biểu có thể không có sẵn cho những người làm việc trong lĩnh vực y tế và dinh dưỡng. Hơn nữa, BMI không thể được tính toán ở những nơi không thể đo được chính xác về trọng lượng cơ thể như tại các quốc gia kém phát triển. Nhằm bổ sung cho khiếm khuyết trên, BAI là một chỉ số thay thế ra đời. BAI được sử dụng để phản ánh phần trăm mỡ cơ thể của người trưởng thành [39]. Đây được xem là chỉ số hữu ích để ước lượng mỡ cơ thể [34]. Và thậm chí khi BMI bình thường, phần trăm mỡ cơ thể cao sẽ là nguy cơ rất cao của béo phì và đái tháo đường týp 2 [35].

Bergman R. N và cộng sự (2011) là những tác giả tiên phong trong việc nghiên cứu đề xuất công thức tính BAI bằng nghiên cứu BetaGene. Các tác giả đã nghiên cứu trên 1733 người Mỹ gốc Mexico. Biện pháp để đánh giá béo phì ở đây là phần trăm mỡ cơ thể của tất cả các đối tượng nghiên cứu được xác định bằng phương pháp hấp thụ tia X năng lượng kép (DXA). Các tác giả xác định mối liên quan giữa phần trăm mỡ toàn bộ được đo bằng DXA với các thông số: chiều cao, cân nặng, tuổi, vòng hông, vòng bụng, và BMI. Kết quả cho thấy tương quan thuận chặt chẽ ($r = 0,602$) giữa phần trăm mỡ cơ thể và vòng hông, $p < 0,001$. Phần trăm mỡ cơ thể có tương quan nghịch chặt chẽ với chiều cao trong nhóm này ($r = -0,524$, $p < 0,001$). Tương quan giữa BAI và phần trăm mỡ cơ thể được tối đa hóa với giá trị $r = 0,790$, khi giá trị của số mũ nằm giữa 1,47 và 1,5. Để xác định chính xác giá trị của số mũ mà ở đó mối tương quan được tối đa hóa, các tác giả đã trang bị một hình parabol cho giá trị số mũ và mối tương quan quan sát được giữa phần trăm chất béo cơ thể và BAI. Sử dụng đạo hàm đã xác định rằng hàm parabol có một cực đại tại $X = 1,479$, rất gần với 1,5. Ngoài ra, BAI với số mũ là 1,5 giữ lại tương quan của $r = 0,790$. Từ đó, khả năng của BAI để dự đoán phần trăm mỡ cơ thể đã được xác định: $BAI = \text{vòng hông}/(\text{chiều cao})^{1,5}$.



Hình 4.1. Cách tính toán để tìm công thức xác định BAI [39].

Bergman R. N và cộng sự còn đề xuất phương trình tính toán phần trăm mỡ cơ thể: % mỡ cơ thể = $0,93 \times \text{BAI} - 14,89$ [39].

Nghiên cứu của Stepień M và cộng sự năm 2014 tại Ba Lan trên các đối tượng béo phì kháng insulin và béo phì không kháng insulin đã thấy rằng: khối lượng, chiều cao, VB, VM, tỉ VB/VM, tỷ lệ trọng lượng/chiều cao, VAI và BAI trong nhóm béo phì kháng insulin cao hơn ở nhóm béo phì không kháng insulin. Giá trị BAI ở nghiên cứu này là $38,7 \pm 7,7$ so với $38,6 \pm 6,8$; $p > 0,05$ [94]. Một nghiên cứu khác của Stepień M (2014), BAI trên 65 bệnh nhân béo phì, nhóm béo phì tăng huyết áp cũng cao hơn so với nhóm béo phì không tăng huyết áp ($39,7 \pm 7,4$ so với $35,0 \pm 6,1$) nhưng không có ý nghĩa thống kê. BAI của nhóm nữ cao hơn nam giới ($41,7 \pm 6,9$ và $33,5 \pm 5,0$, $p < 0,0001$) [95]. Các giá trị BAI thu được trong nghiên cứu của chúng tôi cũng nhận thấy tương đồng các nghiên cứu trên: ở nhóm thừa cân, béo phì kháng insulin BAI cao hơn nhóm thừa cân, béo phì không kháng insulin ($27,54 \pm 2,58$ và $26,67 \pm 2,07$), $p > 0,05$. Các giá trị BAI của chúng tôi đều thấp so với các nghiên cứu trên từ châu Âu. Điều này được giải thích do sự khác biệt tâm vóc thể trạng của từng chủng tộc.

4.1.2.4. Huyết áp và tỷ lệ tăng huyết áp

Béo phì là một yếu tố nguy cơ đối với nhiều bệnh, bao gồm đái tháo đường tít 2, bệnh tim mạch, tăng huyết áp và ung thư. Sự gia tăng tỷ lệ bệnh mạn tính như đái tháo đường, tăng huyết áp, ung thư sẽ là gánh nặng y tế cho mọi quốc gia. Hiện tại, nhiều nước đã có những nỗ lực mạnh mẽ để cố gắng đảo ngược tình trạng béo phì gia tăng mặc dù rất khó khăn. Điều quan trọng là tập trung vào những nỗ lực để

giảm sự béo phì đối với những nhóm có nguy cơ mắc bệnh mạn tính có liên quan đến béo phì cao nhất [39]. Nguyên nhân béo phì rất phức tạp, có thể là một rối loạn phát triển từ sự tương tác giữa kiểu gen và môi trường liên quan đến các yếu tố xã hội, hành vi, văn hóa. Béo phì làm tăng nguy cơ mắc tăng huyết áp, đái tháo đường týp 2, bệnh tim mạch, ung thư... Mặc dù béo phì có liên quan rõ ràng đến sự gia tăng tỷ lệ tăng huyết áp, nhiều người béo phì có thể không bị tăng huyết áp. Các yếu tố bảo vệ có thể tồn tại, sự di truyền và khác biệt chủng tộc hoặc các yếu tố môi trường có thể bảo vệ bệnh nhân béo phì chống lại sự phát triển của tăng huyết áp và các bệnh khác. Đột biến đặc hiệu của leptin nhận thấy trong các mô hình động vật béo phì không tăng huyết áp. Hơn nữa, sự tương tác giữa gen và môi trường có thể làm thay đổi biểu hiện gen cũng có thể góp phần vào tính di truyền của tăng huyết áp do béo phì. Sự khác biệt về dinh dưỡng, hệ vi khuẩn ruột, tập luyện thể lực có thể đóng một vai trò quan trọng trong sự hiện diện hoặc không của tăng huyết áp trong béo phì. Hoạt động của thần kinh giao cảm có thể thúc đẩy tăng huyết áp liên quan béo phì. Hơn nữa, sự tương tác giữa gen và môi trường có thể có khả năng thay đổi biểu hiện gen và các cơ chế biểu sinh cũng có thể góp phần vào tính di truyền của tăng huyết áp do béo phì [67].

Tăng HA là một trong những yếu tố nguy cơ nổi trội ở người thừa cân, béo phì. Các trị số huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương trong nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm thừa cân có 23/42 trường hợp tăng HA, chiếm tỷ lệ 54,8%, tăng HA ở người béo phì chiếm tỷ lệ 82,1%. Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Nhạn, Trần Trọng Lam (2012): tỷ lệ tăng HA ở người béo phì là 58,57% [16]. Tỷ lệ tăng HA nhóm béo phì của chúng tôi cũng cao hơn tỷ lệ tăng HA ở người béo phì có vòng bụng ≥ 90 cm trong nghiên cứu của Nguyễn Hải Thủy và cộng sự là 46,42% [23].

Theo Khảo sát Sức khỏe và Dinh dưỡng Quốc gia của Hàn Quốc 2013 (KNHANES), tỷ lệ hiện mắc tăng HA theo chuẩn tuổi của người Hàn khoảng 30% ở người lớn trên 30 tuổi [92]. Ở Cuba là 40%, trong quần thể người có tuổi ở Bangkok - Thái Lan (1998) là 36,5% thì tỷ lệ tăng HA trong nhóm đối tượng thừa

cân và béo phì của chúng tôi cao hơn. Điều này được giải thích vì chính béo phì là yếu tố nguy cơ gây tăng HA.

4.1.3. Một số chỉ số sinh hóa ở các nhóm nghiên cứu

4.1.3.1. Rối loạn bilan lipid máu trên đối tượng thừa cân, béo phì

Bệnh béo phì là vấn đề sức khỏe đang phát triển nhanh chóng trên toàn thế giới. Sự béo phì và sự phân bố mỡ trong cơ thể là những yếu tố dự báo quan trọng cho bệnh mạch vành. Hơn nữa, chúng có liên quan với một số bệnh mãn tính trong đó có rối loạn lipid máu tăng huyết áp [93]. Béo phì trung tâm là nguyên nhân chính gây nên đề kháng insulin, ban đầu có sự tăng insulin máu bù đắp, dần dần điều này chịu trách nhiệm cho phần lớn những rối loạn chuyển hóa lipid chứ không phải tất cả bất thường lipoprotein đi kèm. Có ba yếu tố rối loạn lipid máu chính xảy ra ở người béo phì là: tăng các lipoprotein giàu triglyceride lúc đói và sau ăn, giảm HDL-C và tăng LDL nhỏ đậm đặc [8].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm béo phì có giá trị trung bình của cholesterol toàn phần $5,51 \pm 1,41$ mmol/l, nhóm thừa cân cholesterol toàn phần $5,64 \pm 1,29$ mmol/l đều cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Tương tự, nhóm béo phì có giá trị trung bình của triglycerid $2,92 \pm 2,21$ mmol/l, nhóm thừa cân có giá trị trung bình của triglycerid $2,77 \pm 1,99$ mmol/l đều cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Nồng độ trung bình LDL-C của nhóm béo phì và nhóm thừa cân lần lượt là $3,22 \pm 1,27$ mmol/l và $3,41 \pm 1,47$ mmol/l đều cao hơn nồng độ LDL-C của nhóm chứng $2,6 \pm 0,82$ mmol/l (p từ $< 0,01$ đến $< 0,05$). Còn nồng độ HDL-C của nhóm thừa cân $1,15 \pm 0,26$ mmol/l và nhóm béo phì $1,23 \pm 0,41$ mmol/l đều thấp hơn so với nhóm chứng $1,19 \pm 0,35$ mmol/l nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tất cả giá trị các thông số bilan lipid của nhóm thừa cân không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với nhóm chứng lẫn nhóm béo phì. Các giá trị bilan lipid trên các nhóm nghiên cứu của chúng tôi nhìn chung là tương đương Trần Thừa Nguyên [18]. Nguyễn Kim Lưu (2012) khi nghiên cứu trên những người béo phì không đái tháo đường tít 2 tại Bệnh viện Nội tiết Trung ương và Trung tâm nghiên cứu Y Dược học quân sự-Học viện Quân Y thu được các kết quả như sau: cholesterol toàn phần là $5,29 \pm 1,33$ mmol/l; triglycerid là $3,15 \pm 1,53$ mmol/l;

HDL-C là $1,05 \pm 0,42$ mmol/l và LDL-C là $3,22 \pm 1,01$ mmol/l. Tác giả nghiên cứu trên người béo phì có đái tháo đường týp 2 thì thấy bilan lipid máu đều cao hơn nhóm béo phì không đái tháo đường týp 2, có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$) [12]. Các chỉ số triglycerid, HDL-C, LDL-C của chúng tôi tương đương với tác giả. Cholesterol toàn phần thì nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn. Có lẽ do số lượng bệnh nhân béo phì của chúng tôi không đủ lớn và mức độ béo không nhiều, tất cả bệnh nhân béo phì của chúng tôi đều là béo phì độ I.

Tỷ lệ rối loạn các chỉ số lipid máu ở nhóm béo phì của chúng tôi: tăng cholesterol toàn phần là 60,7%; tăng triglyceride 42,9%; giảm HDL-C 14,3% và tăng LDL-C 50%. Qua đó nhận thấy tỷ lệ tăng cholesterol và LDL-C của chúng tôi cao hơn so với tỷ lệ tăng các chỉ số lipid máu từ nghiên cứu của Nguyễn Thị Nhạn và Trần Trọng Lam (2012) với tăng cholesterol toàn phần 40%; tăng triglyceride 61,43%; giảm HDL-C 17,14% và tăng LDL-C 17,14% [16]. Theo Trần Thừa Nguyên và cộng sự (2006) là 100% bệnh nhân hội chứng chuyển hóa có tăng triglycerid máu [17]. Kết quả của chúng tôi có tỷ lệ tăng triglycerid thấp hơn còn các chỉ số lipid còn lại tương đương với nghiên cứu của Đào Thị Dừa (2006) trên 109 người béo phì [9]. Có lẽ do số lượng nhóm béo phì của chúng tôi chưa đủ lớn.

Tỷ lệ tăng cholesterol và tăng triglycerid của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Nguyễn Hải Quý Trâm, Nguyễn Hải Thủy và cộng sự (2012) [23]. Ở nhóm thừa cân của chúng tôi, tỷ lệ rối loạn các chỉ số lipid máu: tăng cholesterol toàn phần là 70,3%; tăng triglyceride 52,4%; giảm HDL-C 11,9% và tăng LDL-C 54,8%. Nhóm thừa cân trong nghiên cứu của Trần Thừa Nguyên tăng cholesterol toàn phần 58,9%; tăng triglyceride 42,47%; giảm HDL-C 12,33% và tăng LDL-C 52,05% (bảng 3.9). Chúng tôi thấy rằng tỷ lệ các rối loạn về triglyceride và HDL-C và LDL-C của chúng tôi là tương đương [18].

Ghi nhận của chúng tôi ở trên về sự gia tăng nồng độ các chỉ số lipid máu như cholesterol, triglycerid, LDL-C và tỷ lệ tăng các chỉ số lipid máu cũng tương tự như các nghiên cứu ngoài nước như Kotani K và cộng sự (2011) tại Nhật Bản, Chou H. H và cộng sự tại Đài Loan [45], [69].

4.1.3.2. Nồng độ glucose máu đói của các nhóm nghiên cứu

Độc lập với giảm cân, sự giảm đơn độc năng lượng có thể cải thiện cân bằng glucose máu. Một sự giảm cân vừa phải có tác dụng tích cực lên glucose máu và HbA1C. Tuy nhiên, tất cả bệnh nhân không đáp ứng giống nhau với giảm cân nên thường phải cần đến thuốc hạ glucose máu uống hoặc insulin tùy trường hợp. Người ta thấy rằng, tăng cân làm tăng đáng kể nguy cơ đái tháo đường type 2 [8].

Chúng tôi nhận thấy nồng độ glucose máu lúc đói của nhóm béo phì cao hơn nhóm chứng ($5,9 \pm 2,7$ mmol/l so với $4,5 \pm 0,4$ mmol/l), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Nồng độ glucose máu đói của nhóm thừa cân cũng cao hơn nhóm chứng ($6,0 \pm 3,1$ mmol/l so với $4,5 \pm 0,4$ mmol/l), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Kết quả này tương tự nghiên cứu của tác giả Đào Thị Dừa trên 109 trường hợp béo phì tại Huế (2006) với nồng độ glucose máu đói ở nhóm béo phì và nhóm chứng lần lượt là $5,62 \pm 0,78$ mmol/l và $4,68 \pm 0,65$ mmol/l ($p < 0,01$) [9]. Và chúng tôi nhận thấy kết quả cũng phù hợp với nghiên cứu của Trần Thừa Nguyên (2011): nồng độ glucose máu lúc đói của nhóm béo phì là cao nhất, tiếp đến là nhóm thừa cân và nhóm chứng ($5,43 \pm 1,21$ mmol/l so với $5,29 \pm 1,07$ mmol/l và $5,08 \pm 0,84$ mmol/l) [18].

Tăng nồng độ glucose máu lúc đói là thông số đánh giá biểu hiện của tình trạng kháng insulin. Tăng nồng độ glucose lúc đói chủ yếu do kháng insulin tại gan và làm gan tăng sản xuất glucose, còn tăng nồng độ glucose sau ăn chủ yếu do đề kháng insulin ở các mô cơ, mô mỡ [12]. Khả năng dung nạp glucose máu giảm dần theo thời gian, một phần nhỏ do giảm tiết insulin, nhưng chủ yếu do sự đề kháng insulin ở ngoại biên. Sự đề kháng này càng gia tăng khi kết hợp với béo phì và tình trạng ít hoạt động thể lực do nhàn rỗi của người già [18].

4.1.3.3. Nồng độ insulin máu đói của các nhóm nghiên cứu

Hiện nay có 2 phương pháp định lượng insulin máu: kỹ thuật miễn dịch phóng xạ (RIA) và kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang (ECLIA). Phương pháp định lượng insulin bằng phương pháp miễn dịch phóng xạ RIA có nhược điểm là thiếu chính xác vì kết quả bao gồm luôn cả insulin và proinsulin, proinsulin là một chất

không có tác dụng sinh học. Vì vậy, rất nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước ưu tiên chọn kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang. Chúng tôi cũng chọn phương pháp định lượng insulin máu bằng kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang khi thực hiện nghiên cứu này với mong muốn có kết quả chính xác và tin cậy. Các kết quả nghiên cứu trong và ngoài nước về nồng độ insulin máu cho nhiều trị số kết quả khác nhau phụ thuộc labo xét nghiệm, phương pháp định lượng cũng như cách chọn mẫu nghiên cứu, chủng tộc... Cho đến nay, trên thế giới cũng chưa thống nhất được giá trị bình thường của insulin máu lúc đói [12]. Nồng độ insulin máu được biểu thị với hai đơn vị thường dùng là $\mu\text{U/ml}$ hoặc pmol/l . Hệ số chuyển đổi $\mu\text{U/ml} \times 6,945 = \text{pmol/l}$ [2]. Nồng độ insulin lúc đói phản ánh trực tiếp tình trạng insulin máu và gián tiếp phản ánh tình trạng kháng insulin. Tăng nồng độ insulin lúc đói, hay cường insulin cũng là một trong những biểu hiện của tình trạng kháng insulin.

Bảng 4.1. So sánh nồng độ insulin máu của một số tác giả

Tác giả	Năm	Nồng độ insulin máu ($\mu\text{U/ml}$)
Đào Thị Dừa [9]	2006	$13,14 \pm 3,48$
Nguyễn Kim Lưu [12]	2011	$7,71 \pm 5,56$
Al-Attas O. S và cộng sự [27]	2012	$5,7 \pm 0,74$
Zuo H và cộng sự [110]	2013	$5,47 \pm 0,21$
Yamamoto S và cộng sự [107]	2014	$5,8 \pm 3,5$
Ambrosi J. G và cộng sự [33]	2014	$14,6 \pm 8,8$
Chúng tôi	2015	$6,46 \pm 3,67$

So với các tác giả trong nước thì nồng độ insulin máu đói của chúng tôi thấp hơn. Với một số tác giả nước ngoài thì nồng độ insulin máu đói ở nhóm chúng của chúng tôi cơ bản tương đương [27], [107], [110]. Như chúng tôi đã trình bày, giá trị insulin bình thường dao động phụ thuộc vào nhiều yếu tố như phương pháp tiến hành định lượng insulin, điều kiện labo, chủng tộc... nên hiện tại chưa có sự thống nhất nào về giá trị bình thường của insulin máu [12]. Sự khác biệt về mức insulin

máu lúc đói ở người bình thường giữa các tác giả có thể được giải thích do sự khác nhau của kit định lượng và giá trị quy chiếu bình thường ở mỗi cơ sở xét nghiệm. Do đó, hầu hết các tác giả đều nhấn mạnh đến yêu cầu phải xây dựng số liệu bình thường cho đơn vị xét nghiệm của mình. Ngoài ra, insulin máu lúc đói là một giá trị tĩnh-một khảo sát tĩnh để đánh giá kháng insulin [9] Giá trị insulin máu của chúng tôi thu được như sau: cao nhất ở người béo phì $11,17 \pm 5,97 \mu\text{U/ml}$, đến người thừa cân $9,44 \pm 6,03 \mu\text{U/ml}$ và thấp nhất ở nhóm chứng $6,46 \pm 3,67 \mu\text{U/ml}$, khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,01$. Một nghiên cứu khác của Mahadik S. R. (2012), nồng độ insulin cao ở nhóm béo phì $25 \mu\text{U/ml}$ (20-38,5) so với nhóm chứng $20 \mu\text{U/ml}$ (16 -25), $p < 0,001$ [72].

Để xác định tình trạng kháng insulin thì có nhiều phương pháp cận lâm sàng được nhiều tác giả trên thế giới đưa ra. Phương pháp kim giữ đường tăng insulin máu được xem như là “tiêu chuẩn vàng” trong đánh giá nhạy cảm insulin và xác định kháng insulin [21]. Nhưng đây là một phương pháp phức tạp và nhiều nhược điểm nên khó áp dụng trong nghiên cứu lâm sàng. Định lượng nồng độ insulin và glucose máu lúc đói và thời điểm 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose cho thấy khả thi nhất trong các nghiên cứu lâm sàng để xác định kháng insulin. Kháng insulin được đánh giá bằng hai cách: gián tiếp qua tình trạng cường insulin máu bù trừ lúc đói và trực tiếp qua đáp ứng của insulin với kích thích tăng glucose, mà cụ thể là các chỉ số gián tiếp phản ánh sự biến thiên của insulin máu theo nồng độ glucose máu.

Thuật ngữ “kháng insulin” không có nghĩa để nhận dạng một thực thể lâm sàng đặc hiệu cũng không hướng đến một chẩn đoán lâm sàng đặc hiệu. Kháng insulin không phải là một bệnh mà là một tình trạng lâm sàng có thể dẫn đến nguy cơ phát triển các bệnh lý như đái tháo đường týp 2, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, ung thư...[8]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ đánh giá kháng insulin bằng các khảo sát tĩnh như insulin máu đói và các chỉ số gián tiếp đánh giá như I_0/G_0 , HOMA-IR, QUICKI.

4.1.4. Các chỉ số gián tiếp xác định kháng insulin

Insulin máu lúc đói được xem là một giá trị tĩnh, nồng độ insulin máu giảm ngay 50% khi insulin chuyển hóa ở gan. Vì vậy, nồng độ insulin máu không phản ánh khách quan nồng độ insulin ở tuần hoàn ngoại biên. Ngoài ra, phương pháp định lượng insulin máu được đa số nghiên cứu áp dụng là phương pháp miễn dịch phóng xạ, trong đó lượng insulin máu đã định lượng đã bao gồm proinsulin nên kết quả nồng độ insulin máu thu được không chính xác tuyệt đối. Khắc phục nhược điểm này, các nghiên cứu đã xét thêm nồng độ glucose máu và/hoặc nồng độ triglyceride máu vào cùng thời điểm định lượng insulin máu. Với sự hỗ trợ của các phép tính toán học đã cho ra đời nhiều chỉ số gián tiếp xác định kháng insulin mang tính chính xác hơn [18].

4.1.4.1. Chỉ số I_0/G_0

Giá trị trung bình chỉ số I_0/G_0 ở nhóm chứng trong nghiên cứu của chúng tôi $1,43 \pm 0,82$ thấp hơn I_0/G_0 của nhóm thừa cân $1,8 \pm 1,25$ và béo phì $2,05 \pm 1,17$. Sự khác biệt I_0/G_0 giữa nhóm béo phì và nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Giá trị trung bình chỉ số I_0/G_0 ở nhóm chứng chúng tôi tương đương nghiên cứu của Trần Thừa Nguyên $1,4 \pm 3,34$ thấp hơn tác giả Nguyễn Cửu Lợi $3,54 \pm 1,21$ và Đào Thị Dừa $2,29 \pm 0,55$ [9], [13], [18].

4.1.4.2. Chỉ số HOMA-IR

Chúng tôi ghi nhận chỉ số HOMA-IR của nhóm thừa cân và nhóm béo phì đều cao hơn nhóm chứng, lần lượt là $2,44 \pm 1,84$; $2,99 \pm 2,14$ so với $1,3 \pm 0,75$. Sự khác biệt ở đây có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$. Ở nhóm chứng, kết quả ghi nhận chỉ số HOMA-IR: $1,3 \pm 0,75$. Giá trị này thấp hơn so với tác giả Nguyễn Cửu Lợi $3,83 \pm 1,34$; Nguyễn Kim Lưu $1,71 \pm 0,15$; Đào Thị Dừa $3,40 \pm 1,44$, Trần Thừa Nguyên $3,7$ [9], [12], [13], [18]. Kết quả trong nhóm béo phì của chúng tôi quan sát thấy tương đương tác giả Al-Daghri N. M và cộng sự. Các tác giả nghiên cứu trên 73 người béo phì Ả Rập Xê Út có BMI $29,5 \pm 0,3$ thì giá trị HOMA-IR là $3,05 \pm 0,45$ [28]. Kết quả HOMA-IR của nghiên cứu này trên 81 người thừa cân có BMI $24,1 \pm 0,3$ là $5,18 \pm 1,27$. Giá trị HOMA-IR trên các đối tượng thừa cân của Al-Daghri N. M rõ ràng cao hơn chúng tôi $2,44 \pm 1,84$. Điều này có thể do khác biệt chủng tộc, tiêu chuẩn lựa chọn thừa cân, béo phì áp dụng không phải cho người châu Á.

Kết quả chúng tôi ghi nhận HOMA-IR cao ở nhóm béo phì so với nhóm chứng cũng phù hợp với nghiên cứu của Hansen D và cộng sự (2011) với HOMA-IR ở nhóm béo phì là $9,6 \pm 0,9$ cao hơn nhóm không béo là $5,2 \pm 0,7$ [57]. Adami G. F và cộng sự khi nghiên cứu trên 163 người Italia béo phì trưởng thành đã đưa ra giá trị HOMA-IR là $10,5 \pm 8,92$ [26]. Kết quả của chúng tôi thấp hơn rất nhiều có lẽ do khác biệt chủng tộc cũng như tình trạng béo phì có khác nhau, các đối tượng béo phì của chúng tôi chủ yếu là béo phì độ I. Nghiên cứu của Silha J. V và cộng sự cũng chỉ ra rằng HOMA-IR cũng cao ở nhóm béo phì $2,8 \pm 0,3$ so với nhóm chứng $1,2 \pm 0,2$. Giá trị HOMA-IR trên nhóm béo phì và nhóm chứng của chúng tôi tương đương với kết quả của các tác giả [93].

4.1.4.3. Chỉ số QUICKI

Năm 2000, Ariel Katz và cộng sự đã đưa ra chỉ số QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) để đánh giá tình trạng kháng insulin. Nguyễn Kim Lưu khi nghiên cứu trên 30 người béo phì không đái tháo đường và 32 người béo phì mắc đái tháo đường tít 2 thu được các giá trị QUICKI lần lượt là $0,75 \pm 0,06$ và $0,69 \pm 0,09$. QUICKI trên người béo phì không đái tháo đường thấp hơn nhóm chứng $0,89 \pm 0,03$ có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$. So với kết quả trên, chỉ số QUICKI trên nhóm béo phì của chúng tôi cao hơn $0,85 \pm 0,11$. Chúng tôi cũng ghi nhận chỉ số QUICKI ở nhóm thừa cân, béo phì thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. $0,89 \pm 0,14$ và $0,85 \pm 0,11$ so với $1,0 \pm 0,13$; $p < 0,001$. Điều này phù hợp với các nghiên cứu trong nước khác của Nguyễn Kim Lưu và Trần Thừa Nguyên [12], [18].

4.1.4.4. Tỷ lệ kháng insulin được xác định qua chỉ số HOMA-IR và QUICKI

Hiện nay, các tác giả sử dụng nhiều loại chỉ số để xác định tỷ lệ kháng insulin trong nhiều đối tượng khác nhau trong đó có béo phì. Để thuận tiện cho việc chọn giá trị của các điểm cắt giới hạn của các chỉ số, chúng tôi dựa vào các căn cứ sau từ kết quả phân tích trong nhóm chứng. Nghiên cứu của chúng tôi đã áp dụng một số chỉ số gián tiếp để xác định tỷ lệ kháng insulin bao gồm I_0/G_0 , HOMA-IR và QUICKI. Nhiều nghiên cứu cho thấy, trong số các chỉ số đánh giá tình trạng kháng insulin thì I_0/G_0 có giá trị chẩn đoán cao với độ đặc hiệu đạt hơn 97%, giá trị dự báo

dương tính đạt 50%, tuy nhiên độ nhạy lại rất thấp [18]. Chỉ số HOMA-IR và QUICKI có độ đặc hiệu và giá trị dự báo dương tính thấp hơn nhưng độ nhạy cao. Do đó, chúng tôi chọn chỉ số HOMA-IR và QUICKI làm chỉ số đánh giá tỷ lệ kháng insulin trong mẫu nghiên cứu, đồng thời chúng tôi chọn giá trị tứ phân vị cao nhất trong nhóm chứng của chỉ số HOMA-IR làm điểm cắt giới hạn để chẩn đoán kháng insulin trong mẫu nghiên cứu. Điều này cũng phù hợp theo khuyến cáo của Tổ chức y tế thế giới và nhóm nghiên cứu kháng insulin châu Âu (EGIR): chọn tứ phân vị cao nhất trong nhóm chứng chỉ số HOMA-IR làm điểm cắt giới hạn, lớn hơn giá trị này được xem là kháng insulin [18], [21]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, điểm cắt giới hạn của chỉ số HOMA-IR được chọn theo khuyến cáo này ứng với giá trị 1,604. Trên nhóm béo phì, tỷ lệ kháng insulin là 71,4%, trên nhóm chứng tỷ lệ kháng insulin chỉ là 23,9%. Trong nhóm chứng của chúng tôi, tỷ lệ kháng insulin khi áp dụng chỉ số QUICKI là 23,9%.

Theo Nguyễn Cửu Lợi, tỷ lệ kháng insulin trong nhóm chứng người bình thường là 22,86%, kết quả chúng tôi chênh lệch không nhiều là 23,9% [13]

Nghiên cứu của Nguyễn Kim Lư cho thấy tỷ lệ kháng insulin theo HOMA-IR là 76% ở người béo phì và 100% ở đối tượng béo phì kèm đái tháo đường týp 2 [12]. Nhóm béo phì của chúng tôi có tỷ lệ kháng insulin thấp hơn chỉ là 71,4%.

Từ những dữ kiện trên chúng tôi nhận thấy dù sử dụng chỉ số gián tiếp nào thì tỷ lệ kháng insulin trong nhóm người béo phì độ đều cao hơn nhóm chứng. Trong cả hai nhóm người thừa cân và béo phì độ 1, tỷ lệ kháng insulin dù được xác định bằng chỉ số HOMA hoặc QUICKI đều giống nhau là 71,4%. Ở nhóm thừa cân, tỷ lệ kháng insulin theo chỉ số HOMA hoặc chỉ số QUICKI cũng tương đương nhau là 45,2% và 47,6%.

4.2. NỒNG ĐỘ LEPTIN, ADIPONECTIN HUYẾT TƯƠNG VÀ TỶ LEPTIN/ADIPONECTIN CỦA CÁC NHÓM NGHIÊN CỨU

Sự phát hiện leptin- sản phẩm của gen béo phì (gen ob) - không phải đơn thuần là một protein chức năng ở chuột béo (chuột ob) mà là một hormon gây chán ăn có liên quan đến việc giảm tiêu thụ thức ăn. Gần 14 năm sau khi phát hiện đột

phá này ra đời đã có hơn 14.000 ấn phẩm liên quan đến leptin. Sau đó, leptin hiện được biết là tham gia vào một loạt các chức năng sinh học bao gồm chuyển hóa glucose, tổng hợp glucocorticoid, tăng sinh lympho T CD4⁺, tín hiệu truyền tin của mô mỡ tác động đến sự phát triển bệnh tim mạch, sự hình thành xương, điều chỉnh trục thần kinh-tuyến yên-thận... Đây là một hormon tác động đa chiều [44].

Hiệu quả của leptin lên sự cân bằng năng lượng đã được hiểu rõ. Leptin trong máu giảm nhanh chóng khi hạn chế calori và giảm cân. Sự giảm leptin đi kèm với các đáp ứng sinh lý của đói như tăng ngon miệng và giảm tiêu hao năng lượng. Ở người béo phì, có sự gia tăng nồng độ leptin huyết tương qua nhiều nghiên cứu, các tác giả gọi đây là sự đề kháng leptin (leptin resistance). Và nhiều nghiên cứu đã thấy rằng đề kháng leptin có liên quan đến các rối loạn chuyển hóa khác như tăng glucose máu, rối loạn lipid máu, đề kháng insulin... Dù leptin tăng cao do nội sinh hoặc do điều trị với leptin ngoại sinh cũng không làm giảm cân do tình trạng đề kháng này [8].

4.2.1. Nồng độ leptin huyết tương của các nhóm nghiên cứu

Năm 1994, kể từ khi phát hiện ra leptin, vai trò của nó trong sinh lý bệnh học về béo phì đã được đi sâu nghiên cứu. Mặc dù còn nhiều vấn đề chưa giải thích hết được về chức năng của leptin nhưng những chức năng cơ bản của leptin trên thần kinh trung ương đối với cân nặng cơ thể và sự cân bằng năng lượng đã được làm sáng tỏ. Leptin là một hormon được tiết ra chủ yếu từ các tế bào mỡ và hoạt động chủ yếu để giảm sự thèm ăn và tăng tiêu hao năng lượng. Sự vắng mặt của leptin có liên quan đến béo phì ở chuột và người [31]. Nồng độ leptin trong huyết tương có tương quan cao với tỷ lệ phần trăm chất béo trong cơ thể. Hầu hết những người béo phì không nhạy cảm với tác dụng của leptin nội sinh và có kháng leptin. Leptin huyết tương cao hơn ở phụ nữ so với nam giới với bất kỳ mức độ béo phì và giảm theo độ tuổi. Nghiên cứu này chúng tôi tiến hành để đo lường nồng độ leptin huyết tương trong một mẫu các bệnh nhân với chỉ số BMI bình thường và có béo phì theo tiêu chuẩn WHO dành cho các chủng tộc Á châu, qua đó đánh giá mối liên quan của leptin với các chỉ số nhân trắc, huyết áp, một số chỉ số sinh hóa và nồng độ

adiponectin - một adipokin có chức năng tốt đối với cơ thể. Các vai trò sinh lý tiềm năng khác của leptin cũng đã được mô tả. Leptin điều chỉnh đáp ứng miễn dịch của tế bào T, kích thích sự phát triển của tế bào T-helper và tăng sản xuất các cytokin tiền viêm bằng cách điều chỉnh các tế bào miễn dịch khác nhau. Leptin còn đóng vai trò rất quan trọng trong việc điều chỉnh hệ thống sinh sản và bắt đầu dậy thì. Ngoài ra, sự thiếu hụt leptin có liên quan đến chứng suy nhược thần kinh [85].

Trên thế giới đã có nhiều công trình nghiên cứu về leptin trên người thừa cân, béo phì đơn thuần hoặc béo phì với các bệnh lý khác liên quan béo phì như tăng huyết áp, đái tháo đường tít 2...

Bảng 4.2. So sánh nồng độ leptin huyết tương của một số tác giả

Tác giả	Năm	Nồng độ leptin huyết tương (ng/ml)
Adami G. F và cộng sự [26]	2002	54,34 ± 23,44
Satoh N và cộng sự [90]	2004	11,9 ± 0,59
Frank P. W và cộng sự [52]	2005	17,3 (14-21,3)
Esteghamati A và cộng sự [49]	2009	29,62 ± 1,67
Sun Q và cộng sự [96]	2010	29,2 ± 13,8
Mahadik S. R và cộng sự [72]	2010	25,2 (14,9-36,4)
Mishra S và cộng sự [77]	2013	39,67 ± 1,1

Ở thần kinh trung ương, leptin tác động trên vùng dưới đồi làm giảm sự thèm ăn và tăng chi phí năng lượng, qua đó điều chỉnh trọng lượng cơ thể. Hơn nữa, leptin có một số hoạt động khác, bao gồm điều chỉnh chức năng nội tiết, sinh sản và miễn dịch. Ở hầu hết các đối tượng, béo phì có liên quan đến nồng độ leptin cao có thể phản ánh tình trạng kháng leptin, nghĩa là tín hiệu và tác dụng của leptin bị suy giảm [99]. Nồng độ leptin huyết tương ở nhóm chứng của chúng tôi là 6,75 ± 5,17 ng/ml, nhóm thừa cân là 9,74 ± 5,76 ng/ml, nhóm béo phì là 10,74 ± 5,61 ng/ml, nhóm béo phì cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$ (bảng 3.15). Nhóm béo phì của chúng tôi có giá trị leptin cao hơn hẳn nhóm chứng. Nghiên cứu của chúng tôi thu được các kết quả có ý nghĩa

tương tự các nghiên cứu của các tác giả ngoài nước. Bên cạnh đó, chúng tôi thấy rằng trên nhóm bệnh chung thì nồng độ leptin của nhóm béo phì cũng cao hơn nhóm thừa cân: $11,59 \pm 5,76$ ng/ml so với $8,95 \pm 4,98$ ng/ml, $p < 0,05$. Hiện nay, béo phì do thiếu hụt leptin và đột biến gen của thụ thể leptin là những nguyên nhân hiếm gặp. Chỉ khoảng 5-10% các trường hợp béo phì có nồng độ leptin máu thấp liên quan đến chức năng bài tiết của mô mỡ. Đa phần người béo phì đều có lượng leptin trong máu tăng cao. Tình trạng này được gọi là đề kháng leptin [54].

Nghiên cứu của Silha J. V và cộng sự (2003), nồng độ leptin huyết tương ở nhóm thể trọng bình thường là $5,9 \pm 0,7$ $\mu\text{g/l}$, thấp hơn so với nhóm béo phì có BMI $33 \pm 1,3$ là $26,9 \pm 3,9$ $\mu\text{g/l}$, $p < 0,001$ [93]. Turki K. M và cộng sự (2012), trong nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ leptin với kháng insulin ở bệnh nhân nam đái tháo đường týp 2 tại Irắc đã nhận thấy nồng độ leptin huyết tương ở nhóm chứng thấp hơn rõ rệt so với nhóm béo phì kèm đái tháo đường, $4,53 \pm 0,35$ ng/ml so với $21,84 \pm 1,49$, $p < 0,05$ [101].

Tương tự, chúng tôi ghi nhận kết quả phù hợp với nhiều nghiên cứu của tác giả khác như Chou H. H và cộng sự tại Đài Loan (2014), nồng độ leptin huyết tương là 12,5 ng/ml (6,4-21,5) ở người không béo, trong khi đó người béo phì là 18,4 ng/ml (12-32,2) [45]. Al Hamodi Z và cộng sự ở Yemen là 141 ng/ml (116-172) ở người béo, 14 ng/ml (12-17) ở người bình thường [109]. Nghiên cứu của Mirrakhimov E. M ở Curoguxtan khi định lượng leptin trên 27 người béo phì cũng cao hơn nhóm không béo phì, 8,0 ng/ml (5,7-12,7) và 2,0 ng/ml (1,4-3,5), với $p < 0,001$ [76].

Nồng độ leptin huyết tương ở nhóm chứng của chúng tôi là $6,75 \pm 5,17$ ng/ml, giá trị này có cao hơn các tác giả trên như Silha J. V là $5,9 \pm 0,7$, Turki K. M là $4,53 \pm 0,35$ ng/ml trong khi nồng độ leptin trên nhóm béo phì lại thấp hơn nồng độ leptin của các tác giả trên [93], [101]. Chúng tôi nhận định rằng các kết quả ngoài nước về nồng độ leptin cho nhiều trị số kết quả khác nhau có thể phụ thuộc labo xét nghiệm, phương pháp định lượng cũng như cách chọn mẫu nghiên cứu, chủng tộc... Cho đến nay, trên thế giới cũng chưa thống nhất được giá trị bình thường của leptin máu.

4.2.1.1. Nồng độ leptin huyết tương theo giới và tuổi

Dữ liệu từ nhiều nghiên cứu cắt ngang cho thấy sự chênh lệch về nồng độ leptin huyết tương và rối loạn chuyển hóa ở hai giới. Sự liên quan giữa kháng leptin và kháng insulin được cho thấy là không phụ thuộc vào khối lượng mỡ và BMI ở nữ giới. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng phụ nữ có nồng độ leptin huyết thanh cao hơn độc lập so với tổng mỡ cơ thể hoặc phần trăm chất béo. Nồng độ leptin huyết tương ở phụ nữ tăng cao không được giải thích rõ ràng bởi mô mỡ nội tạng và mô dưới da. Người ta đề xuất rằng nồng độ leptin huyết thanh tăng cao có thể dẫn đến sự phát triển kháng leptin, gợi ý rằng phụ nữ có thể kháng leptin nhiều hơn nam giới [77].

Chúng tôi thu được giá trị nồng độ leptin trên nhóm thừa cân, béo phì chung theo giới như sau (bảng 3.16): $14,84 \pm 3,44$ ng/ml cho nhóm nữ và $4,85 \pm 1,37$ ng/ml cho nhóm nam, khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$. Nồng độ leptin ở nhóm nam giới thừa cân, béo phì cũng cao hơn nhóm chứng, $4,85 \pm 1,37$ ng/ml so với $4,22 \pm 3,82$ ng/ml, $p < 0,001$. Ở nhóm nữ thừa cân, béo phì cũng cao hơn so với nhóm chứng, $14,84 \pm 3,44$ ng/ml so với $8,92 \pm 5,67$, $p < 0,001$. Nhận định này không khác với nghiên cứu tại Italia của Adami G. F và cộng sự (2002) với nồng độ leptin ở nhóm nữ thừa cân, béo phì $45,34 \pm 23,44$ ng/ml cao hơn nhóm nam thừa cân, béo phì là $31,14 \pm 22,01$ ng/ml, $p = 0,0173$ [26]. Kết quả chúng tôi cũng phù hợp với Josef V Silha [93]. Nồng độ leptin ở nhóm nam giới thừa cân, béo phì của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Adami G. F: $4,85 \pm 1,37$ ng/ml so với $31,14 \pm 22,01$ ng/ml, tương tự nồng độ leptin ở nhóm nữ thừa cân, béo phì của chúng tôi cũng thấp so với nhóm nữ của Adami G. F: $14,84 \pm 3,44$ ng/ml so với $45,34 \pm 23,44$ ng/ml. Có lẽ sự khác biệt chủng tộc giữa châu Âu và châu Á, phương pháp định lượng leptin và cả tiêu chuẩn chẩn đoán béo phì khác nhau đã tạo sự khác biệt này.

Năm 2008, Al-Sultan A. I và cộng sự khi nghiên cứu nồng độ leptin huyết tương ở người béo phì và thể trọng bình thường tại Ả Rập Xê Út nhận thấy trong nhóm người thể trọng bình thường nam giới là: $2,2 \pm 0,3$ ng/ml, nữ giới: $8,8 \pm 2,1$ ng/ml, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,049$ [31]. Đối với nhóm béo phì nam giới: $12,5 \pm 2,2$ ng/ml, nữ giới: $23 \pm 4,0$ ng/ml, $p = 0,021$. Nhìn chung, nghiên

cứu của chúng tôi phù hợp với nhận định trên và các giá trị leptin trên các nhóm nghiên cứu chúng tôi thấp hơn nhưng nhìn chung không khác biệt quá lớn với các giá trị leptin trên các nhóm nghiên cứu của Al-Sultan A. I. Vấn đề ở đây có thể chúng tôi sử dụng cùng bộ kit định lượng leptin của công ty DRG Instruments GmbH (Đức) với tác giả và các nhóm nghiên cứu của chúng tôi và Al-Sultan A. I đều là người châu Á với các tiêu chuẩn chẩn đoán béo phì như nhau.

Nghiên cứu của Abu-Farha M và cộng sự (2014) tại Kuwait cũng đã ghi nhận nữ giới có nồng độ leptin cao hơn nam. Nồng độ leptin ở nữ tăng cao gần gấp ba lần nam. Phụ nữ lớn tuổi cũng có nồng độ leptin cao độ tuổi nhỏ hơn. Sự khác biệt này có thể được giải thích bởi sự khác biệt về hormon giới tính đặc biệt ở phụ nữ lớn tuổi, tình trạng mãn kinh làm giảm việc sản sinh estrogen là yếu tố dẫn đến béo phì [25].

Chúng tôi ghi nhận trên nhóm thừa cân, béo phì có nồng độ leptin ở nhóm tuổi > 60 là $10,73 \pm 5,9$ ng/ml cao hơn nhóm tuổi < 50 là $9,75 \pm 5,64$ ng/ml nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$. Trên nhóm chứng, nồng độ leptin ở nhóm tuổi > 60 cũng cao hơn nhóm tuổi < 50 và cũng không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$. Nồng độ leptin của nhóm thừa cân, béo phì tuổi > 60 cũng cao hơn nhóm chứng cùng độ tuổi và nồng độ leptin của nhóm thừa cân, béo phì tuổi < 50 cũng cao hơn nhóm chứng cùng độ tuổi, tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$. Ryan A. S và cộng sự cũng nhận thấy nồng độ leptin cũng tăng dần theo tuổi [88].

Một số cơ sở lý thuyết đã được đề xuất để giải thích cơ chế kháng leptin. Leptin kích thích SOCS-3 (suppressor of cytokin signaling 3-chất ức chế tín hiệu cytokin 3) làm giảm sự hoạt hóa các tín hiệu Jak2/STAT (Janus kinase-2/ signal transducer and activator of transcription 3-yếu tố chuyển đổi tín hiệu và hoạt hóa sao mã 3) dẫn đến ức chế tác dụng của leptin [79]. Biểu hiện của gia tăng tín hiệu SOCS-3 cùng với tăng khối lượng mỡ trong suốt quá trình lão hóa, cũng như sự gia tăng kháng insulin, cho thấy nó có thể là trung gian của kháng leptin ở người già. Do đó, sự không nhạy cảm leptin tương đối cao giữa các phụ nữ trong nghiên cứu của chúng tôi cũng có thể được giải thích bởi nồng độ leptin huyết thanh tăng cao, có thể làm giảm tín hiệu leptin do tăng sản xuất SOCS-3 dẫn đến kháng leptin [77].

4.2.1.2. Nồng độ leptin huyết tương theo tình trạng tăng huyết áp

Leptin là hormon có nguồn gốc từ mô mỡ đóng vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh sự thèm ăn và trọng lượng cơ thể. Các nghiên cứu gần đây đã gợi ý rằng leptin cũng tham gia vào quá trình hình thành bệnh xơ vữa động mạch và bệnh tim mạch nói chung do béo phì [78]. Leptin là một trong những adipokine đầu tiên được xác định và đã được nghiên cứu rộng rãi. Nồng độ leptin huyết tương tăng đáng kể ở những người béo phì và thụ thể leptin được phân bố rộng rãi trong mô ngoại vi bao gồm cả hệ tim mạch. Do đó, tăng huyết áp có thể là một trong những cơ chế tiềm ẩn liên kết bệnh béo phì với bệnh tim mạch nói chung. Các nghiên cứu in vitro và in vivo gần đây đã chỉ ra rằng, ngoài các vai trò chính trong quá trình chuyển hóa năng lượng, leptin cũng tham gia vào sinh lý bệnh học của chứng xơ vữa động mạch. Hơn nữa, một số nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra rằng mức độ leptin huyết tương là một dự báo độc lập về bệnh động mạch vành [78]. Đã có vài nghiên cứu trên người chứng minh rằng nồng độ leptin huyết tương có liên quan đến tăng huyết áp lẫn không có liên quan gì đến tăng huyết áp. Nghiên cứu của Farooqui và cộng sự cho thấy liệu pháp thay thế leptin ở những trẻ em thiếu leptin bẩm sinh trong một sẽ gây giảm cân, sự giảm cân này sẽ giảm huyết áp. Mặc dù hiệu quả làm tăng huyết áp và hạ huyết áp của leptin đều đã được ghi nhận nhưng tăng huyết áp chiếm tần suất nhiều hơn. Tất cả các biểu hiện trên xuất hiện cùng lúc trên bệnh nhân béo phì gây nên hậu quả xấu trên hệ tim mạch.

Tác động của leptin đến chức năng nội mô mạch máu, một yếu tố quan trọng cho việc bắt đầu phát triển các tổn thương mạch máu xơ vữa động mạch vẫn cần phải tiếp tục làm sáng tỏ, kể từ khi phát hiện mối liên quan giữa leptin với các bệnh lý tim mạch đã được báo cáo từ các nghiên cứu thực nghiệm và lâm sàng. Leptin gây giãn mạch máu phụ thuộc vào nội mạc bằng cách kích thích tạo nitric oxid (NO) trong các nghiên cứu đơn lẻ trên chuột. Khi 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 hội chứng chuyển hóa, sự đề kháng với tác dụng giãn mạch của leptin đã được ghi nhận ở động vật lẫn con người [78].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ leptin huyết tương với tình trạng tăng huyết áp những bệnh nhân thừa cân, béo phì. Ở bảng 3.18, chúng tôi thấy rằng trên nhóm bệnh nhân béo phì tăng huyết áp có nồng độ leptin tăng cao hơn nhóm béo phì không tăng huyết áp ($10,74 \pm 5,7$ và $10,71 \pm 5,5$ ng/ml), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Trên nhóm thừa cân béo phì chung có tăng huyết áp và không tăng huyết áp thì nồng độ leptin ở hai nhóm cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa ($10,13 \pm 5,7$ và $10,14 \pm 5,7$ ng/ml).

4.2.2. Nồng độ adiponectin huyết tương của các nhóm nghiên cứu

Từ khi báo cáo đầu tiên ra đời vào giữa những năm 1990, adiponectin đã trở thành tâm điểm của nhiều nghiên cứu với các tác dụng có lợi của nó đối với sự nhạy cảm insulin và tình trạng viêm hệ thống. Hơn 9.000 tài liệu được xác định trong PubMed tập trung đề cập vào adiponectin. Protein này ban đầu được gọi là Acrp30 nhưng một số phòng thí nghiệm bổ sung sau đó đã xác định được protein này trong một ngữ cảnh khác và gọi nó là adipoQ, apM1 và GBP28 cho đến khi danh pháp “adiponectin” được công nhận rộng rãi. Ban đầu khi khám phá ra adiponectin, một số chức năng khác nhau đã được quy cho phân tử này với rất nhiều bài báo có thể gây nhầm lẫn về vai trò của phân tử adiponectin trong sinh lý tế bào và cơ thể. Các chức năng cơ bản của adiponectin được thừa nhận đó là làm tăng nhạy cảm với insulin, cải thiện chức năng của tế bào β tụy, chống viêm và chống chết tế bào theo chương trình trên một số loại tế bào khác nhau [100]. Chuột thiếu adiponectin làm giảm sự nhạy cảm insulin. Ngược lại, bài tiết nhiều adiponectin ở chuột béo phì mang lại cải tiến chuyển hóa mạnh mẽ. Một khi adiponectin được tổng hợp, nó được hydroxy hóa và glycosylat hóa, quá trình này là cần thiết cho hoạt tính sinh học của nó. Adiponectin được tìm thấy ở nhiều đồng phân khác nhau, bao gồm trimer, đồng phân trọng lượng phân tử thấp (hexamers) và đồng phân trọng lượng phân tử cao (HMW). Hầu hết các tác dụng nhạy cảm insulin của adiponectin đều liên quan đến dạng đồng phân HMW [85].

Adiponectin làm tăng quá trình oxy hóa acid béo, làm giảm các acid béo tự do và ngăn ngừa kháng insulin. Adiponectin đã được báo cáo là có tác dụng chống

huyết khối. Nó ức chế sự hoạt hóa đại thực bào và tích tụ tế bào bọt, đồng thời cũng làm tăng sản sinh ra NO, bảo vệ mạch máu bằng cách giảm ngưng tập tiểu cầu và giãn mạch. Ngoài việc gây rối loạn chuyển hóa, thiếu adiponectin cũng có thể góp phần vào bệnh động mạch vành, viêm gan, kháng insulin, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu và một loạt các bệnh ung thư [91]. Một số nghiên cứu khác còn chỉ ra tác dụng của adiponectin trong việc ngăn chặn các cơ chế bệnh sinh có liên quan đến béo phì như kháng insulin, rối loạn chức năng tế bào nội mô thành mạch, quá trình viêm và xơ vữa động mạch [102].

Trong nước cũng đã có một số nghiên cứu về adiponectin trên một số đối tượng như đái tháo đường týp 2, béo phì nhưng chưa nhiều.

Năm 2011, Trần Khánh Chi và cộng sự ghi nhận nồng độ adiponectin huyết tương trên 55 bệnh nhân đái tháo đường týp 2 mới phát hiện là $6,3 \pm 2,5$ $\mu\text{g/ml}$ thấp hơn so với nhóm rối loạn dung nạp glucose mới phát hiện chưa điều trị là $8,1 \pm 3,3$ $\mu\text{g/ml}$, $p < 0,05$. Nồng độ adiponectin của cả hai nhóm đái tháo đường và rối loạn dung nạp glucose đều thấp hơn nhóm chứng $9,5 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$, $p < 0,001 - 0,05$. Nồng độ adiponectin ở nhóm bệnh nhân nữ đái tháo đường týp 2 cao hơn nam nhưng khác biệt không có ý nghĩa, $p > 0,05$. Người thừa cân, béo phì cũng có nồng độ adiponectin thấp hơn so với người thể trọng bình thường [5].

Mô mỡ trắng không chỉ tích trữ năng lượng đơn thuần mà gần đây nó được công nhận là một người tham gia tích cực trong nhiều quá trình sinh lý và sinh lý bệnh. Ở bệnh béo phì, mô mỡ trắng có đặc điểm là tăng sản xuất và tiết ra một lượng lớn các adipokin và cytokin viêm như leptin, resistin, TNF- α , IL-6. Ngược lại, nồng độ trong huyết tương của adiponectin rất thấp trên người béo phì [38]. Nồng độ adiponectin trong huyết tương có tương quan nghịch với mức độ béo phì. Mức adiponectin thấp hơn được quan sát thấy ở những bệnh nhân có tăng huyết áp, tăng glucose máu, HDL-C thấp, tăng triglycerid máu và ở bệnh nhân béo phì [98].

Giá trị nồng độ adiponectin trong nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy phù hợp những nhận định trên. Thấp ở nhóm béo phì $5,87 \pm 4,1$ $\mu\text{g/ml}$ so với nhóm chứng $9,67 \pm 5,06$ $\mu\text{g/ml}$, $p < 0,001$. Ở nhóm thừa cân, nồng độ adiponectin cũng

thấp hơn nhóm chứng ($7,81 \pm 4,83 \mu\text{g/ml}$ và $9,67 \pm 5,06 \mu\text{g/ml}$) nhưng không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

Nguyễn Kim Lưu (2012) khi nghiên cứu nồng độ adiponectin trên 30 bệnh nhân béo phì nhận thấy thấp rõ rệt so với nhóm chứng: $5,22 \pm 6,6$ và $26,91 \pm 18,83 \mu\text{g/ml}$, $p < 0,0001$. Nồng độ adiponectin trên nhóm béo phì có đái tháo đường tít 2 rất thấp: $2,11 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$, khác biệt so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$ [12]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng thu được các kết quả phù hợp với nhận định trên. Nồng độ adiponectin trên nhóm béo phì của chúng tôi tương đương nghiên cứu của Nguyễn Kim Lưu: $5,87 \pm 4,1 \mu\text{g/ml}$ so với $5,22 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$. Tuy nhiên, nồng độ adiponectin trên nhóm chứng của chúng tôi thấp hơn so với nhóm chứng của Nguyễn Kim Lưu $9,67 \pm 5,06 \mu\text{g/ml}$ so với $26,91 \pm 18,83 \mu\text{g/ml}$. Nhóm chứng của chúng tôi có nồng độ adiponectin $9,67 \pm 5,06 \mu\text{g/ml}$ tương đương adiponectin nhóm chứng của Trần Khánh Chi $9,5 \pm 2,2 \mu\text{g/ml}$. Sự khác biệt nồng độ adiponectin ở các tác giả có thể được giải thích do sự khác nhau của kit định lượng và giá trị quy chiếu bình thường của mỗi khoa xét nghiệm.

Nghiên cứu của Ryan A. S và cộng sự (2003) trên 148 phụ nữ tuổi từ 18-81 với chỉ số BMI là 17,2-44,3 nhận thấy có sự gia tăng đáng kể về tuổi tác đối với BMI, chất béo cơ thể, chất béo nội tạng, mỡ dưới da. Nồng độ adiponectin thấp hơn ở những phụ nữ tiền mãn kinh so với những phụ nữ bình thường, $p < 0,05$. Nồng độ adiponectin tương quan nghịch với phần trăm chất béo cơ thể, mô mỡ nội tạng, mô mỡ dưới da, insulin và nồng độ leptin ở phụ nữ [88]. Silha J. V và cộng sự (2003) nghiên cứu trên một nhóm nhỏ gồm 37 người béo phì và 17 người không béo đã ghi nhận nồng độ adiponectin thấp hơn ở người béo phì ($28,8 \pm 5,8 \mu\text{g/ml}$) so với người không béo ($13,3 \pm 1,8 \mu\text{g/ml}$) có ý nghĩa thống kê, $p < 0,005$ và cao hơn ở phụ nữ so nam giới, $p < 0,001$ [93]. Arregui M và cộng sự cũng nhận thấy nồng độ adiponecin cao hơn ở nữ so với nam: 13,5 (10,3-33) và 9,4 (6,7-26,3) $\mu\text{g/ml}$ [36].

Các nhận định của chúng tôi phù hợp với nhận định của các tác giả nước ngoài rằng càng béo thì nồng độ adiponectin càng giảm thấp.

4.2.3. Tỷ leptin/adiponectin trên đối tượng thừa cân, béo phì

Béo phì là yếu tố nguy cơ chính của sự đề kháng insulin [48]. Ở người trưởng thành, nó được đặc trưng bởi một sự kết hợp của phì đại tế bào mỡ và tăng sản tế bào mỡ. Khi mô mỡ tăng khối lượng sẽ tiết ra nhiều hơn leptin và ít hơn adiponectin [50]. Gần đây, hai adipokine là leptin và adiponectin của mô mỡ đã được công nhận là những chất điều chỉnh chính của các rối loạn chuyển hóa khác nhau. Do đó, tỷ lệ leptin/adiponectin huyết tương đã được đề xuất như là một biện pháp hữu ích đánh giá kháng insulin và các nguy cơ mạch máu. Tỷ lệ leptin/adiponectin trong huyết tương đã được báo cáo là dấu hiệu thay thế mới cho chứng xơ vữa động mạch ở những bệnh nhân béo phì và đái tháo đường týp 2. Tỷ lệ leptin/adiponectin cũng được báo cáo là có liên quan đến kháng insulin [69].

Trên những bệnh nhân thừa cân, béo phì, nồng độ leptin cao hơn và nồng độ adiponectin thấp hơn nhóm chứng do đó tỷ leptin/ adiponectin trong huyết tương có thể tương đối cao. Thực tế này dường như giải thích các kết quả thu được trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.19). Nhiều nghiên cứu lâm sàng thấy rằng tỷ leptin/adiponectin có thể có liên quan đến chứng xơ vữa động mạch ở những bệnh nhân béo phì và đái tháo đường hơn so với các yếu tố đơn độc thông thường như huyết áp và lipid máu [69]. Tỷ leptin/adiponectin còn được Norata G. D và cộng sự (2007) đề xuất là yếu tố tiên đoán cho tình trạng dày lớp áo giữa, áo trong của thành động mạch cảnh và là thông số tốt hơn từng adipokin riêng lẻ [82].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ leptin/adiponectin trên nhóm béo phì, trên nhóm thừa cân đều cao hơn tỷ leptin/adiponectin trên nhóm chứng, giá trị cụ thể tương ứng là: $2,53 \pm 1,97$; $1,58 \pm 1,20$; $0,86 \pm 0,77$. Các giá trị này khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ đến $0,05$. Nhận định này phù hợp với những nghiên cứu của các tác giả khác.

Satoh N và cộng sự (2004) ghi nhận tỷ leptin/adiponectin trên nhóm nam giới béo phì là: $2,81 \pm 0,17$ cao hơn nhóm chứng $0,85 \pm 0,8$, $p < 0,0001$. Trên nhóm nữ béo phì cũng cao hơn nhóm chứng ($2,59 \pm 0,2$ so với $0,79 \pm 0,05$), $p < 0,0001$ [90].

Kotani K và cộng sự (2011), khi nghiên cứu tỷ leptin/adiponectin thấy rằng trên nhóm bệnh nhân nam mắc hội chứng chuyển hóa có BMI ≥ 25 , tỷ leptin/adiponectin cao hơn nhóm không có hội chứng chuyển hóa 0,86 (0,46-1,35) so với 0,34 (0,17-0,77), $p < 0,01$. Tương tự tỷ leptin/adiponectin trên nhóm bệnh nhân nữ mắc hội chứng chuyển hóa có BMI ≥ 25 , tỷ leptin/adiponectin cũng cao hơn nhóm không có hội chứng chuyển hóa 1,47 (0,78-3,11) so với 0,61 (0,28-1,24), $p < 0,01$ [69].

Nhận định về giá trị của tỷ leptin/adiponectin của chúng tôi cũng tương đồng nghiên cứu của Kappelle P. J. W. H và cộng sự (2012) [60], Chou H. H và cộng sự (2014) [45].

4.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ LEPTIN, ADIPONECTIN HUYẾT TƯƠNG, TỶ LEPTIN/ADIPONECTIN VỚI CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

4.3.1. Mối liên quan giữa nồng độ leptin với một số yếu tố nguy cơ

4.3.1.1. Tương quan giữa nồng độ leptin với BMI

BMI là cách tiếp cận thông dụng nhất để mô tả mức độ béo phì ở từng cá nhân. Biện pháp này đã được Quetelet đưa ra vào đầu thế kỷ 19. Bởi vì sự phát triển là tuyến tính, trọng lượng không thể tăng theo như tăng chiều cao. Chỉ số của Quetelet sau đó được đổi tên thành BMI bởi Ancel Keys, là tỷ số của trọng lượng trên chiều cao bình phương. BMI hiện nay được áp dụng rất thông dụng để ước tính mỡ cơ thể (estimate body fat), để phân độ béo phì, không chỉ trong các nghiên cứu dịch tễ học mà còn trong thực hành lâm sàng [39].

Kết quả chúng tôi cho thấy rằng, nồng độ leptin huyết tương ở nhóm béo phì cao hơn nhóm thừa cân và nhóm chứng. Nồng độ leptin ở nữ giới cao hơn so với nam giới. Nồng độ leptin tương quan thuận, mức độ vừa với chỉ số BMI ($r = 0,431$, $p < 0,05$) ở nhóm bệnh nam. Trên nhóm bệnh nữ, chúng tôi ghi nhận nồng độ leptin không tương quan với chỉ số BMI ($r = 0,162$, $p > 0,05$). Theo Marius Stepien và cộng sự, có sự tương quan thuận mức độ vừa ($r = 0,443$) nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) giữa nồng độ leptin huyết tương với BMI ở nhóm béo phì [94]. Kết quả này nghiên cứu trên những đối tượng béo phì người châu Âu (Ba Lan), có BMI ≥ 30 kèm kháng insulin còn đối tượng của chúng tôi BMI thấp hơn, phân biệt theo giới và bao gồm kháng insulin lẫn không kháng insulin.

Chúng tôi chỉ ghi nhận tương quan nồng độ leptin với BMI trên nhóm bệnh nam. Theo Buyukbese M. A và cộng sự (2004), nồng độ leptin huyết tương ở người béo phì là nữ có tương quan thuận với BMI ($r = 0,6$; $p = 0,0001$), tác giả chỉ nghiên cứu trên các đối tượng nữ giới [43]. Al-Sulltan A. I và cộng sự (2006) khi nghiên cứu nồng độ leptin huyết tương ở người béo phì và thể trọng bình thường tại Ả Rập Xê Út nhận thấy có tương quan thuận, mức độ vừa giữa nồng độ leptin và BMI ($r = 0,44$; $p < 0,0001$) [31].

Hanai K và cộng sự (2011) nhận thấy trên các đối tượng nghiên cứu thì nồng độ leptin thấp hiện diện trên các đối tượng có BMI thấp [56].

Zuo H và cộng sự (2013) khi nghiên cứu nồng độ leptin trên 1234 đối tượng người Trung Quốc có BMI ≥ 23 trở lên nhận thấy có tương thuận chặt chẽ với BMI ở nam ($r = 0,665$, $p < 0,0001$), nồng độ leptin cũng có có tương thuận, mức độ vừa với BMI ở nữ ($r = 0,489$, $p < 0,0001$) [110]. Trong nghiên cứu của Abu-Farha M và cộng sự (2014) ghi nhận có tương quan thuận, mức độ vừa với BMI chung ở cả hai giới ($r = 0,43$, $p < 0,0001$) [25]. Tương tự, Mahadik S. R nghiên cứu trên người Ấn Độ cũng nhận thấy có tương quan thuận chặt chẽ giữa leptin và BMI trên người béo phì ($r = 0,784$, $p < 0,001$) [73]. Kết quả của chúng tôi chỉ tương quan thuận, mức độ vừa trên nhóm bệnh nam. Có thể cỡ mẫu của chúng tôi chưa đủ lớn nên có khác biệt.

4.3.1.2. Tương quan giữa nồng độ leptin với huyết áp

Béo phì là một yếu tố nguy cơ cho các bệnh tim mạch khác nhau bao gồm tăng huyết áp, xơ vữa động mạch và nhồi máu cơ tim. Béo phì và các bệnh kèm theo có một ảnh hưởng xấu đối với chức năng tim mạch và tạo điều kiện thuận lợi cho bệnh tim mạch. Béo phì thúc đẩy bệnh tim mạch thông qua nhiều cơ chế bao gồm tích tụ lipid, tăng đường huyết và tăng đông máu [80].

Nồng độ leptin huyết tương tăng đáng kể ở những người béo phì và thụ thể leptin được phân bố rộng rãi trong mô ngoại vi bao gồm cả hệ tim mạch [54]. Do đó, tăng huyết áp có thể là một trong những cơ chế tiềm ẩn liên kết bệnh béo phì với bệnh tim mạch nói chung.

Chúng tôi thấy rằng, nhóm bệnh nam, nồng độ leptin huyết tương tương quan thuận với cả huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương ($r = 0,369$ đến $0,373$, $p < 0,05$). Trên nhóm bệnh nữ, chúng tôi không thấy có tương quan giữa nồng độ leptin huyết tương tương quan thuận với cả huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương, $p > 0,05$. Kết quả thu được trên nhóm nam phù hợp với nghiên cứu của Al-Hamodi Z và cộng sự (2014). Các tác giả ghi nhận sự tương quan thuận giữa nồng độ leptin với cả huyết áp tâm thu lẫn huyết áp tâm trương ở cả hai giới, $p = 0,001$ [29].

Chúng ta biết rằng, leptin gây giãn mạch phụ thuộc vào nội mạc bằng cách kích thích tạo nitric oxid (NO). Khi 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 hội chứng chuyển hóa, sự đề kháng với tác dụng giãn mạch của leptin đã được ghi nhận ở động vật lẫn con người [78].

4.3.1.3. Tương quan giữa nồng độ leptin với nồng độ adiponectin huyết tương

Ở người béo phì, leptin tăng cao do kháng leptin. Dù leptin tăng cao do nội sinh hoặc do điều trị với leptin ngoại sinh cũng không làm giảm cân do tình trạng đề kháng này. Người ta thấy rằng adiponectin, một hormon quan trọng khác của mô mỡ, có vai trò cực kì quan trọng trong đề kháng insulin. Adiponectin có tương quan nghịch với đề kháng insulin và tình trạng viêm. Trái ngược hoàn toàn với leptin, adiponectin huyết tương giảm ở các trường hợp đề kháng insulin do béo phì hoặc do rối loạn lipid máu. Ngoài tác dụng làm tăng nhạy cảm insulin và tăng tiêu thụ mỡ, làm phục hồi lại tác dụng của leptin, adiponectin còn có khả năng chống lại quá trình xơ vữa động mạch, chống viêm và chống oxy hóa. Vì vậy, adiponectin ngăn cản được sự phát triển béo phì.

Adiponectin có khả năng làm giảm béo phì, tăng kiểm soát năng lượng và đặc biệt làm tăng hoạt tính insulin thông qua hoạt hoá PPAR- γ . Nhiều nghiên cứu gần đây chứng minh rằng trên mô hình động vật gây béo phì khi được hỗ trợ, bổ sung bằng adiponectin đã làm giảm trọng lượng cơ thể động vật, tăng hoạt tính insulin và tăng dung nạp glucose. Cơ chế những tác dụng này của adiponectin là kết quả của khả năng làm tăng cường oxy hóa acid béo ở cơ xương và làm tăng hoạt tính insulin

ở gan. Nghiên cứu này ghi nhận nồng độ leptin tương quan nghịch, mức độ vừa với nồng độ adiponectin ở nam giới thừa cân, béo phì với $r = -0,417$, $p < 0,05$ (bảng 3.31). Không giống như leptin, mức adiponectin giảm ở những người béo phì. Điều này phù hợp với nghiên cứu của các tác giả nước ngoài như Al-Hamodi Z và cộng sự (2014) ghi nhận sự tương quan nghịch của nồng độ leptin với nồng độ adiponectin trên người béo phì ($r = -0.216$, $p = 0,002$) [29].

Trên đối tượng nữ thừa cân, béo phì, chúng tôi thấy nồng độ leptin không tương quan với nồng độ adiponectin ($r = -0,47$, $p > 0,05$). Điều này có lẽ do nghiên cứu của chúng tôi có những hạn chế nhất định về cỡ mẫu, một số lượng bệnh nhân thừa cân, béo phì chưa đủ lớn.

4.3.1.4. Tương quan giữa nồng độ leptin với HOMA-IR

Dữ liệu từ các nghiên cứu được thực hiện trên các mô hình động vật cho thấy rằng leptin có tác dụng tốt đối với hoạt động của insulin đối với chuyển hóa glucose. Leptin cũng có tác dụng trên hoạt động chuyển hóa ở người. Thiếu leptin có liên quan đến sự gia tăng trọng lượng cơ thể và sự đề kháng insulin và liệu pháp thay thế leptin cải thiện sự nhạy cảm insulin ở những người bị thiếu máu leptin bẩm sinh và thiếu hụt leptin do rối loạn phân bố mỡ hoặc chứng teo cơ do HIV gây ra. Ngược lại, béo phì thường liên quan đến sự đề kháng insulin mặc dù nồng độ leptin huyết tương cao. Hơn nữa, béo phì có liên quan đến sự đề kháng với nhiều tác động chuyển hóa của leptin nên điều này đã dẫn đến quan niệm rằng sự đề kháng với leptin có liên quan đến sinh bệnh học của sự đề kháng insulin do béo phì. Bettina M và cộng sự giả thiết rằng nồng độ leptin trong huyết tương tăng lên bằng cách sử dụng leptin ngoại sinh có thể cải thiện độ nhạy insulin ở những đối tượng béo phì, kháng insulin. Theo đó, các tác giả tiến hành một thử nghiệm ngẫu nhiên, giả dược để đánh giá hiệu quả của việc điều trị leptin liều thấp và liều cao đối với tác dụng insulin trong sản xuất glucose, tăng glucose và phân giải lipid ở những người béo phì có đái tháo đường týp 2. Kết quả cho thấy leptin ngoại sinh không có tác dụng giảm cân, giảm cân ở đây có ý nghĩa lâm sàng quan trọng đối với sự nhạy cảm

insulin ở những người béo phì kèm đái tháo đường tít 2 [40]. Nghiên cứu này cho thấy tình trạng kháng leptin hiện diện trên người béo phì.

Leptin ức chế tiết insulin từ tế bào β của tụy ở người béo phì. Sự gia tăng nồng độ leptin thường xuyên làm hệ thống thụ thể leptin trên màng tế bào β của tụy trở nên kém nhạy cảm với leptin. Do đó, insulin được tăng tổng hợp. Đây là tình trạng mất điều hòa trục mô mỡ-tụy nội tiết. Khi mất điều hòa trục mô mỡ-tụy nội tiết, 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. Gia tăng khối lượng mỡ lại làm tiết nhiều leptin-một vòng luân quản [54]. Tình trạng béo phì trung tâm càng nhiều càng đi kèm với tăng nồng độ glucose từ từ và tăng insulin đáp ứng khi uống glucose. Béo phì trung tâm làm tăng insulin sau gan dẫn đến tăng nồng độ insulin ngoại biên, cuối cùng gây nên kháng insulin. Theo Al-Sultan A. I và cộng sự (2006), có tương quan thuận giữa leptin huyết thanh, insulin huyết thanh lúc đói và HOMA IR, $p < 0,001$. HOMA IR tương quan với tất cả các biến liên quan đến kháng insulin bao gồm BMI, VB, tỷ VB/VM. Tăng nguy cơ tim mạch và tăng glucose máu được biết là có liên quan đến béo trung tâm qua tăng chu vi VB và tỷ VB/VM cao. Mỡ trung tâm (nội tạng) có liên quan đến tăng insulin và kháng insulin, trong khi mỡ ngoại vi (dưới da) có liên quan đến tăng lipid máu [31].

Al-Hamodi Z và cộng sự (2014) ghi nhận có tương quan thuận giữa nồng độ leptin và HOMA-IR [29]. Chou H. H và cộng sự (2014) cũng ghi nhận có tương quan thuận chặt chẽ giữa nồng độ leptin và HOMA-IR [45]. Nghiên cứu của chúng tôi thu được kết quả tương tự với các tác giả trên. Chúng tôi thấy rằng, ở nhóm thừa cân, béo phì, nồng độ leptin tương quan thuận với chỉ số HOMA-IR ($p < 0,01$).

4.3.2. Mối liên quan giữa nồng độ adiponectin với một số yếu tố nguy cơ

4.3.1.1. Tương quan giữa nồng độ adiponectin với vòng bụng

Adiponectin có thể tồn tại trong huyết tương dạng hoàn chỉnh hoặc trong các mảnh hình cầu; hình thức đầu tiên là hình thức phổ biến nhất. Nó lưu thông ở nồng độ sinh lý chiếm khoảng 0,05% tất cả các protein huyết tương. Giá trị nồng độ lưu thông bình thường trong huyết tương dao động từ 5-30 $\mu\text{g/ml}$. Cần lưu ý rằng có sự khác biệt về chủng tộc và giới tính. Nồng độ adiponectin cao hơn ở người da trắng

so với người Ấn Độ, adiponectin ở phụ nữ cao hơn nam giới. Các giá trị thấp hơn đáng kể đã được báo cáo ở những phụ nữ đái tháo đường thai nghén, thời kỳ mãn kinh và đặc biệt thấp ở những người béo phì. Adiponectin dường như có liên quan đến sự cân bằng đường huyết vì nồng độ adiponectin trong huyết tương thấp hơn ở những người đái tháo đường và có tương quan thuận với việc sử dụng glucose. Nồng độ adiponectin thấp hơn ở người béo phì, nồng độ adiponectin tăng sau khi giảm cân. Ngoài ra, nồng độ adiponectin huyết tương có tương quan âm với tổng mỡ cơ thể [51]. Các nghiên cứu về adiponectin trong nước của Trần Khánh Chi và cộng sự (2011), Nguyễn Kim Lư (2012) đã ghi nhận nồng độ adiponectin tương quan nghịch với vòng bụng ($r = -0,342$, $p < 0,0001$) [5], [12].

Ryan A. S và cộng sự đã xác nhận tương quan giữa nồng độ adiponectin huyết tương với BMI và phần trăm chất béo trong cơ thể. Nồng độ adiponectin huyết tương cũng tương quan âm với vòng bụng (chu vi vòng eo) và tỷ VB/VM (WHR). Do đó, nồng độ adiponectin có liên quan đến béo bụng. Tác giả kết luận từ dữ liệu thu được rằng adiponectin không giảm theo tuổi tác và có tương quan nghịch với mô mỡ nội tạng và mỡ dưới da bụng [88]. Mente A và cộng sự (2010) khi nghiên cứu trên 1.176 người Canada gốc Nam Á, gốc Trung Quốc, gốc Châu Âu và người bản địa nhận thấy BMI và chu vi vòng bụng có tương quan nghịch với adiponectin ở mọi nhóm chủng tộc, ngoại trừ người Nam Á ($p < 0,001$). Adiponectin cũng tương quan nghịch với HOMA-IR ($p < 0,001$) [75]. Nghiên cứu của Mahadik S. R và cộng sự tại Ấn Độ (2010), adiponectin tương quan nghịch với vòng bụng [73]. Kết quả thu được của chúng tôi cũng nhận thấy nồng độ adiponectin tương quan nghịch với vòng bụng ($r = -0,309$; $p < 0,01$).

4.3.1.1. Tương quan giữa nồng độ adiponectin với BMI

Béo phì là nguyên nhân chính gây hội chứng chuyển hóa, đái tháo đường týp 2, tăng huyết áp và bệnh tim mạch. Sự sản xuất adiponectin có thể làm giảm các bệnh tật gây ra do béo phì, giảm nồng độ adiponectin kích thích sự đề kháng insulin và tình trạng viêm. Do những tác động tích cực của nó đối với sức khỏe tim mạch, adiponectin đã được nghiên cứu như một dấu hiệu của nguy cơ tim mạch cũng như

là mục tiêu cho điều trị [64]. Mức adiponectin thấp do sự đề kháng insulin ở người béo phì hoặc rối loạn phân bố mỡ và dùng adiponectin cải thiện các thông số chuyển hóa trong các điều kiện này. Ngược lại, nồng độ adiponectin tăng khi sự nhạy cảm insulin cải thiện, xảy ra sau khi giảm cân hoặc điều trị bằng các thuốc làm nhạy cảm insulin. Hơn nữa, một số đa hình trong gen adiponectin cũng có liên quan đến béo phì và kháng insulin [63]. Nhận thức kinh điển về mô mỡ chỉ đơn thuần như một nơi lưu trữ lipid đã thay đổi đáng kể trong thập kỷ qua. Điều này là do phát hiện ra rằng mô mỡ có thể hoạt động như một cơ quan nội tiết điều chỉnh chuyển hóa toàn thân. Sự gia tăng khối lượng mô mỡ thường đi kèm với sự gia tăng kích cỡ tế bào mỡ và thâm nhiễm đại thực bào. Nhiều nghiên cứu nhận thấy leptin, resistin, TNF α và interleukin-6 tăng cao. Ngược lại, nồng độ adiponectin trong máu đã được báo cáo là giảm ở trong béo phì [57].

Nghiên cứu của Nguyễn Kim Lư (2012) cho thấy nồng độ adiponectin tương quan nghịch với BMI ($r = -0,256, p < 0,001$) [12]. Al Mutairi Z và cộng sự đã ghi nhận nồng độ adiponectin huyết tương có tương quan nghịch với BMI [30]. Mente A và cộng sự ghi nhận từ nghiên cứu của mình rằng nồng độ adiponectin huyết tương có tương quan nghịch với BMI trên cộng đồng dân cư Canada gốc Châu Âu, gốc Trung Quốc và người bản địa [75]. Chou H. H và cộng sự đã chứng minh có tương quan nghịch giữa nồng độ adiponectin với BMI [45]. Chúng tôi cũng ghi nhận mối tương quan này tương tự các tác giả trên ($r = -0,237, p < 0,05$).

4.3.3. Mối liên quan giữa tỷ leptin/adiponectin với một số yếu tố nguy cơ

4.3.3.1. Tương quan giữa tỷ leptin/adiponectin với HOMA-IR

Leptin và adiponectin là hai adipokin có đặc tính theo chiều hướng ngược nhau trên người béo phì. Nhiều nghiên cứu gần đây cũng thấy rằng tăng leptin và giảm adiponectin đều có liên quan đến tình trạng kháng insulin và tỷ leptin/adiponectin cũng tương quan với tình trạng kháng insulin tốt hơn so với một trong hai leptin hoặc mức độ adiponectin riêng lẻ [45], [60]. Chúng tôi ghi nhận tỷ leptin/adiponectin tương quan thuận với HOMA-IR với $r = 0,422, p < 0,01$. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài. Điển hình như nghiên

cứu lớn tại Đài Loan trên 568 người (trong đó 218 đối tượng có BMI \geq 25) của Chou H. H và cộng sự nhận thấy những người béo phì có biểu hiện tăng huyết áp tâm thu ($p < 0,001$), huyết áp tâm trương ($p < 0,001$), glucose ($p < 0,001$), insulin ($p < 0,001$), HOMA-IR ($p < 0,001$), tỷ leptin/adiponectin ($p < 0,001$) và tỷ leptin/adiponectin tương quan thuận với HOMA-IR ($r = 0,567$, $p < 0,001$) [45].

Mặc dù leptin đã được báo cáo là một hormone “tốt” vì nó cải thiện tình trạng kháng insulin nhưng người béo phì có xu hướng có nồng độ cao bất thường của leptin do tình trạng kháng leptin. Điều này giải thích sự tương thuận giữa tăng huyết áp và kháng insulin [18], [45]. Ngược lại, adiponectin cải thiện độ nhạy insulin bằng cách tăng cường việc sử dụng glucose và oxy hóa acid béo qua đường AMPK (kích hoạt protein kinase hoạt hóa adenosin monophotphat) trong tế bào cơ và gan. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã chứng minh có tương quan thuận giữa leptin và một tương quan nghịch cho adiponectin với chỉ số HOMA-IR, phù hợp với báo cáo trước đó trong và ngoài nước. Vì chỉ số HOMA-IR tăng lên do tăng leptin và giảm adiponectin nên rất có thể tỷ leptin/adiponectin có thể là một yếu tố tiên đoán đề kháng insulin mạnh hơn. Phù hợp với giả thuyết này, Finucane và cộng sự cũng xác nhận rằng tỷ leptin/adiponectin ở người trưởng thành da trắng không đái tháo đường cũng liên quan chặt chẽ với tiêu chuẩn vàng về kháng insulin là phương pháp kẹp đẳng đường-cường insulin máu [50].

4.3.3.2. Tương quan giữa tỷ leptin/adiponectin với nồng độ cholesterol

Béo phì thúc đẩy sự tiến triển của chứng xơ vữa động mạch bằng cách gây ra nhiều rối loạn về tim mạch-chuyển hóa như đái tháo đường, tăng huyết áp và rối loạn lipid máu. Mô mỡ đã được coi là một cơ quan nội tiết quan trọng sản xuất nhiều chất hoạt tính sinh học gọi chung là adipokin. Hai adipokin leptin và adiponectin chủ yếu đóng vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh cân bằng chuyển hóa. Leptin tác động trực tiếp lên vùng dưới đồi điều chỉnh lượng thức ăn ăn vào và tiêu hao năng lượng. Nồng độ leptin huyết tương tăng đáng kể ở những người béo phì tương ứng với mức độ béo phì. Mặt khác, adiponectin làm tăng oxy hóa mô, dẫn đến giảm lượng acid béo và triglycerid trong mô, làm tăng nhạy cảm

insulin. Nghịch lý là nồng độ adiponectin huyết tương lại giảm ở người béo phì, cho thấy thiếu adiponectin có liên quan đến sinh bệnh học của béo phì.

Khi phân tích tương quan giữa tỷ leptin/adiponectin với một số yếu tố nguy cơ, chúng tôi nhận thấy tỷ leptin/adiponectin tương quan thuận với nồng độ cholesterol và triglycerid ở nhóm nam giới thừa cân, béo phì ($p < 0,05$). Đã có nghiên cứu gần đây chứng minh quá trình tái tạo mạch giảm rõ rệt ở những con chuột ob/ob-chuột béo đột biến thụ thể leptin, gợi ý rằng leptin có thể thúc đẩy thương tổn mạch máu. Ngược lại, các nghiên cứu với chuột thiếu adiponectin nhận thấy adiponectin giúp bảo vệ chống lại sự phát triển của xơ vữa động mạch. Ở những bệnh nhân đái tháo đường tít 2 dễ bị xơ vữa động mạch, nồng độ leptin trong huyết tương tăng, trong khi đó adiponectin giảm. Satoh N và cộng sự trên nghiên cứu của mình đã đề xuất tỷ leptin/adiponectin như một chỉ số xơ vữa (atherogenic index) hơn là leptin hoặc adiponectin đơn độc [90]. Tuy nhiên, các tác giả không đánh giá tương quan giữa tỷ leptin/adiponectin với các thông số lipid máu. Trên nhóm nữ thừa cân, béo phì, chúng tôi không thấy có tương quan giữa tỷ leptin/adiponectin với lipid máu. Điều này có thể do cỡ mẫu chúng tôi chưa đủ lớn.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 137 bệnh nhân trong đó có 70 người thừa cân, béo phì và 67 người có thể trọng bình thường, chúng tôi rút ra kết luận sau đây:

1. NỒNG ĐỘ LEPTIN, ADIPONECTIN HUYẾT TƯƠNG VÀ TỶ LEPTIN/ADIPONECTIN TRÊN ĐỐI TƯỢNG THỪA CÂN, BÉO PHÌ

1.1. Nồng độ leptin huyết tương

- Nồng độ leptin huyết tương tăng dần từ nhóm chứng ($6,75 \pm 5,17$ ng/ml) đến nhóm thừa cân ($9,74 \pm 5,76$ ng/ml) và nhóm béo phì ($10,74 \pm 5,61$ ng/ml) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Có 29 bệnh nhân thừa cân, béo phì gia tăng nồng độ leptin huyết tương chiếm tỷ lệ 41,40%.

1.2. Nồng độ adiponectin huyết tương

- Nồng độ adiponectin huyết tương giảm dần từ nhóm chứng ($9,67 \pm 5,06$ ng/ml) đến nhóm thừa cân ($7,81 \pm 4,83$ ng/ml) và nhóm béo phì ($5,87 \pm 4,10$ ng/ml) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Có 27 bệnh nhân thừa cân, béo phì giảm nồng độ adiponectin huyết tương chiếm tỷ lệ 38,60%.

1.3. Tỷ leptin/adiponectin

- Tỷ leptin/adiponectin tăng dần từ nhóm chứng ($0,86 \pm 0,77$) đến nhóm thừa cân ($1,58 \pm 1,20$) và nhóm béo phì ($2,53 \pm 1,97$) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Có 33 bệnh nhân thừa cân, béo phì gia tăng tỷ leptin/adiponectin chiếm tỷ lệ 47,10%.

2. MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ LEPTIN, ADIPONECTIN HUYẾT TƯƠNG VÀ TỶ LEPTIN/ADIPONECTIN VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ TRÊN ĐỐI TƯỢNG THỪA CÂN, BÉO PHÌ

2.1. Mối liên quan giữa nồng độ leptin huyết tương với một số yếu tố nguy cơ

- Nồng độ leptin tương quan thuận với BAI, nồng độ insulin, cholesterol, LDL-C huyết tương và HOMA-IR ($p < 0,01-0,05$).

- Nồng độ leptin tương quan nghịch với QUICKI ($p < 0,05$).

2.2. Mối liên quan giữa nồng độ adiponectin huyết tương với một số yếu tố nguy cơ

Nồng độ adiponectin tương quan thuận với VB, VM và BMI ($p < 0,01-0,05$).

2.3. Mối liên quan giữa nồng độ leptin huyết tương với một số yếu tố nguy cơ

- Tỷ leptin/adiponectin tương quan thuận với BMI, nồng độ glucose huyết tương và HOMA-IR ($p < 0,01$).

- Tỷ leptin/adiponectin tương quan nghịch với QUICKI ($p < 0,01$).

2.4. Giá trị điểm cắt VB, VB/VM, BMI

- VB có điểm cắt 89; diện tích dưới đường cong (AUC) 0,697 dự báo tăng nồng độ leptin với khoảng tin cậy (KTC) 0,576-0,801; $p < 0,01$; độ nhạy 55,17% và độ đặc hiệu 85,37%.

- VB/VM có điểm cắt 0,99; AUC = 0,618 dự báo tăng nồng độ leptin với KTC 0,496-0,731; $p < 0,05$; độ nhạy 51,72% và độ đặc hiệu 75,61%.

- BMI có điểm cắt 24,78; AUC = 0,559 dự báo tăng nồng độ leptin với KTC 0,435-0,677; $p > 0,05$; độ nhạy 40,74% và độ đặc hiệu 83,72%.

- VB có điểm cắt 82; AUC = 0,614 dự báo giảm nồng độ adiponectin với KTC 0,490-0,728; $p > 0,05$; độ nhạy 96,3% và độ đặc hiệu 27,9%.

- VB/VM có điểm cắt 1,03; diện tích AUC = 0,587 dự báo giảm nồng độ adiponectin với KTC 0,463-0,703; $p > 0,05$; độ nhạy 51,85% và độ đặc hiệu 69,77%.

- BMI có điểm cắt 25,44; AUC = 0,559 dự báo mức giảm nồng độ adiponectin với KTC 0,435-0,677; $p > 0,05$; độ nhạy 40,74% và độ đặc hiệu 83,72%.

- VB có điểm cắt 80; AUC = 0,514 dự báo tăng của tỷ leptin/adiponectin, với KTC 0,392-0,636; $p > 0,05$; độ nhạy 12,12% và độ đặc hiệu 100%.

- VB/VM có điểm cắt 1,03; AUC = 0,587 dự báo tăng tỷ leptin/adiponectin với KTC 0,381-0,625; $p > 0,05$; độ nhạy 27,27% và độ đặc hiệu 83,76%.

- BMI có điểm cắt 25,33; AUC = 0,617 dự báo tăng tỷ leptin/adiponectin, với KTC 0,493-0,677; $p > 0,05$; độ nhạy 42,42% và độ đặc hiệu 81,08%.

KIẾN NGHỊ

Cần tiếp tục nghiên cứu nồng độ leptin, adiponectin, tỷ leptin/adiponectin ở bệnh nhân thừa cân, béo phì với cỡ mẫu lớn hơn nữa, đặc biệt với béo phì độ I trở lên làm cơ sở để đánh giá gián tiếp chức năng của mô mỡ.

Bên cạnh các thông số chỉ điểm béo phì kinh điển như BMI, vòng bụng, vòng hông, tỷ vòng bụng/vòng hông; các thông số mới như chỉ số mỡ nội tạng (VAI), chỉ số mỡ cơ thể (BAI) đã cho thấy những lợi ích nên cần được nghiên cứu nhiều hơn.

Đề xuất tỷ leptin/adiponectin là một chỉ điểm mới để đánh giá tình trạng đề kháng insulin bên cạnh các chỉ số thông dụng như HOMA-IR, QUICKI.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Nguyễn Trường An (2012), “Phương pháp đo đặc một số chỉ tiêu nhân trắc cơ bản”, *Tạp chí Nội tiết Đái tháo đường - Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học - Hội nghị Nội tiết & Đái tháo đường toàn quốc lần thứ VI*, 7(2), tr. 381-387.
2. Bộ Y Tế (2014), *Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành hóa sinh*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.
3. Lê Văn Bằng (2004), “Tình hình béo phì ở đối tượng trên 15 tuổi tại thành phố Huế - Việt Nam”, *Kỷ yếu toàn văn các đề tài nghiên cứu khoa học - Hội nghị Nội tiết & Đái tháo đường toàn quốc lần thứ II*, tr.666-674.
4. Lê Văn Chi (2009), *Nghiên cứu mối tương quan giữa estrogen E2 và testosterone với các yếu tố của hội chứng chuyển hóa ở phụ nữ mãn kinh*, Luận án Tiến sĩ y học, Đại học Huế.
5. Trần Khánh Chi, Phạm Thiện Ngọc, Phạm Thị Thu Vân (2011), “Nghiên cứu nồng độ adiponectin huyết thanh ở người rối loạn dung nạp glucose và bệnh nhân đái tháo đường typ 2 mới phát hiện lần đầu”, *Tạp chí nghiên cứu y học*, Trường Đại học Y Hà Nội, 74(3), tr. 75-80.
6. Ngô Đình Châu, Trần Hữu Dàng, Trần Thừa Nguyên (2006), “Béo phì và biến chứng ngoài tim mạch”, *Tạp chí Y học thực hành - Kỷ yếu các đề tài nghiên cứu khoa học - Hội nghị Nội tiết & Đái tháo đường miền Trung lần V*, tr. 365-370.
7. Ngô Đình Châu, Trần Hữu Dàng, Trần Thừa Nguyên (2006), “Béo phì và biến chứng tim mạch”, *Tạp chí Y học thực hành - Kỷ yếu các đề tài nghiên cứu khoa học - Hội nghị Nội tiết & Đái tháo đường miền Trung lần V*, tr. 567-572.
8. Trần Hữu Dàng (2011), *Bệnh béo phì (chuyên khảo)*, Nhà xuất bản Đại học Huế.
9. Đào Thị Dừa, Nguyễn Hải Thủy (2006), “Nghiên cứu kháng insulin ở bệnh nhân béo phì bằng khảo sát tĩnh và động”, *Tạp chí Y học thực hành - Kỷ yếu các đề tài nghiên cứu khoa học - Hội nghị Nội tiết & Đái tháo đường miền Trung lần V*, tr. 387-393.

10. Đinh Thanh Huệ (2010), “Nghiên cứu trên mẫu”, *Giáo trình phương pháp nghiên cứu khoa học*, Trường Đại học Y Dược Huế, tr. 25-32.
11. Quan Vân Hùng (2007), “Béo phì và ung thư”, *Kỷ yếu Hội nghị khoa học Thừa cân béo phì - Mối nguy cơ của các bệnh thời đại*, tr. 82-85.
12. Nguyễn Kim Lưu (2012), *Nghiên cứu sự biến đổi nồng độ adiponectin ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2*, Luận án tiến sĩ y học, Học viện Quân Y.
13. Nguyễn Cửu Lợi (2002), *Nghiên cứu sự kháng insulin-Một yếu tố nguy cơ độc lập của bệnh động mạch vành*, Luận án Tiến sĩ y học, Đại học Huế.
14. Huỳnh Văn Minh và cộng sự (2008), “Chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp ở người lớn”, *Khuyến cáo về các bệnh lý tim mạch và chuyển hóa – Hội Tim mạch Việt Nam*, tr. 235-294.
15. Lê Bạch Mai, Đỗ Thị Phương Hà, Nguyễn Công Khẩn và cộng sự (2007), “Thực trạng thừa cân béo phì và các yếu tố liên quan ở người trưởng thành 25-64 tuổi năm 2005”, *Kỷ yếu Hội nghị khoa học Thừa cân béo phì - Mối nguy cơ của các bệnh thời đại*, tr. 6-25.
16. Nguyễn Thị Nhạn, Trần Trọng Lam (2012), “Nghiên cứu nồng độ hs-CRP và các yếu tố nguy cơ tim mạch khác như rối loạn lipid, tăng glucose, tăng huyết áp ở người béo phì dạng nam”, *Tạp chí Nội tiết-Đái tháo đường - Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học - Hội nghị Nội tiết & Đái tháo đường toàn quốc lần thứ VI*, 7(1), tr. 707-714.
17. Trần Thừa Nguyên, Trần Hữu Dàng, Trần Trung Thông và cộng sự (2006), “Nghiên cứu hội chứng chuyển hóa ở người béo phì với BMI ≥ 23 ”, *Tạp chí Y học thực hành - Kỷ yếu các đề tài nghiên cứu khoa học - Hội nghị Nội tiết & Đái tháo đường miền Trung lần V*, tr. 412-418.
18. Trần Thừa Nguyên (2012), *Nghiên cứu kháng insulin ở người cao tuổi thừa cân béo phì*, Luận án Tiến sĩ y học, Đại học Huế.
19. Trần Thị Xuân Ngọc (2012), *Thực trạng và hiệu quả can thiệp thừa cân béo phì của mô hình truyền thông giáo dục dinh dưỡng ở trẻ em từ 6 - 14 tuổi tại Hà Nội*, Luận án Tiến sĩ Y học, Viện Dinh Dưỡng Việt Nam.

20. Đặng Vạn Phước (2010), “Khuyến cáo năm 2008 của Hội tim mạch học Việt Nam về chẩn đoán và điều trị rối loạn lipid máu”, *Chuyên đề tim mạch học*, Hội tim mạch học thành phố Hồ Chí Minh.
21. Nguyễn Hải Thủy (2006), “Đặc điểm kháng insulin trong bệnh đái tháo đường”, *Tạp chí Y học thực hành - Kỹ yếu các đề tài nghiên cứu khoa học - Hội nghị Nội tiết & Đái tháo đường miền Trung lần V*, 7(2), tr. 17-27.
22. Nguyễn Hải Thủy (2012), “Vai trò chất chỉ điểm sinh học trong bệnh lý xơ vữa động mạch”, *Tạp chí Nội tiết-Đái tháo đường - Kỹ yếu toàn văn các đề tài khoa học - Hội nghị Nội tiết & Đái tháo đường toàn quốc lần thứ VI*, 7(2), tr. 255-269.
23. Nguyễn Hải Thủy, Nguyễn Hải Quý Trâm, Huỳnh Văn Minh và cộng sự (2012), “Tỷ lệ mỡ cơ thể (BFB) và mức mỡ nội tạng (VFL) cần được xem như là yếu tố nguy cơ tim mạch-chuyển hóa”, *Tạp chí Nội tiết-Đái tháo đường - Kỹ yếu toàn văn các đề tài khoa học - Hội nghị Nội tiết & Đái tháo đường toàn quốc lần thứ VI*, 7(1)tr. 570-582.
24. Hà Văn Thiệu (2014), *Hội chứng chuyển hóa ở trẻ em thừa cân, béo phì từ 10-15 tuổi*, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.

TIẾNG ANH

25. Abu-Farha M., Behbehani K., Elkum N. (2014), “Comprehensive analysis of circulating adipokines and hs-CRP association with cardiovascular disease risk factors and metabolic syndrome in Arabs”, *J Nutr Metab*, 13 (76), Published online.
26. Adami G. F., Civalieri D., Cella F., et al (2002), “Relationships of Serum Leptin to Clinical and Anthropometric Findings in Obese Patients”, *Obesity Surgery*, 12, pp. 623-627.
27. Al-Attas O. S., Hussain T., Al-Daghri N. M., et al (2012), “The Relationship between a Mediterranean Diet and Circulating Adiponectin Level in Influenced by Cigarette Smoking”, *J Atheroscler Thromb*, 20 (4), pp. 313-320.
28. Al-Daghri N. M., Al-Attas O. S., Alokail M., et al (2014), “Dose visceral adiposity index signify early metabolic rick in Children and Adolescents? Association with insulin resistance, adipokines, and subcinical inflammation”, *Pediatric Research*, 75 (3), pp. 459-463.

29. Al-Hamodi Z., Al-Habori M., Al-Meerri 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 (99), Published online.
30. Al-Mutairi S., Mojiminiyi O. A., Alawi A. A., et al (2014), "Study of Leptin and Adiponectin as Disease Markers in Subjects with Obstructive Sleep Apnea", *Disease Markers*, Hindawi Publishing Corporation.
31. Al-Sultan A. I., Al-Elq A. H. (2006), "Leptin Levels in normal weight and obese Saudi adults", *J Family communnity med*, 13 (3), pp. 97-102.
32. Amato M. C., Giordano C., Galia M., et al (2010), "Visceral adosity index", *Diabestes Care*, 33, pp. 920-922.
33. Ambrosi J. G., Catalan V., Rodriguez A, et al (2014), "Increased Cardiometabolic Risk Factors and Inflammation in Adipose Tissue in Obese Subjects Classified as Metabolically Healthy", *Diabetes Care*, 37, pp. 2813-2821.
34. Ambrosi J. G., Silva C., Catalan V., et al (2011), "Clinical usefulness of a new equation for estimating body fat", *Diabestes Care*, 35 (2), pp. 383-388.
35. Ambrosi J. G., Silva C., Galofre J. C., et al (2011), "Body adiposity and type 2 diabetes: increased rish with a high body fat percentage even having a normal BMI", *Obesity*, 19 (7), pp. 1439-1444.
36. Arregui M., Buijsse B., Fritsche A., et al (2014), "Adiponectin and Risk of Stroke Prospective Study and Meta-Analysis", *Stroke*, 45, pp. 10-17.
37. Athyros V. G., Tziomalos K., Karagiannis A., et al (2010), "Should Adipokines be considered in the Choice of the Treatment of Obesity-Related Health Problems ?", *Current Drug Targets*, 11, pp. 122-135.
38. Bastard J. P., Maachi M., Lagathu C., et al (2006), "Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance", *Eur. Cytokine Netw*, 17 (1), pp. 4-12.
39. Bergman R. N., Stefanovski D., Buchanan T. A. (2011), "A better index of body adiposity", *Obesity*, 19 (5), pp. 1083-1089.

40. Bettina M., Jeffrey F. H., Alex M. D., et al (2011), "Recombinant human leptin treatment does not improve insulin action in obese subjects with type 2 diabetes", *Diabetes*, 60 (5), pp. 1474-1477.
41. Brinkoetler M., Markos F., Vamvini M., et al (2011), "Leptin treatment reduces body fat but does not affect lean body mass or the myostatin-follistatin-activin axis in lean hypoleptinemic women", *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 310 (1), pp. 99-104.
42. Bulcão C., Ferreira S. R. G., Giuffrida F. M. A., et al (2006), "The New Adipose Tissue and Adipocytokines", *Current Diabetes Reviews*, 2, pp. 19-28.
43. Buyukbese M. A., Cetinkaya A., Kocabas R., et al (2004), "Leptin levels in obese women with and without type 2 diabetes mellitus", *Mediators of Inflammation*, 13 (5/6), pp. 321-325.
44. Carmazyn M., Purdham D. M., Rajapurohitam V., et al (2009), "The Role of Leptin in Cardiac Physiology and Pathophysiology", *Leptin and Leptin Antagonists*, Landes Bioscience, pp. 73-90.
45. 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 Cardiol Sin*, 30, pp. 204-214.
46. Donohoe C. L., Pidgeon G. P., Lysaght J., et al (2010), "Obesity and gastrointestinal cancer", *British Journal of Surgery*, 97, pp. 628-642.
47. DRG Instruments GmbH (2011), "Leptin (Sandwich) ELISA", *User's Manual*, pp.5-6.
48. Elshaari F.A., Alshaari A.A., Sara A., et al (2013), "Adiponectin/Leptin ratio as a Biomarker of Acute metabolic Stress", *Int J Biol Med Res*, 4 (3), pp. 3278-3283.
49. Esteghamati A., Khalilzadeh O., Anvari M., et al (2009), "Association of serum leptin levels with homeostasis model assessment-estimated insulin resistance and metabolic syndrome: the key role of central obesity ", *Metab Syndr Relat Disord* 7 (5), pp. 447-452.

50. Finucane F. M., Luan J., Warehem N. J., et al (2009), "Correlation of the leptin:adiponectin ratio with measures of insulin resistance in non-diabetic individuals", *Diabetologia*, 52, pp. 2345-2349.
51. Fisman E. Z., Tenenbaum A. (2014), "Adiponectin: a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease?", *Cardiovascular Diabetology*, 13, <http://www.cardiab.com/content/13/1/103>.
52. Franks P. W., Brage S., Luan J. A., et al (2005), "Leptin Predicts a Worsening of the Features of the Metabolic Syndrome Independently of Obesity", *Obesity Research*, 13 (8), pp. 1476-1484.
53. Galic S., Oakhill J. S., Steinberg G. R. (2010), "Adipose tissue as an endocrine organ", *Molecular and Cellular Endocrinology*, 316 (2010), pp. 129-139.
54. Geevarghese A. T., Ratner R. (2006), *Leptin*, Springer, pp. 79-101.
55. Golia E., Limongelli G, Natale F, et al (2014), "Adipose tissue and vascular inflammation in coronary artery disease", *World J Cardiol*, 6 (7), pp. 539-554.
56. Hanai K., Babazono T., Mugishima M., et al (2011), "Association of Serum Leptin Level With Progression of Diabestes Kidney Diabestes in patients With Type 2 Diabestes", *Diabestes Care*, 34, pp. 2557-2559.
57. Hansen D., Dendale P., Beelen M., et al (2010), "Plasma adipocytokine and inflammatory marker concentrations are altered in obese, as opposed to non-obese, type 2 diabestes patients", *Eur J Appl Physiol*, 109, pp. 397-404.
58. Huang B. T., Peng Y., Liu W., et al (2015), "Lean mass index, body fat and survival in Chinese patients with coronary artery disease", *Q J Med*.
59. Ibrahim M. M. (2009), "Subcutaneous and viscenral adipose tissue: structural and functional differences", *Obesity Reviews*, 11, pp. 11-18.
60. Kappelle P. J. W. H., Dullaart R. P. F., Van Beek A.P., et al (2012), "The plasma leptin/adiponectin ratio predicts first cardiovascular event in men: A prospective nested case-control study", *European Journal of Internal Medicine*, 23 (8), pp. 755-759.

61. Karacas P., Bozlir M. G. (2012), "Anthropometric indices in relation to overweight and obesity among Turkish medical students", *Arch Med Sci*, 8 (2), pp. 209-213.
62. Kelly T., Yang W., Chen C. S., et al (2008), "Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030", *International Journal of Obesity*, 32, pp. 1431-1437.
63. Kershaw E. E., Flier J. S., (2004), "Adipose Tissue as an Endocrine Organ", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89 (6), pp. 2548-2556.
64. Kim D. H., Kim C., Ding E. L., et al (2013), "Adiponectin levels and the risk of hypertension, A Systematic Review and Meta-Analysis", *Hypertension*, 62, pp. 27-32.
65. Kishida K., Funahashi T., Shimomura I. (2012), "Molecular Mechanisms of Diabestes and Atherosclerosis: Role of Adiponectin", *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 12, pp. 118-131.
66. Knowles K. M., Paiva L. L., Revilla S.E., et al (2010), "Waist circumference, body mass index, and other measures of adiposity in predicting cardiovascular disease risk factors among Peruvian adults", *International Journal of Hypertension*, SAGE-Hindawi Access to Research.
67. Kosis V., Stabouli S., Papakatsika S., et al (2010), "Mechanisms of obesity-induced hypertension", *Hypertens Res*, 33 (5), pp. 386-393.
68. Kosis V., Nilsson P., Grassi G., et al (2015), "New developments in the pathogenesis of obesity-induced hypertension", *J Hypertens*, 33 (8), pp. 1499-1508.
69. Kotani K., Sakane N. (2011), "Leptin:Adiponectin Ratio and Metabolic Syndrome in the General Japanese Population", *Korean J Lab Med*, 31, pp. 162-166.
70. Leibel R. L. (2002), "The role of leptin in control of body weight", *Nutrition Reviews*, 60 (10), pp. 15-19.
71. Maclean P. S., Higgins J. A., Giles E. D., et al (2015), "The role for adipose tissue in weight regain after weight loss", *Obes Rev*, 16 (1), pp. 45-54.
72. Mahadik S. R. (2012), "Association between adipocytokine and insulin resistance in Indian hypertensive patients", *Indian Heart Journal*, 6401 (2012), pp. 35-39.

73. Mahadik S.R, Deo S. S., Mehtalia S. D. (2010), "Role of adipocytokines in insulin resistance: Studies from Urban Western Indian Population", *Int J Diabetes & Metab*, 18, pp. 35-42.
74. Mantzoros C. S., Magkos F., Brinkoetter M., et al (2011), "Leptin in humans physiology and pathophysiology", *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 301 (4), pp. 567-584.
75. Mente A., Razak F., Blankenberg S., et al (2010), "Ethnic Variation in Adiponectin and Levels and Their Association with Adiposity and Insulin Resistance", *Diabetes Care*, 33, pp. 1629-1634.
76. Mirrakhimov E. M., Kerimkulova A. S., Lunegova O. S., et al (2014), "The association of leptin with dyslipidemia, arterial hypertension and obesity in Kyrgyz (Central Asian nation) population", *J Nutr Metab*, 7 (411), Published online.
77. Mishra S., Harris T. B., Hue T, (2013), "Hyperleptinemia, Adiposity, and Risk of Metabolic Syndrome in Older Adults", *J Nutr Metab*, Published online.
78. 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), <http://www.cardiab.com/content/13/1/10>.
79. Myers M. G. Jr., Leibel R. L., Seeley R. J., et al (2011), "Obesity and Leptin Resistance: Distinguishing Cause from Effect", *Trends Endocrinol Metab*, 21 (11), pp. 643-651.
80. Nakamura K., Fuster J. J., Walsh K., (2014), "Adipokines: A Link Between obesity and cardiovascular disease", *J Cardiol*, 63 (4), pp. 250-259.
81. Nigro E., Scudiero O., Monaco M. L., et al (2014), "New Insight into Adiponectin Role in Obesity and Obesity-Related Diseases", *BioMed Research International*, 2014, Hindawi Publishing Corporation.
82. Norata G. D., Raselli S., Grigore L., et al (2007), "Leptin:Adiponectin Ratio Is an Independent Predictor of Intima Media Thickness of the Common Carotid Artery", *Stroke*, 38, pp. 2844-2846.

83. Oh S., Tanaka K., Noh J. W, et al (2014), “Abdominal obesity: causal factor or simply a symptom of obesity-related health risk”, *Diabetes Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2014, 7, pp. 289-296.
84. Ojha S., Birtwistle M., Budge H., et al (2013), “Brown adipose tissue: a new human organ?”, *Expert Rev. Endocrinol. Metab*, 8 (2), pp. 123-125.
85. Rasouli N., Kern P. A, (2013), “Adipocytokines and the Metabolic Complications of Obesity”, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93 (11), Published online 2013.
86. Rexford S. Ahima (2006), “Adipose Tissue as an Endocrine Organ”, *Obesity*, (14), pp. 242-249.
87. Ruhl C. E, Everhart J.E. (2001), “Leptin concentrations in the United States: relations with demographic and anthropometric measures”, *Am J Clin Nutr*, 74 (3), pp. 295-301.
88. Ryan A. S., Berman D. M., Nicklas B. J., et al (2003), “Plasma Adiponectin and Leptin Levels, Body Composition, and Glucose Utilization in Adult Women With Wide Ranges of Age and Obesity”, *Diabetes Care*, 26, pp. 2383-2388.
89. Sahu A. (2006), “Leptin and neuroendocrinology”, *Leptin*, Springer, pp. 54-77.
90. Satoh N., Naruse M., Usui T., et al (2004), “Leptin-to-Adiponectin Ratio as a potential atherogenic index in obese type 2 diabetic patients”, *Diabetes Care*, 27 (10), pp. 2488-2490.
91. Shehzad A., Iqbal W., Shehzad O., et al (2012), “Adiponectin: Regulation of its production and its role in human diseases”, *Hormones*, 11 (1), pp. 8-20.
92. Shin J., Park J. B., Kim K. I., et al (2015), “2013 Korean Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension: part I- epidemiology and diagnosis of hypertension”, *Clinical Hypertension*, 21 (1).
93. Silha J. V., Krsek M., Skrha J. V., et al (2003), “Plasma resistin, adiponectin and leptin level in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance”, *European Journal of Endocrinology*, 149, pp. 331-335.

94. Stepień M., Stepień A., Wlazet R. N., et al (2014), "Predictors of Insulin Resistance in Patients with Obesity: A Pilot Study", *Angiology*, 65 (1), pp. 22-30.
95. Stepień M., Stepień A., Wlazet R. N., et al, et al (2014), "Obesity indices and inflammatory markers in obese non-diabetic normo- and hypertensive patients: a comparative pilot study", *Lipids Health Dis*, 13 (29).
96. Sun Q., Van Dam R. M., Meigs J. B., et al (2010), "Leptin and soluble leptin receptor levels in plasma and risk of type 2 diabetes in US. Women", *Diabetes*, 59 (3), pp. 611-618.
97. Steering committee (2000), *The Asia-Pacific perspective: refining obesity and its treatment*, World Health Organization, pp. 8-50.
98. Thanakun S., Watanabe H., Thaweboon S., et al (2014), "Comparison of salivary and plasma adiponectin and leptin in patients with metabolic syndrome", *Diabetol Metab Syndr*, 6 (19), Published online 2014.
99. Thorand B., Zierer A., Baumert J., et al (2010), "Association between leptin and the leptin/adiponectin ratio and incident type 2 diabetes in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg Study 1984-2002", *Diabetic Medicine*, pp. 1004-1011.
100. Turer A. T., Scherer P. E. (2012), "Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications", *Diabetologia*, 55, pp. 2319-2326.
101. Turki K. M., Ahmed H. S., Saifullah P. H. (2012), "Leptin and insulin resistance in type 2 diabetes Iraqi male patients", *International Journal of Advanced Engineering Research Studies*, 1 (3), pp. 232-234.
102. Wang L., Manson J. E., Gaziano J. M., et al (2012), "Plasma Adiponectin and the Risk of Hypertension in White and Black Postmenopausal Women", *Clinical Chemistry*, 58 (10), pp. 1-8.
103. WHO (2000), "Obesity: preventing and managing the global epidemic", *Report of a WHO Consultation*, pp. 1-142.
104. Widjaja A., Stratton I.M., Horn.R., et al (2013), "UKPDS 20: Plasma Leptin, Obesity, and Plasma Insulin in Type 2 Diabetic Subjects", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82 (2), Published online: July 01, 2013.

105. Wree A., Kahraman A., Gerken G., et al (2011), “ Obesity Affects the liver- The link Between Adipocytes and Hepatocytes”, *Digestion*, 83, pp. 124-133.
106. Xu A., Wang Y., Lam K. S. L. (2007), “Adiponectin”, *Adipose Tissue and Adipokines in Health and Disease*, Humana Press Inc, pp. 47-57.
107. Yamamoto S., Matsushita Y., Nakagawa T., et al (2014), “Circulating Adiponectin Level and risk of type 2 Diabetes in the Japanese”, *Nutrition and Diabetes*, 4, pp. 1-5.
108. Yang R., Barouch L. A. (2007), “Leptin Signaling and Obesity: Cardiovascular Consequences”, *Circulation Research*, 101, pp. 545-559.
109. Yumuk V, Tsigos C., Fried M., et al (2015), “European Guidelines for Obesity Management in Adults”, *Obes Facts*, 8, pp. 402-424.
110. Zuo H., Shi Z., Yuan B., et al (2013), “Association between Serum Leptin Concentration and insulin Resistance: A Population-Based Study from China”, *J Nutr Metab*, 8 (1), Published online.

PHỤ LỤC

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU
CỦA TÁC GIẢ ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN LUẬN ÁN**

- “Nghiên cứu nồng độ leptin và adiponectin huyết tương ở người thừa cân – béo phì”, Tạp chí Y Dược học – Đại học Y Dược Huế, Số 28+29/2015.
- “Đánh giá mối liên quan giữa nồng độ leptin, adiponectin, hs-CRP với các thông số chỉ điểm béo phì ở người thừa cân – béo phì”, Tạp chí Y học Việt Nam, Số 8/2015.

CÁC MÁY XÉT NGHIỆM ĐƯỢC SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU



Máy Olympus AU640



Máy Biorad PW40



Máy Cobas 6000



Máy EVOLIS Twin Plus



Bộ kit ELISA kit for Adiponectin



Bộ kit Leptin Sandwich

DANH SÁCH BỆNH NHÂN NHÓM CHỨNG

STT	Họ tên		Tuổi		Số vào viện	Ngày vào viện	Địa chỉ
			Nam	Nữ			
1	Phan Ngọc	M.	60		1443401	9/5/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
2	Lê Văn	H.	89		1459993	7/7/2014	Hương Thủy - Thừa Thiên Huế
3	Nguyễn Văn	T.	70		1469382	6/8/2014	Lê Thủy - Quảng Bình
4	Nguyễn Thị Kiều	N.		32	1433655	6/4/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
5	Phan Thị Kim	K.		68	1450668	4/6/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
6	Nguyễn Thị Bích	L.		39	1462995	16/7/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
7	Nguyễn	T.	74		1458533	01/7/14	Phú Lộc - Thừa Thiên Huế
8	Lê Đình	A.	55		1458803	02/7/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
9	Trần Quang	T.	59		1470470	15/8/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
10	Hồ	B.	53		1464759	22/7/2014	Bình Sơn - Quảng Ngãi
11	Trần Thị	L.		56	1482106	16/10/2014	Hương Thủy - Thừa Thiên Huế
12	Mai Thị	B.		71	1440546	28/4/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
13	Hoàng Thanh	Tr.	62		1457312	26/6/2014	Bố Trạch - Quảng Bình
14	Lê Văn	Th.	80		1456634	24/6/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
15	Nguyễn Thị Như	L.		50	1477701	05/9/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
16	Nguyễn Thị Thúy	H.		39	1425178	10/3/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
17	Trần Văn	P.	54		1417303	14/2/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
18	Đoàn Đức	T.	35		1451534	06/5/2014	Quảng Trạch - Quảng Bình
19	Đặng Tứ Minh	S.	41		1439194	23/4/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
20	Dương Thị	Q.		69	1485643	1/10/2014	Vĩnh Linh - Quảng Trị
21	Lê Thị Dạ	T.		35	1486457	4/10/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
22	Ngô Văn	T.	80		1479175	10/9/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
23	Nguyễn Tăng	N.	72		1415409	10/2/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
24	Đinh Thị	G.		84	1489175	14/10/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế

25	Nguyễn Ngọc A.	84		1441087	01/5/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
26	Đỗ Văn P.	82		1445129	15/5/2014	Hương Thủy - Thừa Thiên Huế
27	Nguyễn Đăng V.	92		1461349	10/7/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
28	Nguyễn Văn T.	73		1487314	7/10/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
29	Nguyễn Thị Hồng L.		25	1484387	27/9/2014	Quảng Điền - Thừa Thiên Huế
30	Nguyễn Thị L.		52	1439440	24/4/2014	Vĩnh Linh - Quảng Trị
31	Nguyễn Thị Hồng P.		30	1489281	14/10/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
32	Đỗ Thị Hồng P.		33	1489877	15/10/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
33	Nguyễn Thị C.		75	1487358	07/10/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
34	Dương Đức Q.	57		1486945	06/10/2014	Gio Linh - Quảng Trị
35	Nguyễn Thị C.		57	1487217	07/10/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
36	Phạm Thị N.		23	1488702	13/10/2014	Phú Vang - Thừa Thiên Huế
37	Nguyễn Ngọc A.	43		1484073	26/9/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
38	Lương Hữu H.	66		1488456	11/10/2014	Lê Thủy - Quảng Bình
39	Lê Quang T.	37		1487749	09/10/2014	Phú Lộc - Thừa Thiên Huế
40	Mai Trường G.	36		1487887	09/10/2014	Phú Lộc - Thừa Thiên Huế
41	Nguyễn Văn Đ.	74		1482193	20/9/2014	Phú Vang - Thừa Thiên Huế
42	Phạm Thị T.		22	1484401	27/9/2014	Hương Thủy - Thừa Thiên Huế
43	Hoàng Thị Mỹ C.		37	1487050	06/10/2014	Cam Lộ - Quảng Trị
44	Nguyễn Bá S.	81		1485593	01/10/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
45	Nguyễn Văn B.	79		1488113	10/10/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
46	Nguyễn Văn D.	62		1485843	02/10/2014	Hương Thủy - Thừa Thiên Huế
47	Nguyễn Văn C.	61		1465218	23/7/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
48	Trần Thị S.		63	1409225	14/01/2014	Đức Thọ - Hà Tĩnh
49	Trần Thị Tuyết M.		53	1424714	09/3/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
50	Vương Thị G.		38	1453392	13/6/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
51	Phùng Thị Diệu T.		25	1486753	05/10/2014	Hương Thủy - Thừa Thiên Huế
52	Trần Thị Như Y.		24	1485776	02/10/2014	Hương Thủy - Thừa Thiên Huế

53	Dương Thị Ánh T.		28	1486603	04/10/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
54	Trần Thị Thanh T.		32	1487143	06/10/2014	Phú Vang - Thừa Thiên Huế
55	Nguyễn Thị Bích Đ.		56	1486415	03/10/2014	Hải Lăng - Quảng Trị
56	Nguyễn Thị Minh T.		26	1472257	16/8/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
57	Nguyễn Thị X.		69	1489177	14/10/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
58	Nguyễn Thanh Q.	48		1446907	21/5/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
59	Quế Thị H.		66	1485875	2/10/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
60	Trần Văn T.	26		1487656	08/10/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
61	Ngô Văn C.	91		1481532	27/9/2014	Phong Điền - Thừa Thiên Huế
62	Nguyễn Thị Kim C.		22	1488698	13/10/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
63	Phạm Thị Kim L.		37	1447073	22/5/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
64	Hồ Thị Thúy H.		65	1467017	29/7/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
65	Cao Ngọc Ái N.		25	1447257	25/5/2014	Phú Lộc - Thừa Thiên Huế
66	Trần Thị T.		29	1489148	13/10/2014	Quảng Điền - Thừa Thiên Huế
67	Lê Thị V.		94	1453214	12/6/2014	Hương Thủy - Thừa Thiên Huế

Danh sách này có 67 bệnh nhân.

Xác nhận của Bệnh viện TW Huế

Xác nhận của Khoa

Nội Tổng Hợp - Lão Khoa

DANH SÁCH BỆNH NHÂN NHÓM BỆNH

STT	Họ tên	Tuổi		Số vào viện	Ngày vào viện	Địa chỉ	
		Nam	Nữ				
1	Nguyễn Văn	L.	65		1483109	23/9/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
2	Nguyễn Xuân	T.	49		1482976	23/9/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
3	Phan Thành	H.	81		1477854	05/9/2014	Quảng Điền - Thừa Thiên Huế
4	Phan Hồng	Đ.	18		1476613	01/9/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
5	Trịnh Ngọc	P.	59		1475850	28/8/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
6	Hoàng Thị Thanh	P.		43	1480624	15/9/2014	Phong Điền - Thừa Thiên Huế
7	Cao Thị	T.		71	1481998	19/9/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
8	Trần Thị	N.		61	1477757	05/9/2014	Phú Lộc - Thừa Thiên Huế
9	Tạ Quang	T.	60		1483251	23/9/2014	Gio Linh - Quảng Trị
10	Nguyễn Thái	S.	88		1482913	22/9/2014	Bố Trạch - Quảng Bình
11	Trần Đình	N.	81		1475473	27/8/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
12	Nguyễn Thị	P.		79	1480005	12/9/2014	Quảng Trạch - Quảng Bình
13	Nguyễn Thị Xuân	L.		81	1478766	09/9/2014	Phú Lộc - Thừa Thiên Huế
14	Trần Thị Bích	L.		81	1477405	04/9/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
15	Lê Thị	T.		57	1477484	04/9/2014	Phường 2 - Quảng Trị
16	Hà Văn	T.	79		1474669	25/8/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
17	Phan Văn	T.	42		1481927	19/9/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
18	Nguyễn Xuân	H.	84		1482448	21/9/2014	Phong Điền - Thừa Thiên Huế
19	Phan Văn	T.	58		1478440	08/9/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
20	Trần Thị Thanh	T.		66	1475024	26/8/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
21	Nguyễn Thị Phương A.			53	1474777	25/8/2014	Phong Điền - Thừa Thiên Huế
22	Phan Thị	O.		54	1472871	18/8/2014	Bố Trạch - Quảng Bình
23	Cao Thị	H.		59	1475418	27/8/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
24	Nguyễn	T.	60		1474710	23/8/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế

25	Trần Minh	Q.	47		1479877	12/9/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
26	Nguyễn Hữu	P.	54		1479297	10/9/2014	A Lưới - Thừa Thiên Huế
27	Võ Thanh	B.	89		1482769	22/9/2014	Thị xã Quảng Trị - Quảng Trị
28	Vũ Thị	L.		79	1471508	13/8/2014	Đông Hà - Quảng Trị
29	Tô Thị	S.		62	1482173	19/9/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
30	Nguyễn Thị	Y.		63	1482015	19/9/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
31	Nguyễn Thị	N.		65	1478816	09/9/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
32	Nguyễn Thị	T.		70	1477109	03/9/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
33	Nguyễn Thị	Đ.		53	1480610	15/9/2014	Phong Điền - Thừa Thiên Huế
34	Cao Tất	H.	62		1482286	20/9/2014	Vĩnh Linh - Quảng Trị
35	Nguyễn Văn	H.	55		1478743	09/9/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
36	Bùi Minh	T.	75		1481906	19/9/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
37	Dương Thị Kim	C.		59	1480255	14/9/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
38	Thái Thị	N.		78	1480158	17/9/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
39	Phạm Thị	T.		54	1483255	23/9/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
40	Trần Thị	B.		70	1483269	23/9/2014	Quảng Điền - Thừa Thiên Huế
41	Nguyễn Thị Bạch	N.		56	1480617	15/9/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
42	Bùi Thị	T.		66	1476071	29/8/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
43	Nguyễn Thị	G.		82	1480427	15/9/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
44	Bùi Thị Hữu	H.		63	1480202	14/9/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
45	Ngô Văn	T.	82		1483736	25/9/2014	Hương Thủy - Thừa Thiên Huế
46	Trương Đình	P.	44		1484422	28/4/2014	Đồng Hới - Quảng Bình
47	Nguyễn Thọ	B.	56		1483201	23/9/2014	Phú Lộc - Thừa Thiên Huế
48	Phạm Xuân	D.	79		1480615	15/9/2014	Triệu Phong - Quảng Trị
49	Trương Tuấn	M.	55		1482773	22/9/2014	Phú Vang - Thừa Thiên Huế
50	Hoàng Thị	H.		67	1480313	14/9/2014	Hương Trà - Thừa Thiên Huế
51	Dương Thị	L.		62	1482951	12/9/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
52	Nguyễn Thị	X.		66	1480166	13/9/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế

53	Nguyễn Trần Nhật	H.		41	1480589	15/9/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
54	Võ Thị Tuyết	M.		57	1482443	21/9/2014	Đồng Hới - Quảng Bình
55	Lê Tiên	C.	48		1474823	25/8/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
56	Lê Nhữ	A.	46		1481963	19/9/2014	Phú Lộc - Thừa Thiên Huế
57	Trần Xuân	L.	84		1480616	15/9/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
58	Trần Duy	T.	72		1472586	18/8/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
59	Đặng Thị	L.		77	1480643	15/9/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
60	Nguyễn Thị	L.		50	1479410	10/9/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
61	Thái Thị Thành	V.		41	1481980	19/9/2014	Bố Trạch - Quảng Bình
62	Nguyễn Thị Quỳnh	T.		35	1480031	12/9/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
63	Đoàn Trần Bảo	L.	32		1480219	14/9/2014	Phú Vang - Thừa Thiên Huế
64	Trần Văn	T.	81		1484739	29/9/2014	Phú Vang - Thừa Thiên Huế
65	Trần Quang	H.	84		1484124	26/9/2014	Phong Điền - Thừa Thiên Huế
66	Đặng	H.	60		1485154	30/9/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế
67	Nguyễn Quang	T.	30		1484488	28/9/2014	Phú Vang - Thừa Thiên Huế
68	Lê Thị	T.		49	1482835	22/9/2014	TX Quảng Trị - Quảng Trị
69	Trần Thị Quỳnh	T.		46	1484861	29/9/2014	Hương Trà - Thừa Thiên Huế
70	Phan Thị	B.		65	1474344	23/8/2014	TP Huế - Thừa Thiên Huế

Danh sách này có 70 bệnh nhân.

Xác nhận của Bệnh viện TW Huế

Xác nhận của Khoa

Nội Tổng Hợp - Lão Khoa

