ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

TRẦN MINH TRIẾT

KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ LEPTIN HUYẾT THANH VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ TIM MẠCH Ở BỆNH NHÂN TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2019

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

TRẦN MINH TRIẾT

KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ LEPTIN HUYẾT THANH VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ TIM MẠCH Ở BỆNH NHÂN TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Chuyên ngành: NỘI KHOA
Mã số: 972 01 07

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:
GS.TS. NGUYỄN HẢI THỦY

HUẾ - 2019

Lời Cảm Ơn

Để hoàn thành luận án này tôi nhận được sự giúp đỡ của rất nhiều người.

Xin chân thành cám ơn quý GS, PGS, TS trong Ban Giám hiệu, Phòng Đào tạo sau đại học trường Đại Học Y Dược, Đại Học Huế. Các Thầy, Cô đã nhiệt tình giúp đỡ và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi hoàn thành khoá học và luận án.

Xin cản ơn lãnh đạo Bệnh viện Đại Học Y Dược TPHCM, khoa Nội tổng hợp, khoa Khám Bệnh, khoa Chẩn đoán hình ảnh, khoa Xét Nghiệm và Trung Tâm Chẩn Doán Y Khoa Medic TPHCM, đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi thực hiện luận án và xin đặc biệt cảm ơn những người đã đồng ý tham gia vào nghiên cứu, giúp tôi có được số liệu cho luận án.

Tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến GS.TS Nguyễn Hải Thuỷ, nguyên Phó chủ nhiệm bộ môn Nội, người thầy nhiệt tâm và trách nhiệm, luôn động viên, chia sẻ mọi khó khăn, hướng dẫn tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện luận án này.

Xin chân thành cám ơn PGS.TS Trần Văn Huy, chủ nhiệm Bộ môn Nội cùng các thầy, cô trong Bộ môn Nội – Trường Đại học Y Dược, Đại Học Huế đã giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện luận án.

Xin cám ơn Ba, Mẹ, Vợ, các con và gia đình đã chịu nhiều khó khăn để tôi có được mọi điều kiện thuận lợi hoàn thành luận án này.

Cuối cùng, xin được cám ơn các anh, chị, bạn bè và đồng nghiệp đã quan tâm, động viên tôi trong quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tác giả luận án

Trần Minh Triết

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu cuả riêng tôi. Các số liệu, kết quả nêu trong luận án là trung thực và chưa từng được ai công bố trong bất kì một công trình nào khác.

Nếu có gì sai sót tôi xin chịu hoàn toàn trách nhiệm.

Tác giả luận án

Trần Minh Triết

MỤC LỤC

Trang

Trang phụ bìa

Lời cảm ơn

Lời cam đoan

Mục lục

Danh mục các chữ viết tắt

Danh mục các bảng

Danh mục các hình

Danh mục các sơ đồ - biểu đồ

MỞ ĐẦU 1

1. Tính cấp thiết của đề tài 1

2. Mục tiêu nghiên cứu 3

3. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn 3

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU 4

1.1. Tiền đái tháo đường 4

1.2. Một số yếu tố nguy cơ tim mạch không truyền thống trên bệnh nhân đái tháo đường 8

1.3. Hormon leptin 19

1.4. Các nghiên cứu liên quan đến đề tài 32

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 39

2.1. Đối tượng nghiên cứu 39

2.2. Phương pháp nghiên cứu 40

Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 55

3.1. Yếu tố nguy cơ tim mạch của đối tượng nghiên cứu 55

3.2. Khảo sát nồng độ leptin huyết thanh ở bệnh nhân tiền đái tháo đường ... 63

3.3. Khảo sát mối liên quan giữa leptin và kháng insulin ở bệnh nhân tiền đái tháo đường 79

3.4. Khảo sát các yếu tố nguy cơ tim mạch khác ở bệnh nhân tiền đái tháo đường 84
Chương 4. BÀN LUẬN 88
4.1. Các yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân tiền đái tháo đường 88
4.2. Nồng độ leptin ở bệnh nhân tiền đái tháo đường..... 96
4.3. Leptin và kháng insulin ở bệnh nhân tiền đái tháo đường..... 105
4.4. Các yếu tố nguy cơ tim mạch khác và mối liên quan với leptin..... 110
KẾT LUẬN 122
KIẾN NGHỊ 124
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ 125
TÀI LIỆU THAM KHẢO 126
PHỤ LỤC

DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

AACE	American Association of Clinical Endocrinologist (Hiệp Hội Các Nhà Nội Tiết Lâm Sàng Mỹ)
ADA	American Diabetes Association
ADMA	Asymmetric Dimethylarginine
ASE	American Society of Echocardiography (Hội Siêu Âm Tim Hoa Kỳ)
BMI	Body Mass Index (chỉ số khối cơ thể)
CAM	Cell adhesion molecule (phân tử kết dính tế bào)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Trung Tâm Kiểm Soát Và Phòng Ngừa Bệnh Tật)
Chol TP	Cholesterol toàn phần
CIMT	Carotid Intima-media thickness
CVD	Cardiovascular disease (Bệnh tim mạch)
ĐTĐ	Đái tháo đường
EASD	The European Foundation for the Study of Diabetes (Tổ Chức Châu Âu về Nghiên cứu đái tháo đường)
EGIR	European Group for the Study of Insulin Resistance (Tổ chức nghiên cứu đề kháng insulin Châu Âu)
eNOS	Endothelial nitric oxide synthase
FMD	Flow-mediated dilatation (Dãn mạch qua trung gian dòng chảy)
FRS	Framingham Risk Score (Thang điểm đánh giá nguy cơ Framingham)
GLUT4	Glucose transporter type 4
HCAEC	Human Coronary Artery Endothelial Cells (Tế bào nội mạc động mạch vành người)

HCCH	Hội chứng chuyển hóa
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment –Insulin Resistance
Hs-CRP	High sensitivity C-Reactive Protein (Protein phản ứng C siêu nhạy)
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule (Phân tử kết dính giữa các tế bào)
IDF	International Diabetes Federation (Liên Đoàn Đái Tháo Đường Quốc Tế)
IFG	Impaired fasting glucose (Rối loạn glucose máu đói)
IFN-a	Interferon alpha
IGF-I	Insulin-like growth factor 1
IGT	Impaired glucose tolerance (Rối loạn dung nạp glucose)
IL-6, IL-1	Interleukin 6, Interleukin 1
IMT	Intima-media thickness (Độ dày lớp nội trung mạc)
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MMP-9	Matrix metallopeptidase 9
MMPs	Matrix metallopeptidase 9
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey (Khảo Sát Đánh Giá Dinh Dưỡng Và Sức Khỏe Quốc Gia)
NO	Nitrit oxit
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor-1 (Yếu tố hoạt hóa plasminogen-1)
RLLP	Rối loạn lipid
RLLP/HCCH	Rối loạn lipid máu theo kiểu hội chứng chuyển hóa
ROS	Reactive Oxygen Species (Sản phẩm oxy hóa phản ứng)
TF	Tumor factor (Yếu tố u)
TG	Triglyceride

THA	Tăng huyết áp
TLRs	Toll-like receptor
UKPDS	The UK Prospective Diabetes Study
VCAM	Vascular cell adhesion molecule (Phân tử kết dính tế bào mạch máu)
VLDL	Very low-density lipoprotein (Lipoprotein trọng lượng phân tử thấp)

DANH MỤC CÁC BẢNG

Trang

Bảng 1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán tiền đái tháo đường 6
Bảng 1.2. Các yếu tố nguy cơ tim mạch trên bệnh nhân đái tháo đường..... 9
Bảng 3.1. Đặc trưng của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng 55
Bảng 3.2. Chỉ số BMI, vòng eo, huyết áp của 2 nhóm nghiên cứu..... 56
Bảng 3.3. Tỉ lệ tiền THA, béo bụng và thừa cân của 2 nhóm nghiên cứu ... 56
Bảng 3.4. Glucose máu ở 2 nhóm nghiên cứu..... 56
Bảng 3.5. Bilan lipid ở 2 nhóm nghiên cứu..... 57
Bảng 3.6. Các chỉ số sinh xơ vữa ở 2 nhóm nghiên cứu 57
Bảng 3.7. Tỉ lệ rối loạn lipid theo các tiêu chí ở 2 nhóm nghiên cứu 58
Bảng 3.8. Nồng độ insulin và kháng insulin ở 2 nhóm nghiên cứu 59
Bảng 3.9. Tỉ lệ tăng insulin máu, đề kháng insulin và rối loạn chức năng tế bào beta ở 2 nhóm nghiên cứu 60
Bảng 3.10. Hs-CRP và fibrinogen ở 2 nhóm nghiên cứu..... 61
Bảng 3.11. Các chỉ số siêu âm tim và IMT ở 2 nhóm nghiên cứu..... 61
Bảng 3.12. Phì đại thất trái và tăng IMT ở 2 nhóm nghiên cứu..... 62
Bảng 3.13. Nồng độ leptin huyết thanh 2 nhóm..... 63
Bảng 3.14. Nồng độ leptin ở bệnh nhân tiền ĐTĐ theo tuổi và giới 64
Bảng 3.15. Nồng độ leptin ở bệnh nhân tiền ĐTĐ theo các yếu tố nguy cơ ... 64
Bảng 3.16. Tuổi và các yếu tố liên quan ở 2 nhóm tăng và không tăng leptin trên bệnh nhân tiền ĐTĐ..... 66
Bảng 3.17. Nguy cơ liên quan đến tăng leptin ở bệnh nhân tiền ĐTĐ theo tuổi, giới và các yếu tố khác..... 67
Bảng 3.18. Chỉ số nhân trắc, huyết áp ở 2 nhóm tăng và không tăng leptin trên bệnh nhân tiền ĐTĐ..... 68
Bảng 3.19. Liên quan giữa tiền THA, béo bụng và tăng leptin..... 70

Bảng 3.20. Nguy cơ tăng leptin ở bệnh nhân tiền ĐTĐ theo tình trạng hút thuốc lá, béo bụng và thừa cân béo phì 71
Bảng 3.21. Liên quan giữa glucose máu và tăng leptin trên bệnh nhân tiền ĐTĐ 72
Bảng 3.22. Bilan lipid ở 2 nhóm tăng và không tăng leptin trên bệnh nhân tiền ĐTĐ 73
Bảng 3.23. Tỉ lệ rối loạn lipid máu ở 2 nhóm tăng và không tăng leptin trên bệnh nhân tiền ĐTĐ 74
Bảng 3.24. Liên quan giữa leptin và xơ vữa động mạch trên bệnh nhân tiền ĐTĐ 75
Bảng 3.25. Liên quan giữa leptin và RLLP kiểu HCCH trên bệnh nhân tiền ĐTĐ 75
Bảng 3.26. Liên quan giữa leptin và hội chứng chuyển hóa trên bệnh nhân tiền ĐTĐ 76
Bảng 3.27. Các chỉ số liên quan đề kháng insulin ở bệnh nhân có tăng leptin huyết thanh 76
Bảng 3.28. Tỉ lệ tăng insulin, kháng insulin và rối loạn chức năng tế bào beta trên bệnh nhân tiền ĐTĐ kèm tăng leptin huyết thanh 77
Bảng 3.29. Liên quan giữa hs-CRP, fibrinogen và tăng leptin trên bệnh nhân tiền ĐTĐ 77
Bảng 3.30. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng tăng leptin ở bệnh nhân tiền ĐTĐ 78
Bảng 3.31. Nồng độ insulin và các chỉ số đề kháng insulin theo tứ phân vị leptin 79
Bảng 3.32. Các yếu tố nguy cơ liên quan đến tăng IMT ở bệnh nhân tiền ĐTĐ 84

Bảng 3.33. Glucose máu, lipid, insulin, hs-CRP, fibrinogen và leptin ở nhóm tăng IMT trên bệnh nhân tiền ĐTĐ 85
Bảng 3.34. Các yếu tố nguy cơ liên quan đến phì đại thất trái ở bệnh nhân tiền ĐTĐ..... 86
Bảng 3.35. Glucose máu, lipid, insulin, hs-CRP, fibrinogen và leptin ở nhóm phì đại thất trái trên bệnh nhân tiền ĐTĐ 87

DANH MỤC CÁC HÌNH

Trang

Hình 1.1. Cơ chế xuất hiện các biến chứng tim mạch do đề kháng insulin.... 13
Hình 1.2. Áp dụng hs-CRP trong dự báo bệnh lý tim mạch..... 15
Hình 1.3. Thụ thể leptin 21
Hình 1.4. Cơ chế tác động của leptin lên tế bào beta tụy..... 25
Hình 1.5. Cơ chế điều hòa chuyển hóa glucose của leptin thông qua hệ thần kinh trung ương..... 26
Hình 1.6. Cơ chế tác động của leptin ở mô ngoại biên giúp điều hòa chuyển hóa glucose..... 27
Hình 1.7. Đề kháng leptin và biến chứng trên tim mạch 28
Hình 1.8. Cơ chế gây phì đại thất trái liên quan đến tình trạng thiếu hụt leptin hoặc đề kháng leptin 31
Hình 2.1. Minh họa siêu âm đo IMT..... 50
Hình 2.2. Minh họa siêu âm tim..... 52

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ - BIỂU ĐỒ

Trang

Sơ đồ

Sơ đồ 1.1. Sự tương tác giữa các yếu tố nguy cơ tim mạch không truyền thống trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2. 10

Sơ đồ 2.1. Thiết kế nghiên cứu 42

Biểu đồ

Biểu đồ 3.1. Nồng độ leptin huyết thanh ở 2 nhóm nghiên cứu 63

Biểu đồ 3.2. Tỉ lệ tăng leptin ở bệnh nhân tiền ĐTĐ..... 65

Biểu đồ 3.3. Mối tương quan giữa BMI và leptin ở bệnh nhân tiền ĐTĐ.... 68

Biểu đồ 3.4. Mối tương quan giữa vòng eo và leptin ở bệnh nhân tiền ĐTĐ.. 69

Biểu đồ 3.5. Mối tương quan giữa vòng hông và leptin ở bệnh nhân tiền ĐTĐ 70

Biểu đồ 3.6. Mối tương quan giữa leptin và insulin ở bệnh nhân tiền ĐTĐ.. 80

Biểu đồ 3.7. Mối tương quan giữa leptin và HOMA-IR ở bệnh nhân tiền ĐTĐ 81

Biểu đồ 3.8. Mối tương quan giữa leptin và chỉ số QUICKI ở bệnh nhân tiền ĐTĐ 81

Biểu đồ 3.9. Đường cong ROC giữa leptin và đề kháng insulin ở bệnh nhân tiền ĐTĐ 82

Biểu đồ 3.10. Đường cong ROC giữa leptin và tăng insulin 83

MỞ ĐẦU

1. TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI

Bệnh ĐTĐ đang ngày một gia tăng và trở thành vấn nạn toàn cầu với nhiều biến chứng, đặc biệt là các biến chứng trên tim mạch. Tiền ĐTĐ là giai đoạn trung gian đầu tiên, sẽ dẫn đến ĐTĐ trong tương lai. Nhiều nghiên cứu dịch tễ học cho thấy rằng sự phát triển của bệnh lý ĐTĐ típ 2 đã diễn ra một thời gian dài trước khi bệnh lý ĐTĐ típ 2 thực sự được chẩn đoán, khi mà tình trạng đề kháng insulin đã diễn tiến lâu và chức năng của các tế bào giảm cùng với việc tế bào bêta tuyến tụy đã bị phá hủy. Nhiều bằng chứng cho thấy ngay từ giai đoạn tiền ĐTĐ, các biến chứng tim mạch đã bắt đầu xuất hiện, và các nguy cơ tim mạch bắt đầu gia tăng ngay từ giai đoạn này [54].

Đối với một số bệnh nhân khi đã xuất hiện ĐTĐ thực sự, với nguy cơ tim mạch cao hơn hẳn so với nhóm không bị ĐTĐ, vẫn không hưởng được các lợi ích từ việc kiểm soát chặt chẽ các yếu tố nguy cơ tim mạch so với bệnh nhân không bị đái tháo đường. Mặc dù các yếu tố nguy cơ này đã được nhấn mạnh trong nghiên cứu UKPDS là béo phì, rối loạn lipid máu và tăng huyết áp. Điều đó cho thấy các yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống trên không đủ giải thích được toàn bộ các biến cố tim mạch trên bệnh nhân đái tháo đường. Đến năm 2000, các tác giả Fonseca và Saito đã đưa ra khái niệm và nhấn mạnh vai trò của các yếu tố nguy cơ tim mạch mới hay còn gọi là yếu tố nguy cơ tim mạch không truyền thống [53]. Từ đó có rất nhiều nghiên cứu đánh giá về vai trò của các yếu tố này trên bệnh nhân ĐTĐ.

Hơn thế nữa, sự khám phá ra một hormon quan trọng mang tên leptin vào năm 1994 đã mở ra một cuộc cách mạng về khái niệm béo phì, giúp chúng ta hiểu hơn về cơ chế bệnh sinh của béo phì. Leptin là một 16-kDa hormon được tiết ra từ mô mỡ và có tác dụng ức chế cảm giác thèm ăn và

tăng tiêu thụ tăng lượng, giúp bệnh nhân giảm cân. Leptin được xem như hormon quan trọng giữ vai trò liên kết giữa mô mỡ ngoại biên và hệ thần kinh trung ương trong việc kiểm soát sự thèm ăn và tiêu thụ năng lượng của cơ thể, và từ đó leptin được cho là một hormon chống béo phì. Và nhiều nghiên cứu đã chứng minh leptin có vai trò quan trọng trong việc giữ cân bằng glucose máu trong các thí nghiệm trên động vật cũng như các nghiên cứu trên người. Cả hai tình trạng thiếu hụt leptin và đề kháng leptin đều gây ra những rối loạn về chuyển hóa glucose. Các nghiên cứu gần đây [119],[135] đều ghi nhận nồng độ leptin tăng cao trên bệnh nhân đái tháo đường, và leptin là một yếu tố quan trọng giúp tiên đoán đái tháo đường trong tương lai. Leptin bản thân nó cũng có nhiều ảnh hưởng lên hệ tim mạch và gây ra những tác dụng xấu khi có hiện tượng đề kháng leptin trên lâm sàng. Rất nhiều nghiên cứu từ lâm sàng và mô hình động vật đến phân tích in vitro cho thấy leptin đóng vai trò nòng cốt trong bệnh lý tim mạch (CVD) do béo phì. Tăng leptin huyết thanh đã được xác định là một chỉ dấu tiên lượng của biến cố tim mạch cấp tính và mạn tính. Sự gia tăng leptin lâu dài sẽ gây tăng bài tiết các hoá chất trung gian và gây phì đại thất trái. Nồng độ leptin máu có mối tương quan với khối lượng cơ thất trái, và điều này không phụ thuộc vào các yếu tố khác như huyết áp, BMI, khối lượng mỡ của cơ thể [61]…

Hiện tại Việt Nam đã có một vài công trình nghiên cứu khảo sát nồng độ leptin trên đối tượng bệnh nhân béo phì [10] hoặc trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2 [5] nhưng chưa có các công trình nghiên cứu đề cập đến mối liên quan giữa leptin, kháng insulin và các yếu tố nguy cơ tim mạch đặc biệt là các yếu tố không truyền thống trên bệnh nhân tiền đái tháo đường và do đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu về "Khảo sát nồng độ leptin huyết thanh và một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân tiền đái tháo đường" , trong nghiên cứu này bên cạnh khảo sát các yếu tố nguy cơ tim mạch thường quy, chúng tôi tập trung vào một vài yếu tố nguy cơ tim mạch không truyền thống.

2. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

- Đánh giá nồng độ leptin huyết thanh và một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân tiền đái tháo đường.
- Xác định mối liên quan giữa nồng độ leptin huyết thanh với kháng insulin và một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở những bệnh nhân tiền đái tháo đường.

3. Ý NGHĨA KHOA HỌC VÀ THỰC TIỄN

+ Ý nghĩa khoa học

Đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt nam về mối liên quan giữa leptin với đề kháng insulin và với các yếu tố nguy cơ tim mạch trên đối tượng tiền đái tháo đường. Nghiên cứu cung cấp dữ liệu khoa học quan trọng về nồng độ leptin và đặc điểm các yếu tố nguy cơ tim mạch, một số kết cục tim mạch, các chỉ số về đề kháng insulin trên hai đối tượng trên hai đối tượng: tiền ĐTĐ và nhóm có glucose máu bình thường. Ngoài ra, nghiên cứu còn đánh giá mối liên quan giữa leptin với các yếu tố nguy cơ tim mạch trên nhóm bệnh nhân tiền ĐTĐ.

+ Ý nghĩa thực tiễn

Kết quả nghiên cứu góp phần đánh giá thực trạng về mối liên quan giữa leptin với đề kháng insulin và với các yếu tố nguy cơ tim mạch trên đối tượng tiền đái tháo đường và nhóm có đường huyết bình thường tại Việt Nam. Từ kết quả nghiên cứu, có thể sử dụng nồng độ leptin để ước đoán và dự báo sớm kháng insulin, và các nguy cơ tim mạch trên bệnh nhân tiền ĐTĐ.

Chương 1
TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

1.1.1. Đại cương

Theo ADA 2010, tiền đái tháo đường (ĐTĐ) là giai đoạn tăng glucose máu trung gian giữa tình trạng glucose máu bình thường và ĐTĐ típ 2 [19]. Nhiều nghiên cứu dịch tễ học cho thấy rằng sự phát triển của bệnh lý ĐTĐ típ 2 đã diễn ra một thời gian dài trước khi bệnh lý ĐTĐ típ 2 thực sự được chẩn đoán, khi mà tình trạng đề kháng insulin đã diễn tiến lâu và chức năng của các tế bào giảm cùng với việc tế bào bêta tuyến tụy đã bị phá hủy.

Sự ra đời của thuật ngữ tiền đái tháo đường ngày nay đã trải qua một quá trình lịch sử khá dài. Lần đầu tiên thuật ngữ này được sử dụng bởi tác giả Alberti nhằm chỉ ra một sự bất thường trong thai kỳ (như cân nặng trẻ sơ sinh lớn hoặc đa ối…) hoặc tiền sử gia đình có ĐTĐ típ 2. Tiếp theo đó, Tổ Chức Y Tế Thế Giới (WHO) đã đề xuất sử dụng thuật ngữ tiền ĐTĐ vào năm 1980, nhưng ngay sau đó đã bác bỏ thuật ngữ này vào năm 1985 vì nhận thấy rằng nhiều bệnh nhân tiền ĐTĐ không phải luôn luôn sẽ chuyển thành bệnh lý ĐTĐ thực sự, do đó sự sử dụng thuật ngữ này mang lại nhiều cảnh báo không cần thiết. Một thời gian dài sau đó vào năm 2005, Hiệp hội ĐTĐ Hoa Kỳ (ADA) mới đề xuất trở lại việc sử dụng thuật ngữ tiền ĐTĐ cho tình trạng rối loạn dung nạp glucose (IGT) và rối loạn glucose máu đói (IFG). Tuy nhiên WHO vẫn không đồng thuận với thuật ngữ này, do đó trong hướng dẫn của mình vào năm 2008, WHO đã khuyến khích sử dụng thuật ngữ "tăng glucose máu trung gian" thay vì là thuật ngữ "tiền ĐTĐ" để chỉ tình trạng IGT và IFG. Tuy nhiên, ADA vẫn tiếp tục sử dụng thuật ngữ "tiền ĐTĐ" để chỉ tình trạng IFG, IGT và hiện nay bổ sung thêm tiêu chí HbA1c 5,7-6,4% (ADA

2010) vào nhóm tiền ĐTĐ. Cũng theo ADA, khoảng 70% bệnh nhân tiền ĐTĐ có thể chuyển sang bệnh lý ĐTĐ thật sự và cứ mỗi năm lại có thêm khoảng 5-10% bệnh nhân tiền ĐTĐ tiến triển thành bệnh lý ĐTĐ.

1.1.2. Dịch tễ

Những thay đổi trong tiêu chuẩn chẩn đoán trong nhiều năm qua đã gây khó khăn nhiều cho việc ước tính tỉ lệ tiền ĐTĐ và ĐTĐ cũng như những gánh nặng liên quan. Tuy nhiên các nhà nghiên cứu đã thống kê những dữ liệu gần đây từ nhiều nguồn khác nhau và ước đoán được những gánh nặng liên quan đến ĐTĐ và tiền ĐTĐ. Vào năm 2011, Trung Tâm Kiểm Soát Dịch Bệnh Hoa Kỳ (CDC) đã ước tính rằng trong 79 triệu người Hoa Kỳ, có đến 35% bệnh nhân trên 20 tuổi có tình trạng tiền ĐTĐ [81]. Năm 2012, Liên đoàn ĐTĐ Quốc Tế (IDF) đã đưa ra con số ước tính tỷ lệ IGT trên thế giới là 280 triệu người và con số này dự đoán sẽ gia tăng lên 400 triệu người vào năm 2030, trong đó sự gia tăng lớn nhất là ở khu vực Châu Phi và Tây Thái Bình Dương [71]. Theo đó, dữ liệu từ khảo sát sức khỏe và dinh dưỡng quốc gia (NHANES) sử dụng tiêu chí chẩn đoán của ADA cho thấy rằng tỷ lệ IFG gấp đôi so với IGT [37]. Điều này gợi ý rằng tỷ lệ hiện mắc trên toàn thế giới của tiền ĐTĐ có thể vào khoảng 840 triệu người. Những con số ước tính như vậy đã cho thấy những tác động đáng kinh ngạc cho gánh nặng bệnh tật và tử vong liên quan đến ĐTĐ và nhấn mạnh vai trò của việc tầm soát và dự phòng tiền ĐTĐ.

1.1.3. Chẩn đoán tiền ĐTĐ

Tiêu chí chẩn đoán IGT (glucose máu 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose là 140-199 mg% hoặc 7,8-11,0 mmol/l) được đưa ra từ năm 1979 và vẫn không thay đổi trong suốt nhiều thập kỷ.

Trong khi đó tiêu chí chẩn đoán cho rối loạn glucose máu đói (IFG; phân nhóm thứ 2 của tiền ĐTĐ có thể đơn độc hoặc kết hợp với IGT) thì đã có nhiều sự thay đổi so với lúc đầu. Tiêu chuẩn chẩn đoán IFG lần đầu được đề

xuất bởi ADA năm 1997 với mức glucose máu đói 110-125 mg% (6,1-7,0 mmol/l). Sau đó đến năm 2003, ADA đã thay đổi tiêu chuẩn chẩn đoán IFG thành mức glucose máu đói 100-125 mg%.

Ngoài hai tiêu chuẩn chẩn đoán trên, HbA1c đã được công nhận sử dụng trong chẩn đoán ĐTĐ típ 2 từ năm 2009 theo sự đồng thuận của hầu hết các tổ chức ADA, IDF, EASD với ngưỡng chẩn đoán ĐTĐ là 6,5% và tiền ĐTĐ khi HbA1c từ 5,7% - 6,4% [12].

Bảng 1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán tiền đái tháo đường [81]

	Glucose máu đói	**Glucose máu sau 2 giờ làm nghiệm pháp dung nạp glucose**
IFG đơn độc		
ADA/AACE	100–125 mg% (5,6–7,0 mmol/l)	< 140 mg% (< 7,8 mmo/l)
WHO/EASD	110–125 mg% (6,1–7,0 mmol/l)	< 140 mg% (< 7,8 mmo/l)
IGT đơn độc		
ADA/AACE	< 100 mg% (< 5,6 mmol/l)	140–199mg% (7,8–11,1 mmo/l)
WHO/EASD	< 110 mg% (< 6,1 mmol/l)	140–199mg% (7,8–11,1 mmo/l)
IFG và IGT		
ADA/AACE	100–125 mg% (5,6–7,0 mmol/l)	140–199 mg% (7,8–11,1 mmo/l)
WHO/EASD	110–125 mg% (6,1–7,0 mmol/l)	140–199 mg% (7,8–11,1 mmo/l)

1.1.4. Cơ chế sinh lý bệnh

Hiện nay có rất nhiều tranh luận xung quanh cơ chế sinh lý bệnh của ĐTĐ. Câu hỏi được đặt ra là liệu quá trình đề kháng insulin xuất hiện trước khi chức năng tế bào beta suy kiệt hay tình trạng tăng bài tiết insulin xuất hiện trước dẫn đến đề kháng insulin và hậu quả tiếp theo là chức năng tế bào beta suy kiệt làm phát triển bệnh lý ĐTĐ típ 2. Ở một số bệnh nhân, ĐTĐ típ 2 có thể xuất hiện do hậu quả của tình trạng rối loạn chức năng tế bào beta mang tính di truyền. Trong khi đó, ở một số bệnh nhân khác, tình trạng đề kháng insulin xuất hiện trước khi có tình trạng suy giảm chức năng tế bào beta. Những dữ liệu trên đã chứng minh rằng ĐTĐ típ 2 không phải hoàn toàn chỉ là một thực thể bệnh mà đó là bệnh lý phức tạp với nhiều nguồn gốc và sự phát triển bệnh khác nhau [81].

1.1.5. Tiền ĐTĐ và nguy cơ tim mạch

Tiền đái tháo đường là một yếu tố nguy cơ quan trọng gây tiến triển thành bệnh lý ĐTĐ thực sự trong tương lai. Phân tích gộp năm 2010 của tác giả Ford và cộng sự đã ghi nhận tiền ĐTĐ là một yếu tố làm gia tăng nguy cơ tim mạch, tuy nhiên mối liên hệ nhân quả giữa tiền ĐTĐ và các biến chứng tim mạch vẫn chưa được chứng minh rõ ràng [54]. Cơ chế phát triển bệnh lý tim mạch ở bệnh nhân tiền ĐTĐ rất đa dạng và kết hợp với một vài yếu tố trong đó quan trọng nhất là do ngộ độc đường. Tăng glucose máu có thể gây tác động xấu thông qua con đường trung gian gồm nhiều chất trong đó có polyol, hexosamine, protein kinase C và glycat hóa. Một điểm chung trong các con đường này là sự sản xuất quá mức các chất oxy hóa gây làm gia tăng oxy hóa nội bào. Sự tích lũy oxy hóa nội bào liên tục trong tình trạng tăng glucose máu gây ra các biến chứng như biến chứng mạch máu lớn. Quá trình

tích tụ các gốc oxy hóa nội bào là nền tảng trong cơ chế bệnh sinh gây ra tình trạng xơ vữa động mạch lâm sàng, thay đổi tốc độ dòng máu (do thay đổi độ nhớt máu), rối loạn chức năng tế bào nội mô mạch máu và ảnh hưởng tình trạng đông máu nội mạch.

1.2. MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ TIM MẠCH KHÔNG TRUYỀN THỐNG TRÊN BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

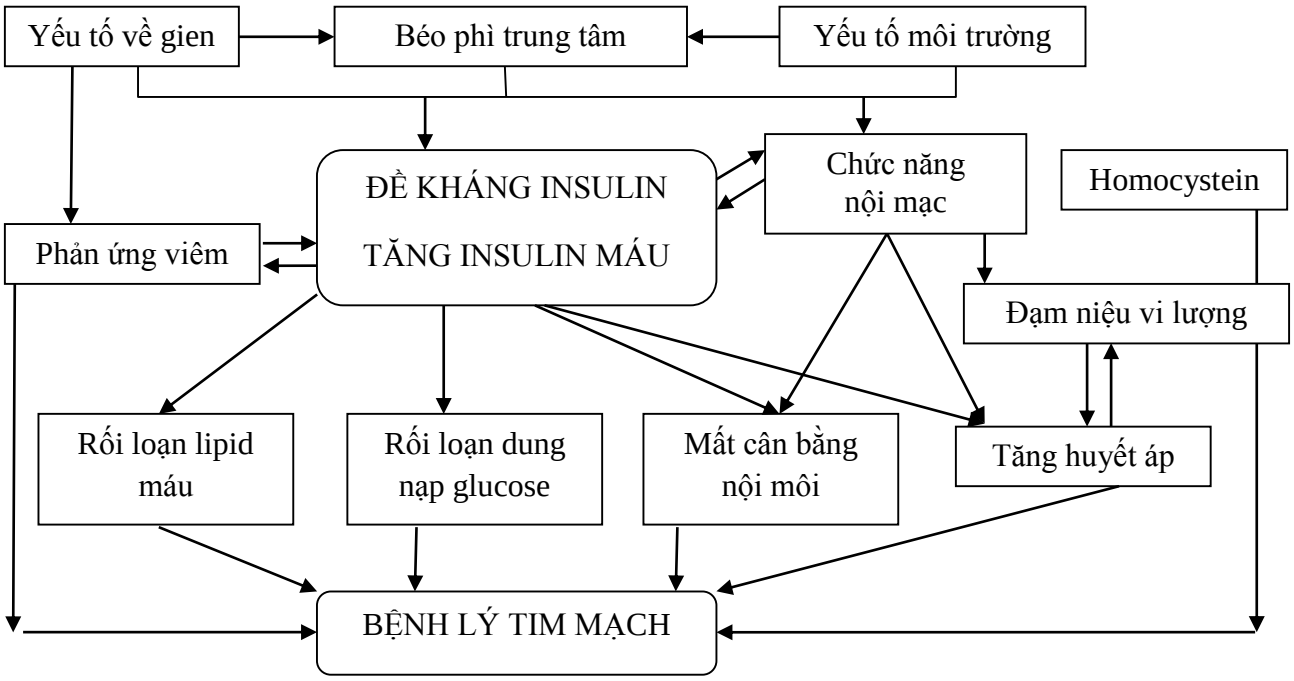
Những bệnh nhân đái tháo đường có khả năng xuất hiện các biến chứng tim mạch cao hơn so với các bệnh nhân không bị đái tháo đường, tuy nhiên sự xuất hiện các biến chứng này không tương xứng với nhau và phụ thuộc vào từng cá nhân cụ thể và các yếu tố nguy cơ tim mạch đi kèm. Tuy nhiên, một số bệnh nhân đái tháo đường vẫn không hưởng được các lợi ích từ việc kiểm soát chặt chẽ các yếu tố nguy cơ tim mạch so với bệnh nhân không bị đái tháo đường. Mặc dù các yếu tố nguy cơ này đã được nhấn mạnh trong nghiên cứu UKPDS là béo phì, rối loạn lipid máu và tăng huyết áp. Điều đó cho thấy các yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống trên không đủ giải thích được toàn bộ các biến cố tim mạch trên bệnh nhân đái tháo đường. Đến năm 2000, các tác giả Fonseca và Saito đã đưa ra khái niệm và nhấn mạnh vai trò của các yếu tố nguy cơ tim mạch mới hay còn gọi là yếu tố nguy cơ tim mạch không truyền thống [53]. Tuy nhiên, một vấn đề quan trọng là các yếu tố nguy cơ này thường không xuất hiện một cách riêng lẻ mà thường xuất hiện thành “nhóm” trên từng bệnh nhân đái tháo đường cụ thể và tương tác với nhau. Mức độ tương tác giữa các yếu tố nguy cơ này cũng như sự tương tác giữa chúng và các yếu tố nguy cơ truyền thống khó mà định lượng được.

Bảng 1.2. Các yếu tố nguy cơ tim mạch trên bệnh nhân đái tháo đường [53]

Các yếu tố nguy cơ truyền thống	Các yếu tố nguy cơ không truyền thống

• Tăng huyết áp
• Rối loạn lipid máu
• Tiền sử gia đình có bệnh lý tim mạch
• Hút thuốc lá
	• Đề kháng insulin
	• Rối loạn chức năng nội mạc:
	  ○ Giảm độ phản ứng mạch máu
	  ○ Giảm NO
	  ○ Giảm ADMA
	• Tăng PAI-1
	• Tăng phản ứng viêm
	  ○ Tăng hs-CRP
	  ○ Tăng bạch cầu
	  ○ Tăng phân tử kết dính
	  ○ Tăng MMP-9
	• Đạm niệu vi lượng
	• Tăng Homocystein máu
	• Tăng glucose máu sau ăn
	• Bất thường thành mạch
	  ○ Tăng IMT, giảm độ đàn hồi, vôi hóa

Các yếu tố này cho chúng ta một cái nhìn sâu sắc hơn về cơ chế bệnh sinh của biến cố tim mạch trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2. Đó là một cơ chế bệnh sinh phức tạp và do nhiều yếu tố tác động đồng thời. Một số các yếu tố nguy cơ xuất hiện trước ngay cả khi bị đái tháo đường, và đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh chung của đái tháo đường và bệnh lý tim mạch, đó chính là đề kháng insulin và các marker của phản ứng viêm. Các yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân ĐTĐ cũng là các yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân tiền ĐTĐ.



Sơ đồ 1.1. Sự tương tác giữa các yếu tố nguy cơ tim mạch không truyền thống trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2 [53].

1.2.1. Đề kháng insulin

1.2.1.1. Định nghĩa

Đề kháng insulin được định nghĩa là tình trạng (của tế bào, cơ quan, hay cơ thể) cần một lượng insulin nhiều hơn bình thường để đạt được mức đáp ứng sinh học bình thường. Trên người đề kháng insulin được xác định khi có nồng độ insulin tăng cao lúc đói, hoặc sau làm nghiệm pháp dung nạp glucose. Trong nghiên cứu, người ta làm nghiệm pháp "kẹp hay cố định" với nồng độ insulin truyền vào cao và duy trì glucose máu ở mức bình thường, nếu tốc độ glucose truyền vào thấp, hoặc sự thu nạp glucose vào cơ thấp thì xác định có tình trạng đề kháng insulin.

Theo đồng thuận của tổ chức y tế thế giới (WHO) và nhóm nghiên cứu của Châu Âu về đề kháng insulin (EGIR), đề kháng insulin khi khả năng thu nạp glucose vào cơ ở mức tứ phân vị thấp nhất, HOMA – IR, hay nồng độ insulin máu tăng cao ở mức tứ phân vị cao nhất trong dân số bình thường [25].

1.2.1.2. Cơ chế sinh bệnh học

Đa phần đề kháng insulin là do cơ chế bất thường tín hiệu sau thụ thể gây ra. Đề kháng sau thụ thể làm giảm con đường hoạt hóa PI – 3 kinase, dẫn đến làm mất tín hiệu theo con đường chuyển hóa. Kết quả làm mất khả năng thu nạp glucose vào tế bào cơ, tăng sinh đường tại gan, mất khả năng thu nạp acid béo tự do vào tế bào mỡ, dẫn đến rối loạn lipid máu theo kiểu xơ vữa và tăng VLDL sau ăn do mất khả năng vận chuyển acid béo tự do về gan. Ngoài ra bất hoạt con đường PI – 3 kinase làm kích hoạt con đường mitogen activated protein kinase (MAPK) làm tăng sinh tế bào, tăng các yếu tố viêm, tăng đông, làm mất cơ chế bảo vệ nội mạc, gây xơ vữa mạch máu.

1.2.1.3. Cách đo lường tình trạng đề kháng insulin

+ Kỹ thuật "kẹp hay cố định": tiêu chuẩn vàng để đánh giá hoạt tính của insulin (nồng độ glucose được cố định hoặc kẹp chặt ở một mức trong khi đánh giá sự tiết insulin hoặc cố định nồng độ insulin trong khi đo hoạt tính của nó).

Tuy đây là tiêu chuẩn vàng nhưng kém thực hành, không áp dụng rộng rãi được vì phải lấy mẫu liên tục đo insulin/glucose. Do đó những kỹ thuật đơn giản nhằm xác định đề kháng insulin bằng việc đo insulin/glucose một lần từ một mẫu máu lúc đói (đo insulin và glucose) được ra đời nhằm dễ áp dụng cho số lượng lớn.

+ Các phương pháp đánh giá khác

- Mô hình HOMA-1(Homeostasis Model Assessment): đây là phương pháp gián tiếp đánh giá kháng insulin dựa trên mối liên quan giữa 2 chỉ số insulin (hoặc C-peptid) với glucose huyết thanh lúc đói được Matthews DR đề xuất năm 1985 sau đó được Tổ chức y tế Thế giới (WHO) công nhận cách xác định này để đánh giá kháng insulin. Mô hình HOMA1 xác định chỉ số kháng insulin-IR được tính như sau:

HOMA1-IR = Io x Go/ 22,5.

Điểm cắt giới hạn là tứ phân vị cao nhất của nhóm chứng [89].

- QUICKI *(Quantitative Insulin Sensitivity Check Index)*: Ngoài chỉ số kháng insulin theo mô hình HOMA1 còn có chỉ số kiểm soát độ nhạy của insulin QUICKI được xác định theo công thức của Kazt và cộng sự nêu ra năm 2000[89].

QUICKI = 1/[log(I0) + log(G0)]

- Mathews DR: Xác định khả năng tiết insulin của tế bào *beta* gọi tắt là HOMA1-% B được tính theo công thức:

HOMA1-%B = (20 × Io)/ (Go - 3,5)

Xác định có giảm chức năng tế bào beta khi giá trị của chỉ số ở bệnh nhân < X -1SD của nhóm chứng [89].

- Mô hình HOMA2 (Homeostasis Model Assessment 2)

Mô hình HOMA2 là phương pháp đánh giá chức năng tế bào beta, kháng insulin và độ nhạy insulin dựa vào sự hằng định nội mô. Từ những phương trình thực nghiệm lặp lại thu được đã được máy tính mô phỏng, tính toán dựa trên không gian 3 chiều. Mô hình HOMA2 có tính đến tất cả các yếu tố như mất glucose qua thận, sử dụng glucose ở não, sự biến thiên kháng insulin ở gan và các mô. Ngoài việc sử dụng nồng độ glucose, insulin ở gan và các mô, mô hình HOMA2 còn cho phép sử dụng nồng độ insulin đặc hiệu hoặc C-peptid để tính toán [89].

- Cho điểm chỉ số nhạy insulin McAuley

Chỉ số nhạy cảm insulin (ISI) được tính cho khối lượng cơ thể trừ mỡ (fat-free) bằng cách chia lượng glucose vào (M – mg / kg / min) cho nồng độ insulin trung bình trong 60 phút cuối cùng của thử nghiệm 120 phút.

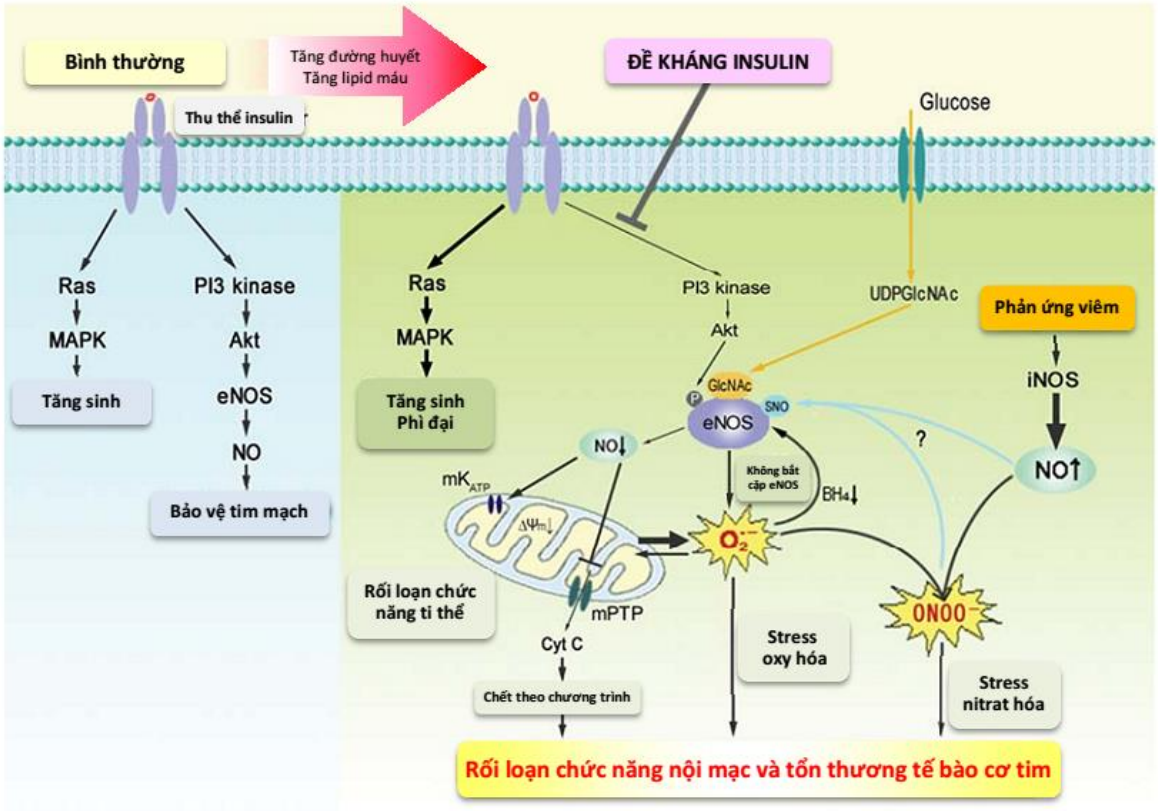
Một ISI <6,3 M / mU / l được xác định là bị đề kháng insulin. Phương pháp còn được phát triển kết hợp nồng độ insulin lúc đói (Io, đơn vị mU/l),

triglycerides đói (TG, đơn vị mmol/l), và chỉ số khối cơ thể (BMI, đơn vị kg/m^2) để ước tính ISI. Các tác giả trình bày hai công thức để ước lượng ISI, một sử dụng Io, BMI, và TG, và khác chỉ sử dụng Io và TG.

ISI = exp [3,29 – 0,25 * ln (I0) – 0,22 * ln (BMI) – 0,28 * ln (TG)] (1)

ISI = exp [2,63 – 0,28 * ln (I0) – 0,31 * ln (TG)] (2) [89]

1.2.1.4. Đề kháng insulin và nguy cơ tim mạch



Akt, protein kinase B; BH4, tetrahydrobiopterin; Cyt C, cytochromec; eNOS, endothelial nitric oxide synthase; GlcNAc, N-acetylglucosamine; iNOS, inducible NOS; MAPK, mitogen-activated protein kinase; mKATP, mitochondrial K+-ATPase; mPTP, mitochondrial permeability transition pore; PI3K, phosphatidylinositol 3'-kinase; P, phosphorylation; and SNO, nitrosothiol

Hình 1.1. Cơ chế xuất hiện các biến chứng tim mạch do đề kháng insulin [139]

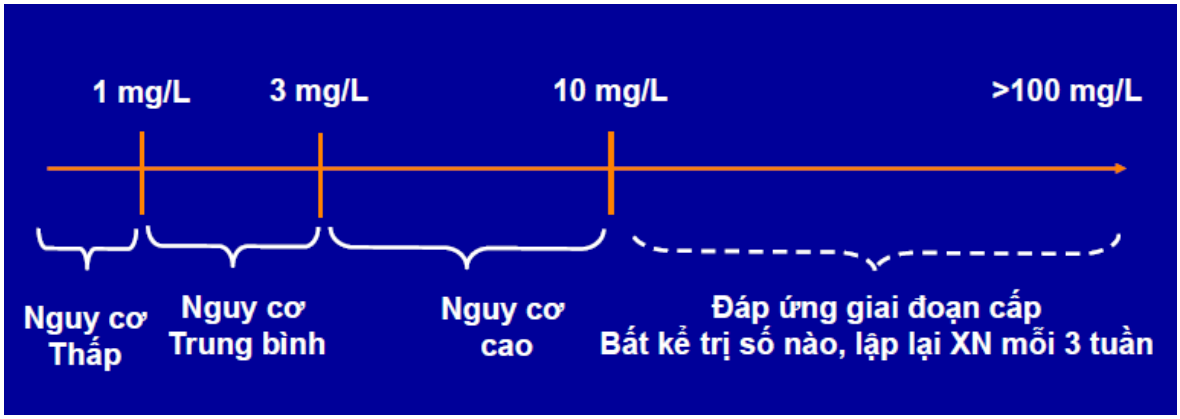
Đề kháng insulin từ lâu đã được xem là một yếu tố nguy cơ đối với tim mạch. Nhưng cũng có những tranh cãi rằng vai trò của đề kháng insulin và nguy cơ tim mạch là chưa rõ ràng. Bởi vì trong thực tế, đề kháng insulin có yếu tố giãn mạch và kháng viêm, đây là những yếu tố có tác dụng chống lại xơ vữa động mạch. Tuy nhiên, đã có rất nhiều cơ chế sinh bệnh học của đề kháng insulin gây ra các bệnh lý tim mạch rất phức tạp. Như đã biết trước

đây, insulin là một yếu tố tăng trưởng kích thích tế bào mạch máu tăng trưởng và tổng hợp protein chất nền. Thứ hai, con đường dẫn truyền tín hiệu insulin chịu trách nhiệm cho sự bất thường chuyển hóa glucose cũng được ghi nhận có liên quan sản xuất NO. Do đó, bất thường tín hiệu nội bào gây tăng glucose máu cũng ảnh hưởng đến các bệnh lý mạch máu, làm mất đặc tính chống xơ vữa động mạch của insulin, trong khi đó tăng insulin máu vẫn tiếp tục kích thích các enzym tăng trưởng như MAPK. Mặc dù còn nhiều tranh cãi tuy nhiên đây là cơ chế được sự đồng thuận nhiều nhất từ các nghiên cứu. Thêm vào đó, sự mất cân bằng nội môi của insulin cũng liên quan đến những bất thường của các peptide khác nhau, yếu tố tăng trưởng và cytokin. Những yếu tố này bao gồm angiotensin II, endothelin-1 và IGF-I có vai trò rất quan trọng trong xơ vữa động mạch. Ngoài ra, đề kháng insulin còn liên quan với một vài yếu tố nguy cơ tim mạch như béo phì, rối loạn lipid máu và tăng huyết áp [53].

1.2.2. Hs-CRP

Các nghiên cứu gần đây cho thấy có mối liên hệ giữa các yếu tố của phản ứng viêm và các bệnh lý tim mạch. Và kể từ khi được phát hiện, hs-CRP (đo bằng phương pháp có độ nhạy cao để phát hiện với một ngưỡng rất thấp trong máu) đã trở thành một yếu tố nguy cơ quan trọng trong thực hành lâm sàng. Các nghiên cứu về mối liên quan giữa các yếu tố của phản ứng viêm và các biến cố tim mạch thường được thực hiện trên đối tượng dân số chung, rất ít các nghiên cứu thực hiện trên bệnh nhân đái tháo đường. Các nghiên cứu gần đây còn chứng minh các yếu tố của phản ứng viêm có thể là yếu tố giúp tiên đoán đái tháo đường trong tương lai và đưa ra một giả thuyết rằng các yếu tố này có thể đóng vai trò nền tảng trong cơ chế bệnh sinh của đái tháo đường và bệnh lý tim mạch giống như hiện tượng đề kháng insulin [109].

Không chỉ từ cơ chế sinh bệnh học mà rất nhiều nghiên cứu cũng đã chỉ ra giá trị của hs-CRP trong dự báo nguy cơ tim mạch với hs-CRP nhỏ hơn 1 mg/L, từ 1-3 mg/L và lớn hơn 3 mg/L tương ứng với các mức nguy cơ thấp, vừa và cao đối với việc xuất hiện các biến cố tim mạch.



Hình 1.2. Áp dụng hs-CRP trong dự báo bệnh lý tim mạch [109]

1.2.3. Độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh

Biến chứng mạch máu là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong và tàn phế ở bệnh nhân ĐTĐ. Trong đó, xơ vữa động mạch là nguyên nhân chủ yếu của các biến chứng mạch máu lớn ở bệnh nhân ĐTĐ, do đó việc khảo sát xơ vữa động mạch ở giai đoạn tiền lâm sàng đang rất được quan tâm. Bởi quá trình xơ vữa động mạch đã được bắt đầu từ rất sớm và tiến triển trong nhiều năm tiếp theo. Biểu hiện bệnh tim mạch trên lâm sàng xảy ra khi mảng xơ vữa tiến triển gây thiếu máu cục bộ hoặc khi mảng xơ vữa vỡ ra gây ra huyết khối động mạch. Mặc dù không phải tất cả các mảng xơ vữa đều gây ra biến chứng tim mạch trên lâm sàng, nhưng những bệnh nhân có mức độ xơ vữa càng lớn thì nguy cơ xuất hiện biến cố tim mạch trong tương lai càng gia tăng. Năm 2000, Hiệp hội phòng ngừa nguy cơ tim mạch (American Heart Association Prevention Conference V) đã kết luận rằng “ CIMT bây giờ có thể sử dụng để đánh giá nguy cơ tim mạch theo yêu cầu của một bác sĩ lâm sàng” [62]. Sau đó, vào năm 2001, chương trình giáo dục quốc gia Hoa Kỳ

về cholesterol (National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III) cũng đưa ra khuyến nghị tương tự [114]. Trong một tổng quan của Hiệp hội siêu âm tim Hoa Kỳ và Hiệp hội mạch máu Hoa Kỳ (American Society of Echocardiography (ASE), The Society of Vascular Medicine and Biology) các nhóm chuyên gia từ các báo cáo lâm sàng đã đưa ra đồng thuận trong việc sử dụng phương pháp đo CIMT để đánh giá nguy cơ tim mạch trong tương lai [110].

+ Những chỉ định sử dụng CIMT đánh giá nguy cơ tim mạch trong thực hành lâm sàng

Đo CIMT và xác định mảng xơ vữa động mạch cảnh bằng siêu âm đánh giá nguy cơ tim mạch mang lại lợi ích nhiều nhất cho những bệnh nhân có nguy cơ tim mạch trung bình (FRS 6-20% và không có bệnh lý tim mạch, bệnh lý mạch máu ngoại biên, mạch máu não, đái tháo đường hoặc phình động mạch chủ bụng trên lâm sàng). Ngoài ra những bệnh nhân trong những bệnh cảnh lâm sàng sau đây cũng có thể được xem xét đo CIMT và đánh giá mảng xơ vữa:

- Bệnh sử gia đình có người thân trong quan hệ bậc 1 mắc bệnh tim mạch sớm (nam < 55 tuổi và nữ < 65 tuổi).

- Những người < 60 tuổi có bất thường nghiêm trọng một yếu tố nguy cơ duy nhất (ví dụ như rối loạn lipid máu mang tính gia đình).

- Phụ nữ < 60 tuổi và có ít nhất 2 yếu tố nguy cơ tim mạch.

Ngoài ra siêu âm còn có một lợi thế là có thể sử dụng liên tục để đánh giá phân tầng nguy cơ cho bệnh nhân. Cùng với việc đo CIMT và đánh giá mảng xơ vữa cũng như đường kính động mạch cảnh cũng giữ một vai trò quan trọng. Mảng xơ vữa động mạch cảnh được định nghĩa khi chiếm hơn 50% độ dày thành mạch hoặc CIMT lớn hơn 1,5mm lồi ra so với thành mạch kế cận.

+ Kết quả đo CIMT đánh giá nguy cơ tim mạch

- Giá trị CIMT > bách phân vị thứ 75: được chỉ ra là giá trị cao và gia tăng đáng kể nguy có tim mạch.

- Giá trị bách phân vị thứ 25 - 75: được xem là giá trị trung bình và chỉ ra nguy cơ tim mạch không thay đổi.

- Giá trị < bách phân vị thứ 25: giá trị thấp và chỉ ra nguy cơ tim mạch thấp.

Những hình ảnh học có thể được đánh giá thêm như khả năng hẹp động mạch cảnh mức độ cao (như là xuất hiện hình ảnh mảng xơ vữa tắc nghẽn, tăng màu hoặc vận tốc quang phổ Doppler), khối u mạch cảnh hoặc động mạch cảnh bóc tách hoặc khối tuyến giáp lớn (>1cm), hạch to… cũng nên được ghi nhận thêm.

1.2.4. Một số yếu tố nguy cơ tim mạch không truyền thống khác

1.2.4.1. Rối loạn chức năng nội mạc

Những rối loạn chức năng nội mạc thường gặp trên bệnh nhân ĐTĐ típ 2 làm gia tăng nguy cơ tim mạch: giảm phóng thích NO, tăng tổng hợp endothelin-1, giảm phóng thích prostacyclin, tăng biểu hiện các phân tử kết dính, tăng kết dính tiểu cầu, tăng đông, tăng các sản phẩm glycat hóa. Ngoài ra, tăng ADMA (asymmetric dimethylarginine) cũng là dấu chỉ điểm rối loạn chức năng nội mô, tăng xơ vữa động mạch và làm gia tăng nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân ĐTĐ [53].

1.2.4.2. Rối loạn chức năng đông máu và ly giải fibrin

Hệ thống ly giải fibrin của cơ thể là quá trình tương tác qua lại của các chất hoạt hóa plasminogen và ức chế các chất hoạt hóa này (PAI-1). Quá trình ly giải fibrin là cần thiết để đảm bảo cho dòng chảy của mạch máu. Giảm ly giải fibrin làm gia tăng hình thành các cục máu đông, gây tăng đông

và dẫn đến các biến chứng tim mạch. Hiện tượng giảm ly giải fibrin thường có mối liên quan chặt chẽ với mức độ tổn thương mạch máu ở bệnh nhân ĐTĐ và là yếu tố nguy cơ của nhồi máu cơ tim. Ngoài ra PAI-1 thường gia tăng trên những bệnh nhân đề kháng insulin và ĐTĐ típ 2. Rối loạn đông máu đóng vai trò quan trọng trong các biến chứng tim mạch ở bệnh nhân ĐTĐ. Những rối loạn khác thường gặp trên bệnh nhân ĐTĐ bao gồm: thay đổi fibrinogen, yếu tố V, II, VII và giảm antithrombin III, tăng D-dimer, tăng von Willebrand… [53].

1.2.4.3. Microalbumin niệu

Microalbumin niệu là thay đổi sớm nhất của biến chứng thận ở bệnh nhân ĐTĐ, được định nghĩa khi lượng albumin bài xuất trong nước tiểu từ 20–200 µg/phút. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh microalbumin niệu là một yếu tố nguy cơ tim mạch quan trọng, có liên quan với đề kháng insulin ngay cả ở giai đoạn chưa khởi phát ĐTĐ. Sự gia tăng microalbumin niệu làm nặng thêm các biến chứng tim mạch ở bệnh nhân ĐTĐ. Và đây được xem là một trong những yếu tố nguy cơ có thể điều trị được nhằm ngăn ngừa các biến chứng tim mạch trên bệnh nhân ĐTĐ [53].

1.2.4.4. Tăng homocystein

Tăng homocystein đã được chứng minh và một yếu tố nguy cơ tim mạch độc lập quan trọng, ngay cả ở những bệnh nhân không bị ĐTĐ. Mối liên quan giữa homocystein với các biến chứng tim mạch không phụ thuộc vào lượng cholesterol, và các yếu tố nguy cơ tim mạch khác. Sự gia tăng homocystein trên bệnh nhân ĐTĐ làm nặng thêm các biến chứng tim mạch. Một nghiên cứu trên bệnh nhân ĐTĐ ghi nhận cứ tăng mỗi 1 µmol/L homocystein làm tăng nguy cơ tim mạch với OR =1,45. Một nghiên cứu khác ghi nhận mối liên quan giữa homocystein và các biến chứng tim mạch sẽ gia tăng theo mức độ

rối loạn glucose máu, tăng mỗi 5 µmol/L làm tăng biến chứng tim mạch với OR lần lượt là 1,38; 1,55; 2,33 ở nhóm bệnh nhân glucose máu bình thường, rối loạn dung nạp glucose và ĐTĐ típ 2.

Tăng homocystein làm gia tăng nguy cơ tim mạch do tổn thương mạch máu với đa cơ chế: tổn thương tế bào nội mô gây rối loạn chức năng nội mạc, tăng sinh tế bào cơ trơn mạch máu, tăng kết dính tiểu cầu và gia tăng quá trình oxy hóa các LDL, từ đó gây gia tăng xơ vữa động mạch [53].

1.3. HORMON LEPTIN

1.3.1. Đại cương

Câu chuyện về leptin bắt đầu từ phòng thí nghiệm Jackson ở Hoa Kỳ, khi các nhà khoa học phát hiện ra chú chuột đặc biệt rất háo ăn và bị béo phì (chuột ob). Sau khi nghiên cứu, người ta ghi nhận chuột ob bị khiếm khuyết về gien trong quá trình tổng hợp phân tử protein, và ngày nay các nhà khoa học đã đặt tên là gien lep và phân tử leptin. Leptin được tổng hợp chủ yếu từ các tế bào mỡ trắng. Leptin được xem như hormon quan trọng giữ vai trò liên kết giữa mô mỡ ngoại biên và hệ thần kinh trung ương trong việc kiểm soát sự thèm ăn và tiêu thụ năng lượng của cơ thể. Khi cơ thể thiếu leptin sẽ dẫn đến tình trạng ăn nhiều quá mức gây nên béo phì. Sự khám phá ra leptin vào năm 1994 đã mở ra một cuộc cách mạng về khái niệm béo phì cũng như mở ra những khả năng điều trị béo phì bằng leptin tái tổ hợp. Tuy nhiên vấn đề ứng dụng leptin trong lâm sàng gặp nhiều khó khăn do hầu hết các đối tượng béo phì trên lâm sàng không phải do khiếm khuyết gien tổng hợp leptin bẩm sinh, mà chủ yếu do chế độ dinh dưỡng, tập luyện thể lực và các yếu tố môi trường. Những trường hợp béo phì này thường kèm theo tăng leptin huyết thanh, từ đó đã xuất hiện khái niệm đề kháng leptin trên lâm sàng. Sự gia tăng leptin tỉ lệ với tình trạng béo phì và khối lượng mô mỡ trên bệnh nhân. Những

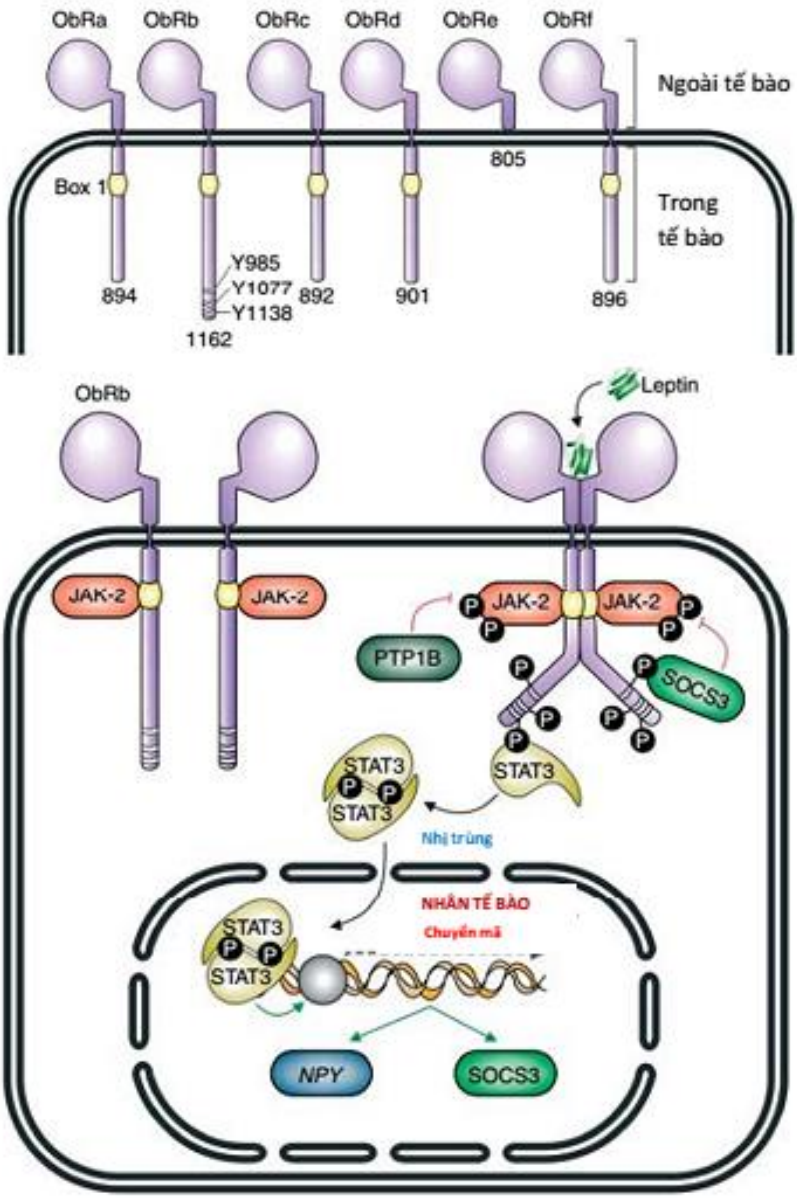
bệnh nhân này không đáp ứng với tiêm leptin tái tổ hợp trong điều trị giảm cảm giác thèm ăn và giảm cân trên bệnh nhân béo phì. Mặc dù ứng dụng vào điều trị còn nhiều khó khăn tuy nhiên tầm quan trọng của việc nghiên cứu leptin là không bàn cãi, và leptin tái tổ hợp có vai trò trong điều trị những trường hợp thiếu leptin mạn tính (bẩm sinh, loạn dưỡng mỡ, chán ăn…) hoặc thiếu insulin [1], [55].

1.3.2. Tổng hợp leptin

Ở người, gien mã hóa leptin nằm trên nhiễm sắc thể số 7q31.3 và tổng hợp nên phân tử leptin gồm 167 axit amin với đầu tận gồm chuỗi tín hiệu 21 axit amin được xem như phần chức năng của phân tử leptin. Đầu tận giúp chuyển leptin vào các tiểu thể và sau đó loại bỏ chuỗi tín hiệu này và tuần hoàn trong máu dưới dạng phân tử gồm 146 axit amin. Leptin được tổng hợp chính từ các tế bào mô mỡ tuy nhiên các nghiên cứu gần đây cho thấy leptin còn được tổng hợp từ các mô khác như nhau thai, buồng trứng, mô cơ và dạ dày. Có mối liên hệ mật thiết giữa sự tổng hợp leptin và khối lượng tế bào mô mỡ. Một số nghiên cứu ghi nhận sự tổng hợp leptin còn diễn ra tại nhau thai và buồng trứng. Có hai giả thuyết cho hiện tượng trên, người ta cho rằng leptin đóng vai trò như những yếu tố tăng trưởng thông tin về trạng thái năng lượng giữa mẹ và con, mặt khác nhau thai có thể là một trong những cơ quan đích chịu tác động của hormon leptin. Ngoài ra những nghiên cứu gần đây còn ghi nhận sự hiện diện của leptin ở dạ dày, gan và tụy, tuyến yên, tuyến vú và tế bào tủy xương.

Nồng độ leptin trong tuần hoàn phản ảnh khối lượng mô mỡ của cơ thể và liên quan mật thiết với tình trạng dự trữ năng lượng ở não. Nồng độ leptin trong tuần hoàn phụ thuộc nhiều yếu tố.

1.3.3. Thụ thể leptin (Lep-R)



Hình 1.3. Thụ thể leptin [79]

Leptin tác động thông qua thụ thể có nó trên bề mặt tế bào còn gọi là Lep-R. Lep-R được mã hóa bởi gien db trên nhiễm sắc thể số 4. Có 6 dạng thụ thể Lep-R được đặt tên từ Lep-Ra đến Lep-Rf. Tất cả các dạng đều có một đoạn chung giống nhau bên ngoài màng tế bào và khác nhau ở đoạn bên trong màng tế bào. Riêng thụ thể Lep-Re không có đoạn xuyên màng, chủ yếu gắn với leptin và làm ức chế sự chuyên chở leptin trong tuần hoàn.

Các loại thụ thể còn lại đều có đoạn xuyên màng có chứa Box1 là nơi gắn kết với janus kinase 2 (JAK2). Thụ thể Lep-Rb có đoạn xuyên màng dài nhất, có thể bị phosphoryl hóa ở 3 vị trí khác nhau, thụ thể này có nhiều trên nhân cung hạ đồi và chịu trách nhiệm chính trong việc kiểm soát điều hòa năng lượng và chức năng thần kinh nội tiết. Leptin sau khi gắn vào thụ thể sẽ hoạt hóa JAK2 và phosphoryl hóa các đoạn tyrosine, tùy theo các vị trí, các loại tyrosine khác nhau sẽ gây ra những đáp ứng đặc hiệu khác nhau của leptin.

1.3.4. Leptin điều hòa cân bằng năng lượng

Tác dụng chính của hormon leptin trong tuần hoàn là hệ thần kinh trung ương, điều chỉnh lượng thức ăn ăn vào, tiêu thụ năng lượng và cân bằng chuyển hóa.

Leptin tác động trên thụ thể Lep-Rb ở nhân cung vùng hạ đồi, hoạt hóa một vòng phản ứng phức tạp, điều hòa cảm giác thèm ăn, từ đó điều chỉnh lượng thức ăn ăn vào. Bên ngoài vùng hạ đồi, leptin tương tác với hệ thống dopamine góp phần tăng thêm cảm giác chán ăn. Khi bổ sung leptin cho những đối tượng bị thiếu hụt leptin, leptin sẽ làm gia tăng tổng hợp các synap thần kinh bài tiết và dẫn truyền các neuropeptide proopiomelanocortin cảm giác chán ăn, ngược lại giảm dẫn truyền các neuropeptide Y cảm giác ngon miệng. Không chỉ tác dụng trên hệ thần kinh trung ương gây cảm giác chán ăn, leptin còn làm gia tăng tiêu thụ năng lượng, tăng hoạt hóa giao cảm, hoạt hóa mỡ nâu sinh nhiệt. Trên lâm sàng những bệnh nhân bị thiếu hụt leptin bẩm sinh do đột biến gien sẽ bị béo phì do chứng háo ăn quá độ, trên những bệnh nhân này nếu được điều trị bằng leptin tái tổ hợp sẽ giúp giảm cảm giác thèm ăn, bệnh nhân sẽ bớt ăn lại và giảm cân về bình thường.

1.3.5. Tác dụng khác của leptin ở mô ngoại biên

Ngoài tác dụng chính trên điều hòa cân bằng năng lượng, leptin còn nhiều tác động trên mô ngoại biên như: trên cơ quan tạo máu, tác động trên tim mạch, chuyển hóa glucose, tác động trên chuyển hoá xương, các hormon khác và điều hòa miễn dịch. Tuy nhiên tác động của leptin trên các cơ quan sẽ phụ thuộc vào mức độ đề kháng leptin và sự nhạy cảm của leptin trên từng cơ chế tác động [104].

1.3.6. Hiện tượng đề kháng leptin chọn lọc

Những nghiên cứu trên người đều cho thấy nồng độ leptin huyết thanh thường cao ở những bệnh nhân béo phì, từ đó đặt ra câu hỏi liệu các bệnh nhân béo phì có bị đề kháng với tác dụng chuyển hóa của leptin bởi vì nồng độ leptin huyết thanh tăng cao cũng không thể đưa khối lượng mô mỡ của những bệnh nhân này trở về bình thường dù cho điều đó là cần thiết cho việc duy trì cân bằng năng lượng.

Có nhiều cơ chế giải thích cho hiện tượng đề kháng leptin. Thứ nhất có thể do sự chuyên chở leptin vào hệ thần kinh trung ương bị bão hòa ở những bệnh nhân béo phì. Mặt khác trên những chú chuột béo phì do ăn quá nhiều mỡ, khả năng kích thích của leptin lên hệ thống tín hiệu JAK STAT bị giảm đáng kể. Trên những bệnh nhân béo phì còn có sự hoạt hóa các cytokine như SOCS-3 (suppressors of the cytokine signalling family) ức chế các tín hiệu của leptin. Một trong những nguyên nhân khác là do hiện tượng phóng thích và hoạt hóa các yếu tố tiền viêm trên bệnh nhân béo phì, các yếu tố này là gia tăng nồng độ leptin huyết thanh và góp phần gây nên hiện tượng đề kháng leptin trên lâm sàng [128].

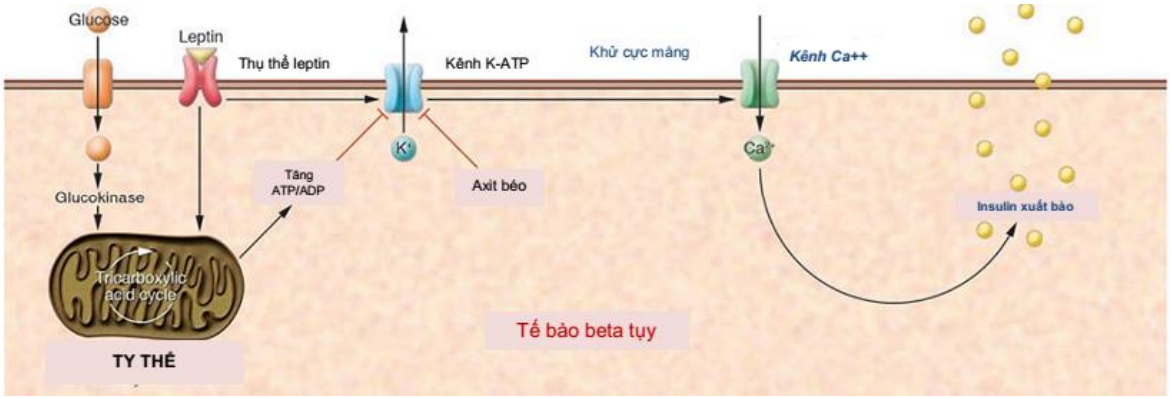
Tuy nhiên sự đề kháng leptin chỉ làm giảm tác dụng ức chế cảm giác thèm ăn và tăng tiêu thụ năng lượng của leptin, các tác dụng khác của leptin trên hệ thần kinh giao cảm dường như được bảo tồn và gây ra những hậu quả xấu trên tim mạch (sẽ được bàn luận phía dưới). Khái niệm "đề kháng leptin chọn lọc" dùng để minh họa cho hiện tượng trên.

Cơ chế của hiện tượng đề kháng leptin chọn lọc còn chưa được biết rõ. Gần đây, một giả thuyết mới liên quan đến đề kháng leptin đã được đưa ra và lý giải cho hiện tượng trên. Giả thuyết này cho rằng sự đề kháng leptin chọn lọc gây ra bởi giảm hiệu quả của leptin, do sự tương tác giữa leptin huyết thanh với các yếu tố khác trong tuần hoàn. Một trong những yếu tố này là protein phản ứng C (CRP), một chất chỉ dấu của viêm hệ thống và chất tiên đoán nguy cơ tim mạch. Trong các nghiên cứu in vivo cho thấy khi truyền CRP người vào chuột ob/ob sẽ làm giảm hiệu quả của leptin trong việc điều hòa cảm giác thèm ăn và ngăn chặn giảm cân. Trong mô hình này, ảnh hưởng của leptin lên kiểm soát cảm giác đói và điều chỉnh cân nặng gần như bị vô hiệu. Quan sát này gợi ý rằng sự gắn kết của CRP người với leptin có thể gây trở ngại khả năng leptin tiếp cận hạ đồi và xuyên qua hàng rào máu não. Ngoài ra nồng độ CRP tăng cao có thể ức chế khả năng gắn kết của leptin vào thụ thể của nó [128].

1.3.7. Leptin và chuyển hóa glucose

1.3.7.1. Leptin và insulin

Insulin là một hormon quan trọng trong điều hòa năng lượng, insulin làm tăng sự hấp thu glucose, axit béo từ các mô đích và làm tăng dị hóa, do đó insulin và leptin có mối liên hệ chặt chẽ với nhau trong việc điều hòa sự cân bằng năng lượng trong cơ thể.



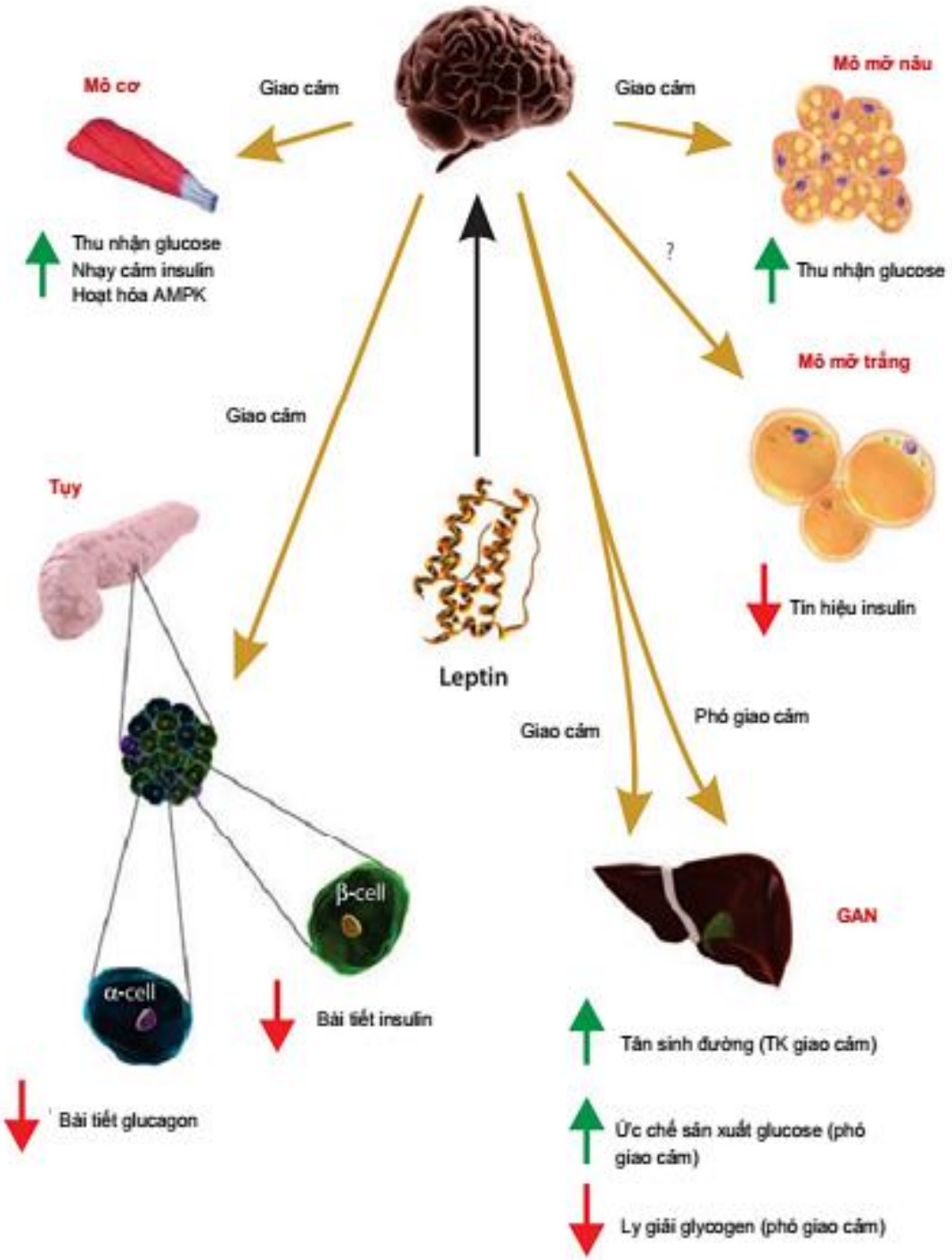
Hình 1.4. Cơ chế tác động của leptin lên tế bào beta tụy [102]

* Ảnh hưởng của insulin lên nồng độ leptin huyết thanh

Các nhà nghiên cứu đã ghi nhận được insulin là một yếu tố điều hòa quan trọng trong việc tổng hợp và bài tiết leptin từ mô mỡ trắng. Insulin máu tăng cao sẽ làm tăng biểu lộ các gien tổng hợp leptin và làm tăng nồng độ leptin trong máu.

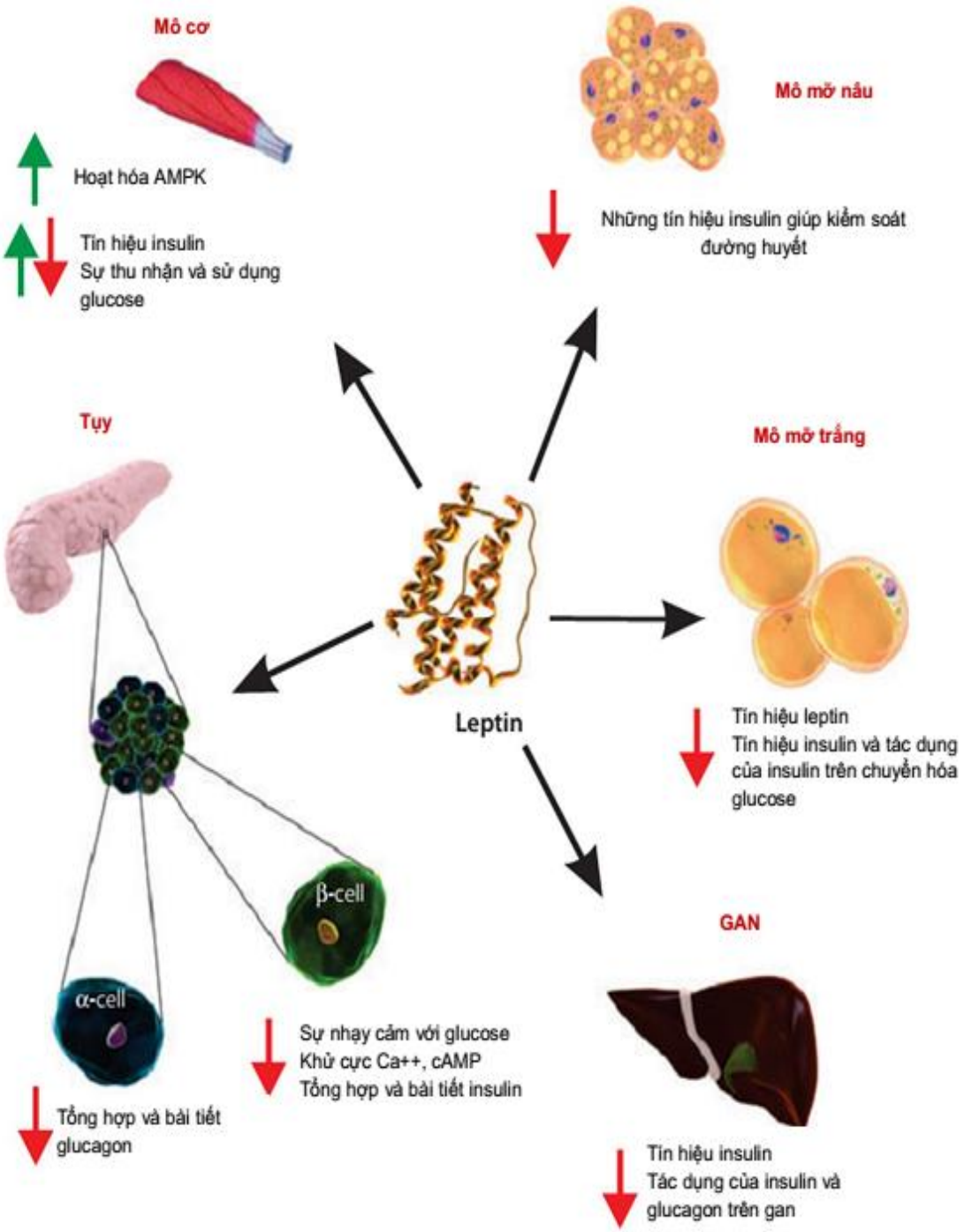
* Ảnh hưởng của leptin lên sự bài tiết insulin và sự nhạy cảm insulin ở ngoại biên

Năm 1996, tác giả Kieffer và cộng sự đã phát hiện ra các thụ thể của leptin trên bề mặt tế bào β của tiểu đảo tụy, từ đó đặt ra câu hỏi liệu leptin có tác động trên những thụ thể đó và ảnh hưởng trực tiếp đến sự bài tiết insulin. Nhiều nghiên cứu đã được thực hiện để làm sáng tỏ vấn đề trên tuy nhiên các kết quả còn nhiều tranh cãi. Kết quả các nghiên cứu không đồng nhất với nhau phụ thuộc vào loại leptin nghiên cứu (tái tổ hợp thường ít hoạt tính sinh học hơn dạng tự nhiên), nồng độ leptin thấp hay cao, thời gian ủ leptin với tiểu đảo tụy và nồng độ glucose. Và điều quan trọng nhất là hiện tượng đề kháng leptin trên lâm sàng. Do đó mặc dù cơ chế ảnh hưởng trực tiếp của leptin trên sự bài tiết insulin còn chưa rõ ràng nhưng hầu hết các nghiên cứu đều ghi nhận nồng độ leptin huyết thanh có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với insulin, điều này không phụ thuộc vào chỉ số BMI và khối lượng mỡ của cơ thể.



Hình 1.5. Cơ chế điều hòa chuyển hóa glucose của leptin thông qua hệ thần kinh trung ương [66]

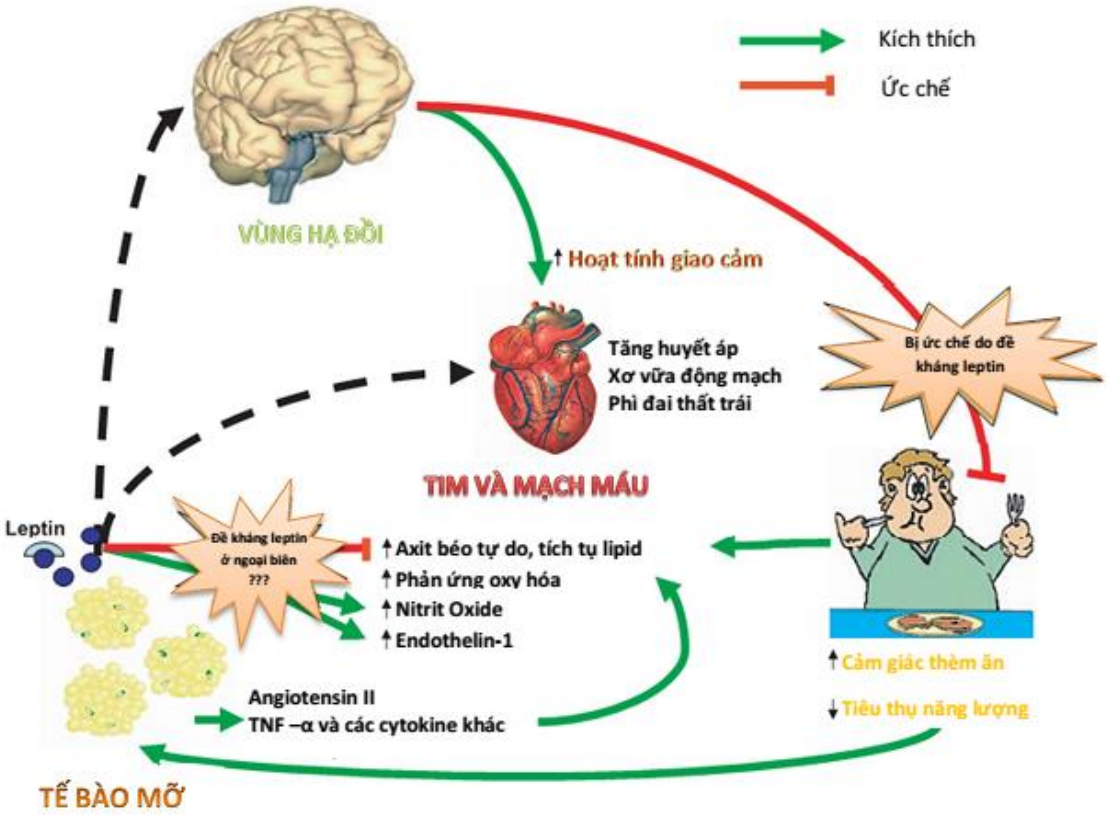
1.3.7.2 Leptin và những cơ chế khác ảnh hưởng đến chuyển hóa glucose



Hình 1.6. Cơ chế tác động của leptin ở mô ngoại biên giúp điều hòa chuyển hóa glucose [66]

Ngoài tác dụng ảnh hưởng của leptin lên tế bào beta và nồng độ insulin máu, tác giả Heather Denroche còn đưa ra hàng loạt cơ chế tác dụng của leptin trên chuyển hóa glucose không phụ thuộc vào nồng độ insulin máu. Leptin ngoài tác động trực tiếp đến tế bào beta còn ảnh hưởng đến tế bào alpha, tác động trên mô cơ, gan và mô mỡ giúp cân bằng glucose máu, và các tác dụng này được xem như tương tự như hormon insulin. Ngoài ra leptin còn tác động trên hệ thần kinh trung ương, thông qua hệ thống thần kinh giao cảm và phó giao cảm giúp điều hòa và cân bằng chuyển hóa glucose.

1.3.8. Tác dụng của leptin trên tim mạch



Hình 1.7. Đề kháng leptin và biến chứng trên tim mạch [133]

Nhiều nghiên cứu ghi nhận tình trạng tăng leptin huyết thanh liên quan đến rất nhiều các bệnh lý tim mạch: tăng huyết áp, xơ vữa động mạch, nhồi máu cơ tim, đột quỵ… [99],[138]. Trên những bệnh nhân béo phì, hiện tượng

đề kháng leptin dường như chỉ xảy ra với tác dụng của leptin trên vùng hạ đồi nhằm điều hòa cảm giác thèm ăn và cân bằng năng lượng, trong khi tác dụng của leptin trên hệ thống giao cảm vẫn được duy trì, gây nên những hậu quả xấu trên tim mạch. Từ đó các nhà khoa học đặt ra giả thuyết hiện tượng đề kháng leptin chọn lọc, chỉ xảy ra ở một số cơ quan và một số tác dụng đặc biệt của leptin trên cùng một cơ quan đích.

1.3.8.1. Tác dụng trực tiếp của leptin trên tim

+ Ảnh hưởng trên chuyển hóa

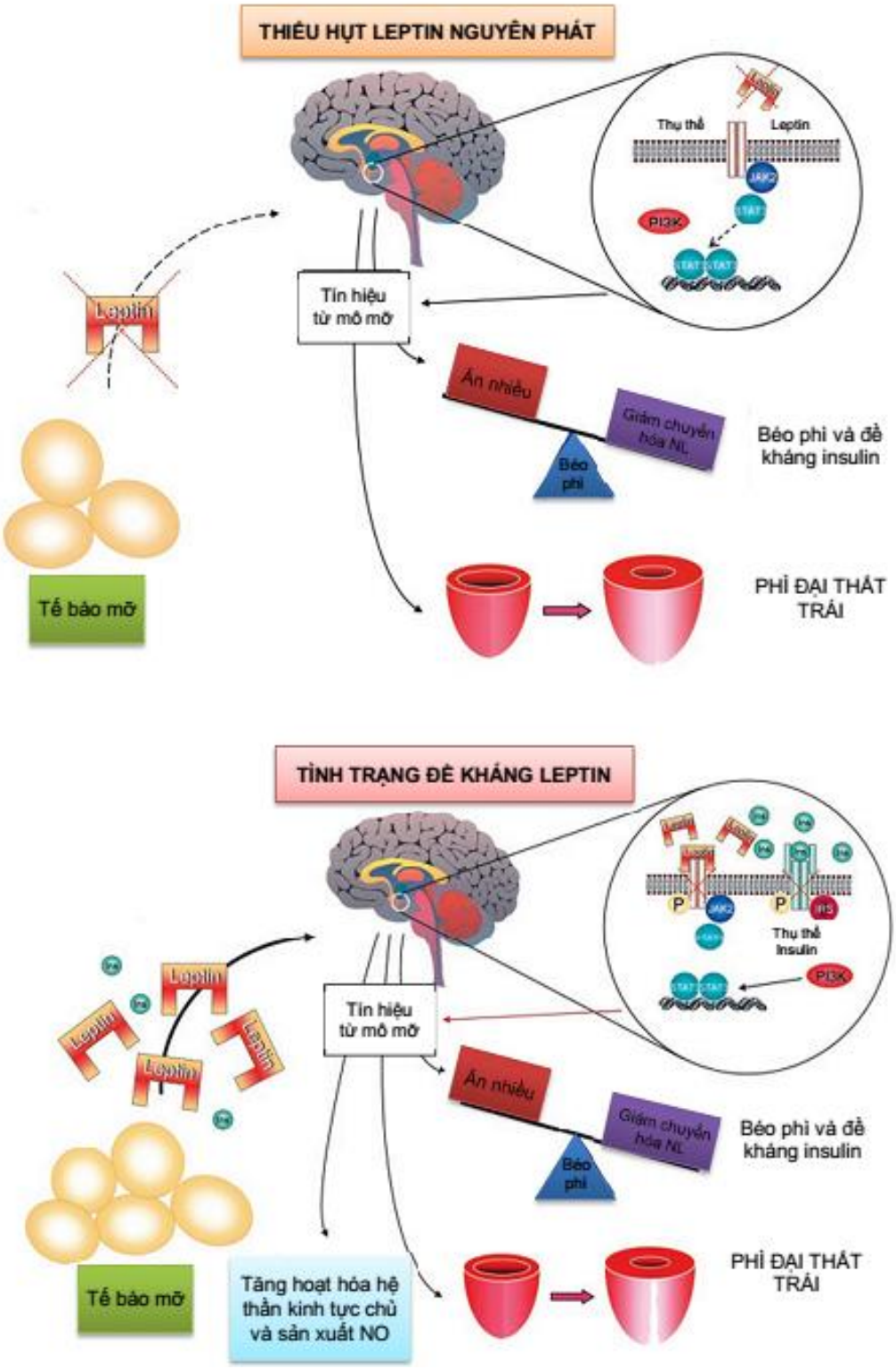
Leptin kích thích quá trình oxy hóa thông qua những tín hiệu STAT3 (involving signal transducer and activator of transcription 3), NO (nitric oxide), và MaPK (p38 mitogen activated protein kinase) gây giảm oxy hóa glucose và tăng oxy hóa axit béo. Đây là những tác động bất lợi của leptin trên tế bào cơ tim. Tuy nhiên, những tác dụng trên chỉ xảy ra trong giai đoạn đầu khi leptin tiếp xúc với tế bào cơ tim, hiện tượng tăng leptin huyết thanh kéo dài sẽ gây nên tác dụng ngược lại, giảm oxy hóa axit béo là gây tích tụ lipid ở bên trong tế bào. Leptin có vai trò quan trọng ảnh hưởng đến chuyển hóa tế bào cơ tim và chức năng tim sau này, do đó cần nhiều nghiên cứu hơn nữa để làm rõ cơ chế tác dụng của leptin, từ đó có hướng ứng dụng vào thực hành lâm sàng [68].

+ Ảnh hưởng đến quá trình chết tế bào theo chương trình

Leptin có vai trò quan trọng giúp bảo vệ tế bào cơ tim khỏi hiện tượng chết theo chương trình trong điều kiện thiếu oxy. Những nghiên cứu in vivo ghi nhận quá trình leptin giúp bảo vệ tế bào cơ tim trong điều kiện thiếu máu cơ tim kéo dài. Mặc dù vấn đề này vẫn còn một vài tranh cãi tuy nhiên có nhiều bằng chứng cho thấy thiếu hụt leptin hoặc khiếm khuyết thụ thể leptin có thể làm gia tăng hiện tượng chết theo chương trình và gây nên rối loạn chức năng tế bào cơ tim [68].

+ Ảnh hưởng đến sự phì đại

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh được mức độ của suy tim, dù cho nguyên nhân gì, đều có liên quan với hiện tượng phì đại thất trái tăng dần theo thời gian. Mặc dù phì đại thất trái là cơ chế thích nghi ban đầu của tim, tuy nhiên theo thời gian, hiện tượng thích nghi này sẽ không còn tác dụng bảo vệ và sẽ gây nên những rối loạn về chức năng của tim. Rất nhiều nghiên cứu trên chuột và trên người đều đã chứng minh leptin có vai trò trực tiếp gây phì đại thất trái. Sự thay đổi về cấu trúc và khối cơ thất trái là do hậu quả của béo phì, nồng độ leptin cao ở những bệnh nhân béo phì có vai trò quan trọng gây phì đại thất trái. Cơ chế gây phì đại thất trái của leptin thông qua con đường tín hiệu phụ thuộc p38 MaPK, một trong những cơ chế bệnh sinh quan trọng gây phì đại cơ tim. Ngoài ra những nghiên cứu gần đây cho thấy leptin có liên quan đến hiện tượng gia tăng endothelin-1 và ROS (reactive oxygen species), angiotensin II, và norepinephrine, đây là những chất trung gian gây phì đại cơ tim. Một vài nghiên cứu khác ghi nhận leptin có vai trò điều hòa tăng biểu hiện và hoạt động của thụ thể PPARα, đây là một trong những yếu tố quan trọng trong điều hòa chuyển hóa axit béo ở tim, từ đó gây phì đại tế bào cơ tim [68].



Hình 1.8. Cơ chế gây phì đại thất trái liên quan đến tình trạng thiếu hụt leptin hoặc đề kháng leptin [113]

+ Ảnh hưởng hệ thống chất nền ngoại bào

Leptin kích thích gia tăng biểu hiện và hoạt tính của MMP-2 ở tế bào cơ tim, đặc biệt là tâm thất thông qua p38 MaPK. Cho đến hiện nay, có một vài nghiên cứu cho thấy leptin có vai trò ảnh hưởng đến quá trình tái cấu trúc của chất nền ngoại bào ở tim, tuy nhiên cần nhiều nghiên cứu hơn nữa để khẳng định tác dụng này.

+ Ảnh hưởng gây phản ứng viêm

Leptin là một trong những yếu tố trung gian quan trọng của phản ứng viêm, đặc biệt là tương tác với CRP mặc dù hiện nay các nhà khoa học vẫn đang tập trung khẳng định rõ hơn cơ chế này. Gần đây, các nhà khoa học đề cập đến vai trò của thụ thể toll-like (TLRs (Toll-like receptors)) trong việc khởi phát miễn dịch và các phản ứng viêm trong suy tim. Một vài nghiên cứu cũng chứng minh leptin có vai trò trong điều hòa sự biểu hiện của TLRs [68].

1.3.8.2. Tác động trực tiếp trên mạch máu

+ Tác động trên huyết áp

+ Tác động gây xơ vữa

+ Ảnh hưởng đến chức năng nội mạc

+ Gây tăng đông

1.4. CÁC NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI

Mặc dù không có nghiên cứu tương tự như đề tài, tuy nhiên hiện nay có rất nhiều nghiên cứu riêng lẻ liên quan đến đề tài như khảo sát nồng độ leptin huyết thanh, một số yếu tố nguy cơ tim mạch không truyền thống như đề kháng insulin, hs-CRP, IMT trên những bệnh nhân rối loạn glucose máu, và có nhiều nghiên cứu ghi nhận mối liên quan giữa leptin và các yếu tố nguy cơ tim mạch trên.

1.4.1. Các nghiên cứu về leptin và một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân tiền ĐTĐ

Nồng độ leptin huyết thanh thường tăng cao khi khối lượng mỡ của cơ thể gia tăng, đây là một yếu tố nguy cơ của đái tháo đường đã được xác định rõ, từ đó đặt ra câu hỏi liệu leptin có vai trò trong cơ chế bệnh sinh của đái tháo đường típ 2 hay không. Năm 1999, một số tác giả đã ghi nhận leptin có liên quan đến đái tháo đường, các tác giả trên ghi nhận nồng độ leptin huyết thanh tăng cao ở thời điểm ban đầu sẽ giúp tiên đoán đái tháo đường sau 5 năm theo dõi [90]. Mối liên hệ đặc biệt trên thấy rõ ở giới nam, nhưng chưa có ý nghĩa thống kê ở giới nữ. Trong những năm sau đó, thêm nhiều nghiên cứu khác ra đời, các tác giả một lần nữa cũng khẳng định leptin là một yếu tố độc lập tiên đoán đái tháo đường trong tương lai [119], [135].

Ảnh hưởng của leptin lên đái tháo đường rất đa dạng, nhiều nghiên cứu cho thấy leptin làm gia tăng nguy cơ đái tháo đường và giúp tiên đoán đái tháo đường trong tương lai nhưng một vài nghiên cứu tại châu Á ghi nhận nồng độ leptin huyết thanh giảm ở các bệnh nhân đái tháo đường. Điều đó cho thấy không phải tất cả các nghiên cứu đều cho kết quả đồng nhất. Nghiên cứu tại Ả rập thực hiện trên 92 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 ghi nhận nồng độ leptin huyết thanh ở nhóm đái tháo đường gần như tương đương với nhóm chứng, và nếu phân tích riêng trên nhóm đái tháo đường kèm béo phì thì leptin huyết thanh có khuynh hướng thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không bị đái tháo đường [16]. Một nghiên cứu khác cũng thực hiện tại nam Á, các đối tượng nghiên cứu bao gồm 55 bệnh nhân đái tháo đường không béo phì và 35 đối tượng nhóm chứng, kết quả

nghiên cứu ghi nhận leptin huyết thanh ở nhóm đái tháo đường thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng [14]. Tóm lại, hầu hết các nghiên cứu đều ghi nhận có mối liên quan giữa leptin và đái tháo đường, thậm chí nồng độ leptin huyết thanh tăng cao có thể có giá trị tiên đoán đái tháo đường trong tương lai. Tuy nhiên một vài nghiên cứu tại châu Á lại ghi nhận sau khi bị đái tháo đường thì nồng độ leptin huyết thanh có khuynh hướng giảm thấp, đặc biệt ở những đối tượng bệnh nhân đái tháo đường mà không béo phì, một đặc trưng của dân số đái tháo đường ở châu Á, và trong các nghiên cứu đó đều ghi nhận nồng độ leptin huyết thanh có liên quan có ý nghĩa thống kê giữa leptin và chỉ số BMI, nồng độ insulin máu. Các nghiên cứu này không hẳn mâu thuẫn với nhau, vì những đối tượng bệnh nhân nghiên cứu khác nhau, ở các giai đoạn khác nhau của đái tháo đường, thời gian chẩn đoán, giai đoạn tiền đái tháo đường…. cũng như khác nhau về chỉ số BMI, và hiện tượng đề kháng insulin.

Cũng giống như những yếu tố nguy cơ tim mạch khác, CIMT cũng thường gia tăng trên những bệnh nhân ĐTĐ, đây là những đối tượng thường kèm theo nhiều rối loạn chuyển hóa như thừa cân, béo phì, rối loạn lipid máu, tăng huyết áp… Tuy nhiên nhiều nghiên cứu gần đây thực hiện trên những bệnh nhân ở giai đoạn sớm của rối loạn glucose máu cũng ghi nhận có sự gia tăng CIMT và xơ vữa động mạch từ rất sớm. Nghiên cứu thực hiện trên 117 bệnh nhân tiền đái tháo đường theo tiêu chí HbA1c (5,7 – 6,4%) ghi nhận IMT cao so với nhóm chứng, khi phân tích nhóm bệnh nhân HbA1c > 5,7% và dung nạp glucose bình thường, tác giả cũng ghi nhận kết quả tương tự [41]. Nghiên cứu thực hiện tại Việt Nam cũng ghi nhận có sự gia tăng CIMT ở bệnh nhân ĐTĐ kèm tăng huyết áp và có mối liên quan có ý nghĩa thống kê

giữa CIMT và tuổi, thời gian mắc bệnh ĐTĐ và hiện tượng phì đại thất trái [8]. Một nghiên cứu khác cũng thực hiện trên 102 bệnh nhân đái tháo đường ghi nhận tỉ lệ dày IMT và mảng xơ vữa tăng cao ở nhóm đái tháo đường típ 2 và tăng dần theo lứa tuổi [7].

Nhiều nghiên cứu trước đây đã ghi nhận nồng độ hs-CRP ở nhóm bị ĐTĐ cao hơn nhóm không bị ĐTĐ có ý nghĩa thống kê, thậm chí nồng độ hs-CRP cao ở những bệnh nhân ĐTĐ có thể liên quan đến các biến chứng mạch máu lớn và cả mạch máu nhỏ ở bệnh nhân ĐTĐ. Những nghiên cứu gần đây cũng ghi nhận nồng độ hs-CRP ở nhóm tiền ĐTĐ cũng cao hơn so với nhóm chứng. Tác giả Sabanayagam và cộng sự cũng ghi nhận nồng độ hs-CRP tăng cao làm gia tăng nguy cơ tiền ĐTĐ sau khi hiệu chỉnh tuổi, giới, cân nặng, BMI và một sốt các yếu tố khác, và nguy cơ tiền ĐTĐ sẽ tăng gấp đôi khi hs-CRP > 3 mg/L [112].

Các nghiên cứu tại Việt Nam cũng ghi nhận nồng độ hs-CRP và CRP có liên quan có ý nghĩa thống kê với bệnh lý mạch vành và ĐTĐ típ 2, CRP càng cao, mức độ tổn thương mạch vành càng nhiều và glucose máu càng cao [4], [6], [9].

1.4.2. Liên quan giữa leptin và các yếu tố nguy cơ tim mạch

Mặc dù leptin là hormon điều hòa cảm giác thèm ăn, giữ cân bằng năng lượng thông qua những tín hiệu đến não, tuy nhiên hầu hết những bệnh nhân béo phì đều có hiện tượng tăng leptin huyết thanh và nồng độ leptin có liên quan đến hiện tượng đề kháng leptin trên lâm sàng. Nhiều nghiên cứu ghi nhận tình trạng tăng leptin huyết thanh liên quan đến rất nhiều các bệnh lý tim mạch: tăng huyết áp, xơ vữa động mạch, nhồi máu cơ tim, đột quỵ… Trên những bệnh nhân béo phì, hiện tượng đề kháng leptin dường như chỉ

xảy ra với tác dụng của leptin trên vùng hạ đồi nhằm điều hòa cảm giác thèm ăn và cân bằng năng lượng, trong khi tác dụng của leptin trên hệ thống giao cảm vẫn được duy trì, gây nên những hậu quả xấu trên tim mạch. Từ đó các nhà khoa học đặt ra giả thuyết hiện tượng đề kháng leptin chọn lọc, chỉ xảy ra ở một số cơ quan và một số tác dụng đặc biệt của leptin trên cùng một cơ quan đích [68].

Nhiều nghiên cứu ghi nhận leptin có liên quan đến huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, và leptin có thể ảnh hưởng đến mức độ kiểm soát huyết áp trên những bệnh nhân tăng huyết áp đang điều trị. Nghiên cứu thực hiện trên 2 nhóm bệnh nhân tăng huyết áp và huyết áp bình thường có cùng BMI ghi nhận nhóm bệnh nhân có tăng huyết áp nồng độ leptin cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm huyết áp bình thường, và từ đó tác giả đặt ra giả thuyết liệu leptin có thể có vai trò trong cơ chế bệnh sinh của tăng huyết áp không phụ thuộc vào chỉ số BMI hay hiện tượng đề kháng insulin [13]. Một nghiên cứu khác trên những bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị cũng ghi nhận nhóm tăng huyết áp kháng trị không được kiểm soát tốt có nồng độ leptin huyết thanh cao hơn hẳn nhóm tăng huyết áp kháng trị được kiểm soát tốt và nhóm không tăng huyết áp kháng trị [40].

Ảnh hưởng của leptin đối với khối cơ thất trái còn chưa được hiểu rõ. Có nghiên cứu ghi nhận nồng độ leptin huyết thanh lúc đói cũng có liên quan chặt chẽ với sự phì đại thất trái và điều này không phụ thuộc vào chỉ số BMI, khối lượng mỡ của cơ thể và huyết áp của bệnh nhân [61], tuy nhiên những thí nghiệm trên chuột ob lại ghi nhận khối lượng cơ thất trái tăng dần theo thời gian cùng với diễn tiến béo phì của chuột ob, và sau khi được tiêm

leptin thì sự phì đại thất trái giảm hẳn [28]. Ảnh hưởng của leptin đối với khối cơ thất trái tùy thuộc vào nồng độ leptin và tình trạng đề kháng leptin trên lâm sàng.

Như đã nêu, leptin có vai trò tác động lên quá trình xơ vữa động mạch, nhiều nghiên cứu đã chứng minh leptin có liên quan có ý nghĩa thống kê với IMT, một dấu hiệu sớm của xơ vữa động mạch. Một nghiên cứu thực hiện trên 120 đối tượng khỏe mạnh đã ghi nhận leptin có mối liên hệ với IMT và điều này vẫn còn có ý nghĩa thống kê trong mô hình phân tích đa biến [35]. Những nghiên cứu gần đây trên bệnh nhân vẩy nến, đây là những bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao và tiềm ẩn xơ vữa động mạch dưới lâm sàng nhằm khảo sát mối liên quan giữa IMT và các yếu tố nguy cơ khác. Cả hai nghiên cứu của tác giả Kumari Asha và Enany đều ghi nhận nồng độ leptin huyết thanh tăng cao là một trong những yếu tố nguy cơ gây gia tăng IMT ở những bệnh nhân vẩy nến [23], [46].

Leptin và một trong những yếu tố nguy cơ tim mạch, cùng với những yếu tố nguy cơ khác như các yếu tố của phản ứng viêm, các cytokine tiền viêm làm nặng thêm nguy cơ tim mạch trên bệnh nhân. Một nghiên cứu thực hiện trên 100 đối tượng khỏe mạnh ghi nhận leptin có mối liên hệ có ý nghĩa thống kê với CRP, điều này đúng ở cả nam lẫn nữ [116]. Mối liên quan này vẫn có ý nghĩa thống kê sau khi hiệu chỉnh tuổi, BMI, vòng eo, vòng hông, tình trạng hút thuốc lá và uống rượu của các đối tượng tham gia nghiên cứu. Nồng độ leptin và hs-CRP tăng cao làm gia tăng nguy cơ hội chứng chuyển hóa và tỉ lệ hội chứng chuyển hóa cao nhất ở nhóm vừa có leptin và vừa có nồng độ hs-CRP cao (86% ở nam và 71% ở nữ) [129]. Tuy nhiên một vài nghiên cứu khác cũng ghi nhận leptin có liên quan có ý nghĩa thống kê với

CRP nhưng mối liên hệ này không còn ý nghĩa thống kê sau khi hiệu chỉnh một vài yếu tố.

Hiện tại ở Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu khảo sát về leptin, một vài nghiên cứu khảo sát nồng độ leptin ở đối tượng thừa cân béo phì, hội chứng chuyển hóa hoặc ĐTĐ típ 2, tuy nhiên chưa có nghiên cứu đánh giá nồng độ leptin ở bệnh nhân tiền ĐTĐ.

Chương 2
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Những bệnh nhân tiền đái tháo đường được chẩn đoán tại phòng khám Nội tiết và phòng khám Tổng quát, bệnh viện Đại Học Y Dược TPHCM.

Nghiên cứu thu nhận được 275 bệnh nhân tiền ĐTĐ tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn chẩn đoán tiền đái tháo đường theo ADA 2012

+ Glucose máu đói: 100 – 125 mg% (5,6 – 6,9 mmol/L)

+ Glucose máu 2 giờ sau uống 75gram glucose: 140 – 199 mg% (7,8 – 11,0 mmol/L).

+ HbA1c: 5,7% – 6,4%

Trong nghiên cứu chúng tôi chọn 2 tiêu chuẩn là glucose máu đói và HbA1c là tiêu chuẩn nhận vào nghiên cứu. Trong nghiên cứu chúng tôi không thực hiện nghiệm pháp dung nạp glucose, do đó không chọn được những bệnh nhân tiền ĐTĐ theo tiêu chuẩn RLDN glucose.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

+ Đã được chẩn đoán ĐTĐ và đang điều trị.

+ Những bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp đang điều trị, hoặc huyết áp cao ≥ 140/90 mmHg trong lần thăm khám (do chúng tôi muốn khảo sát mối liên quan giữa leptin và yếu tố phì đại thất trái, không nhận những bệnh nhân THA nhằm loại trừ khả năng THA ảnh hưởng đến khối cơ thất trái).

+ Đối tượng nghiên cứu đang bị bệnh cấp tính.

+ Tiền căn bệnh lý tim mạch trước đó như thiếu máu cơ tim, nhồi máu cơ tim, đột quỵ, bệnh van tim, bệnh cơ tim.

+ Suy thận với độ lọc cầu thận ≤ 30 ml/ phút 1,73m^2 da.

+ Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.3. Nhóm chứng

Nhóm có glucose máu đói và HbA1c trong giới hạn bình thường, và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Chúng tôi thu nhận được 116 đối tượng không bị rối loạn glucose máu tham gia nghiên cứu.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả có đối chứng

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Hiện tại chưa có nhiều nghiên cứu về tỉ lệ tăng leptin huyết thanh ở bệnh nhân tiền đái tháo đường, tuy nhiên có rất nhiều nghiên cứu về mối tương quan giữa leptin và kháng insulin, do đó chúng tôi ước tính cỡ mẫu dựa trên mối tương quan giữa leptin và chỉ số HOMA-IR.

Cỡ mẫu được ước lượng dựa theo công thức:

$$n = 3 + \frac{4C\ (\alpha, \beta)}{\left[log\left(\frac{1+r}{1-r}\right)\right]^2}$$

Trong đó:

C: là hằng số liên quan đến sai sót α và β

C(α, β) được tính theo

	$\beta = 0,1$	$\beta = 0,2$
$\alpha = 0,01$	16,74	13,33
$\alpha = 0,05$	10,51	7,85

Với $\alpha = 0,05$ và $\beta = 0,1$ thì $C(\alpha, \beta) = 10,51$

Theo nghiên cứu của tác giả Thiyagarajan ghi nhận nồng độ leptin có mối tương quan có ý nghĩa thống kê với chỉ số HOMA-IR ở bệnh nhân ĐTĐ với $r = 0,31$; $p < 0,05$ [125].

$$n = 3 + \frac{4 \text{ x } 10,51}{[\log(1,31/0,69)]2} = 151 \text{ người}$$

Chọn hệ số thiết kế k=1,5. Như vậy cỡ mẫu cần thiết cho nghiên cứu sẽ là:

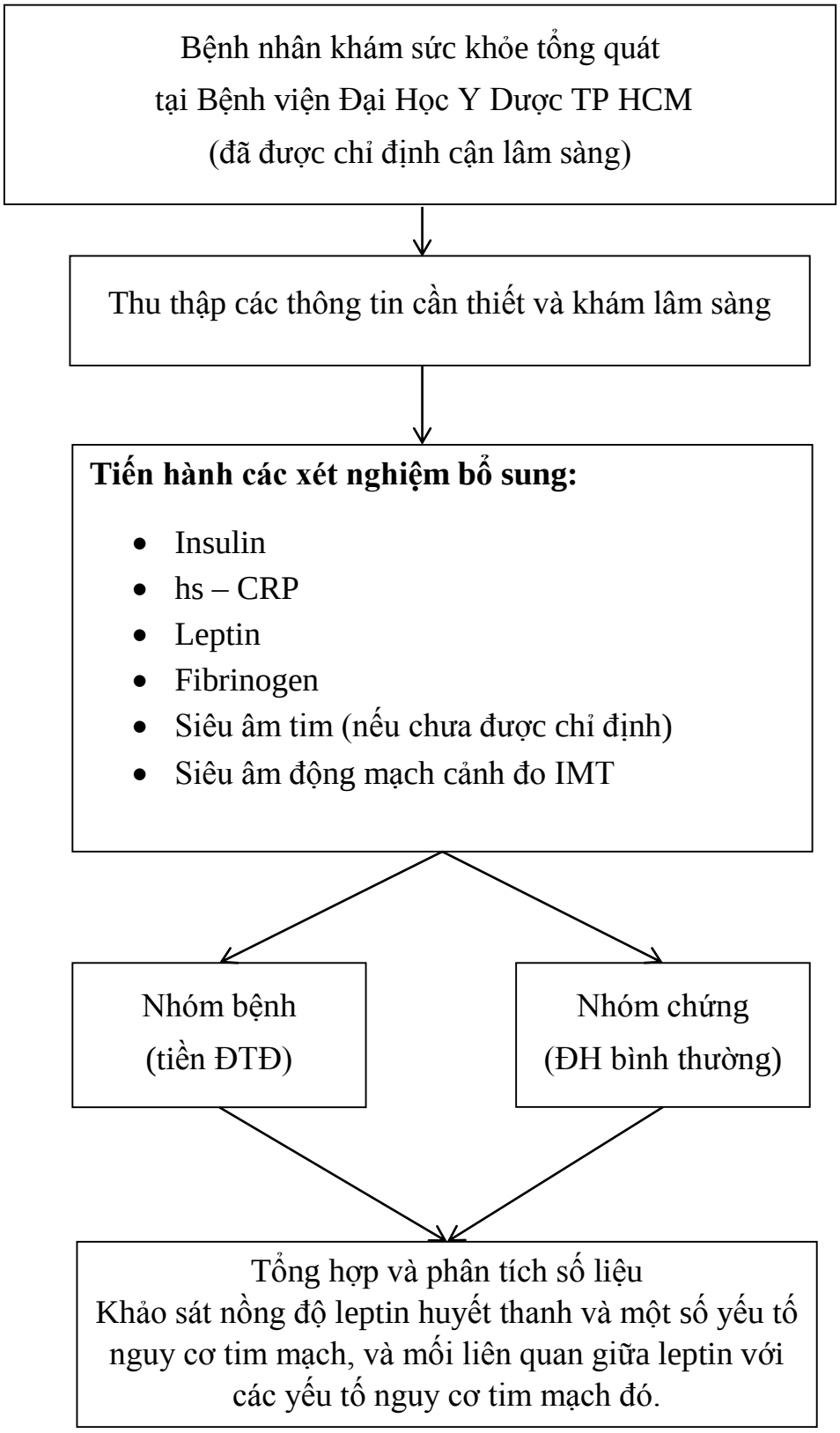
$$n \text{ x } 1,5 = 151 \text{ x } 1,5 = 227 \text{ người}$$

Trong nghiên cứu này thu nhận được 275 người.

2.2.3. Các tiến hành nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là những bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng, đến khám sức khỏe tổng quát định kỳ tại phòng khám tổng quát bệnh viện Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh.

Bệnh nhân sau khi được bác sĩ điều trị thăm khám, sẽ được cho chỉ định cận lâm sàng. Các chỉ định cận lâm sàng thường quy bao gồm: glucose máu, HbA1c (tùy theo tuổi và chỉ định của bác sĩ điều trị), bilan lipid, siêu âm tim (tùy từng cá nhân cụ thể, theo chỉ định của bác sĩ điều trị). Các chỉ định cận lâm sàng còn lại đều miễn phí cho bệnh nhân khi đồng ý tham gia nghiên cứu.



Sơ đồ 2.1: Thiết kế nghiên cứu

2.2.4. Các biến số nghiên cứu

2.2.4.1. Giới

Xác định phân bố theo giới (nam, nữ).

2.2.4.2. Tuổi

Dựa vào dương lịch, tính 12 tháng là một tuổi.

Định nghĩa nhóm lớn tuổi khi tuổi > 40.

2.2.4.3. Hút thuốc lá

Chia đối tượng nghiên cứu thành hai nhóm: có và không hút thuốc lá qua hỏi bệnh sử. Nhóm chưa từng hút được xem là không, nhóm đang hút và đã từng hút được xem là có.

2.2.4.4. Tiền sử gia đình có các bệnh lý chuyển hóa

+ Tiền sử gia đình có tăng huyết áp (người thân trực hệ: cha, mẹ, anh chị em ruột, con).

- Tiền sử gia đình có rối loạn lipid máu.
- Tiền sử gia đình có đái tháo đường.

+ Chia đối tượng nghiên cứu thành hai nhóm: có và không có tiền sử gia đình mắc bệnh thông qua hỏi bệnh sử.

2.2.4.5. Tiền sử bản thân có các bệnh lý chuyển hóa

+ Tiền sử rối loạn lipid máu.

+ Tiền sử rối loạn glucose máu.

+ Chia đối tượng nghiên cứu thành hai nhóm: có và không có tiền sử mắc bệnh thông qua hỏi bệnh sử.

+ Những bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp và tiền sử đái tháo đường không được đưa vào nghiên cứu.

2.2.4.6. Huyết áp động mạch

+ Đo huyết áp:

- Sử dụng máy đo huyết áp ALPK 2 của Nhật.

- Bệnh nhân không được hút thuốc lá, uống rượu, uống cà phê trước khi đo 30 phút.

- Bệnh nhân được nghỉ ngơi ít nhất 5 phút trước khi đo huyết áp.

- Thực hiện đo huyết áp ở tay phải, đo 02 lần rồi lấy trung bình cộng của 2 lần đo

+ Phân độ huyết áp dựa theo tiêu chí của JNC VII [34]:

- Bình thường: HA tâm thu < 120 mmHg và HA tâm trương < 80 mmHg

- Tiền THA: HA tâm thu từ 120 – 139 mmHg hoặc HA tâm trương từ 80 – 89 mmH g

- Tăng huyết áp: HA tâm thu ≥ 140 mmHg hoặc HA tâm trương ≥ 90mmHg (bệnh nhân không được nhận vào nghiên cứu)

2.2.4.7. Các chỉ số cơ thể

+ Cân nặng (kg): chúng tôi dùng cùng một loại cân để cân trong suốt thời gian nghiên cứu. Mỗi người sẽ được cân 2 lần. Khi cân không mang giày, dép. Số đo 2 lần không chênh lệch quá 0,5 kg, và lấy trị số trung bình 2 lần đo.

+ Chiều cao (cm): sử dụng cùng 1 thước đo. Khi đo các bệnh nhân phải đứng thẳng, 2 bàn chân chạm đất, 2 tay buông thỏng theo thân mình, mắt nhìn về phía trước. Sai số giữa 2 lần đo không quá 2 cm, lấy trị số trung bình của 2 lần đo.

+ BMI (chỉ số khối cơ thể kg/m^2): tính bằng cân nặng (kg) chia chiều cao (m) bình phương.

+ Phân độ BMI theo khuyến cáo của WHO cho người châu Á [136].

- Béo phì : BMI ≥ 27,5
- Thừa cân : BMI ≥ 23
- Không thừa cân : BMI < 23

+ Diện tích da (BSA(m^2)): tính bằng công thức [(cân nặng x chiều cao)/3600]1/2.

+ Diện tích da được sử dụng để tính chỉ số khối cơ thất trái.

+ Vòng eo (cm): bệnh nhân đứng thẳng người, hai bàn chân cách nhau 10cm, trọng lượng cơ thể phân đều lên hai chân. Thở đều đo lúc thở nhẹ ra tránh co cơ bụng. Dùng thước dây không giãn đo vòng bụng ngang qua trung điểm giữa xương sườn cuối và mào chậu, đơn vị đo là cm. Bệnh nhân được đo 2 lần, sai số 2 lần đo không quá 2 cm, lấy trị số trung bình 2 lần đo.

+ Vòng hông: là vòng đo qua 2 mấu chuyển, lấy số lớn nhất, đo 2 lần và lấy trị số trung bình 2 lần đo.

+ Đánh giá:

- Béo bụng: vòng eo ≥ 90 ở nam và ≥ 80 ở nữ theo tiêu chí của Liên đoàn Đái tháo đường Quốc Tế (IDF: International Diabetes Federation 2005) [70].

2.2.4.8. Glucose huyết tương đói

+ Glucose huyết tương lúc đói: lấy máu tĩnh mạch của bệnh nhân buổi sáng, lúc chưa ăn (cách bữa ăn trước ít nhất 8 giờ).

+ Xét nghiệm được thực hiện tại Khoa Xét nghiệm, Bệnh viện Đại Học Y Dược TP HCM.

+ Phương pháp đo: đo bằng phương pháp men sử dụng hexokinase, phân tích bằng máy Beckman Coulter 5800 của Mỹ.

+ Ghi nhận kết quả từ phần mềm bệnh án điện tử.

+ Trong nghiên cứu của chúng tôi:

- Glucose máu khi đói ≥ 7,0 mmol/L (126 mg%) => loại khỏi nghiên cứu

- Glucose máu đói từ 5,6 – 6,9 mmol/L (100 – 125 mg%) được đưa vào nhóm nghiên cứu

- Glucose máu đói ≤ 5,5 mmol/L (99 mg%): tùy thuộc vào kết quả HbA1c sẽ được đưa vào nhóm nghiên cứu hoặc nhóm chứng.

2.2.4.9. HbA1c

+ HbA1c: lấy máu tĩnh mạch của bệnh nhân buổi sáng, lúc chưa ăn (cách bữa ăn trước ít nhất 8 giờ).

+ Xét nghiệm được thực hiện tại Khoa Xét nghiệm, Bệnh viện Đại Học Y Dược TP HCM.

+ Phương pháp đo: được đo bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (High-Performance Liquid Chromatography -HPLC) thực hiện trên máy Premier Hb9210™ của công ty Trinity Biotech.

+ Ghi nhận kết quả từ phần mềm bệnh án điện tử, hoặc nhận kết quả trực tiếp.

+ Trong nghiên cứu chúng tôi

- HbA1c ≥ 6,5 %: loại khỏi nghiên cứu
- HbA1c từ 5,7 – 6,4%: được đưa vào nhóm nghiên cứu
- HbA1c ≤ 5,7%: tùy thuốc vào kết quả glucose máu đói, sẽ được đưa vào nhóm nghiên cứu hoặc nhóm chứng.

+ Nhóm chứng là nhóm có HbA1c ≤ 5,7% và glucose máu đói ≤ 5,5 mmol/L.

+ Nhóm nghiên cứu là nhóm có HbA1c từ 5,7 – 6,4% hoặc glucose máu đói từ 5,6 – 6,9 mmol/L hoặc cả hai.

2.2.4.10. Bilan lipid máu

+ Lấy máu tĩnh mạch của bệnh nhân buổi sáng, lúc chưa ăn (cách bữa ăn trước ít nhất 8 giờ).

+ Xét nghiệm được thực hiện tại khoa xét nghiệm bệnh viện Đại Học Y Dược TP HCM.

+ Phương pháp đo:

- Cholesterol toàn phần: dựa trên phản ứng men, do trên máy ADVIA 1650 của hãng BAYER.

- Triglyceride: dựa trên phản ứng men, phân tích bằng máy Beckman Coulter 5800 của Mỹ.

- HDL –c: dựa trên phản ứng men, phân tích bằng máy Beckman Coulter 5800 của Mỹ.

- LDL – c: đo trực tiếp dựa trên phản ứng men, phân tích bằng máy Beckman Coulter 5800 của Mỹ.

+ Ghi nhận kết quả từ phần mềm bệnh án điện tử, hoặc nhận kết quả trực tiếp.

+ Các tiêu chí đánh giá:

- Tăng triglyceride khi TG ≥ 150 mg%.

- Giảm HDL-c khi HDL-c < 40 mg% ở nam, hay < 50 mg% ở nữ.

- Chỉ số TC/HDL-c: được tính bằng công thức cholesterol toàn phần/HDL-c.

- Chỉ số triglyceride/HDL-c: được tính bằng công thức triglyceride/HDL-c.

- Chỉ số LDL-c/HDL-c: được tính bằng công thức LDL-c/HDL-c.

- Non HDL-c: được tính bằng công thức: Cholesterol toàn phần – HDL-c.

- RLLP theo kiểu HCCH: khi có tăng triglyceride và giảm HDL-c theo tiêu chí trên.

- Hội chứng chuyển hóa được định nghĩa theo tiêu chí IDF [70].

- Dựa vào một số nghiên cứu của các tác giả nước ngoài về chỉ số sinh xơ vữa, chỉ số sinh xơ vữa cao khi:

Chol TP/HDL-C ≥4 [92].

TG/HDL-c ≥2,4 [72].

LDL-c/HDL-c ≥2,3 [47].

2.2.4.11. Insulin huyết thanh

+ Insulin: lấy máu tĩnh mạch của bệnh nhân buổi sáng, lúc chưa ăn (cách bữa ăn trước ít nhất 8 giờ).

+ Xét nghiệm được thực hiện tại Khoa Xét nghiệm, Trung tâm Chẩn đoán Y Khoa Medic.

+ Phương pháp đo: đo bằng phương pháp điện di miễn dịch điện hóa phát quang (electrochemiluminesccence immunoassay "ECLIA") thực hiện trên máy Cobas E602 của công ty Roche với bộ test kit theo máy.

+ Đơn vị tính: µU/ml.

+ Ghi nhận kết quả trực tiếp và nhận qua email.

+ HOMA – IR tính theo công thức:

HOMA – IR = [Glucose máu (mmol/L) x Insulin (mUI/L)]/22,5

+ Đề kháng insulin: theo định nghĩa khi HOMA – IR lớn hơn tứ phân vị cao nhất trong nhóm người không bị đái tháo đường (nhóm chứng).

+ Định nghĩa tăng insulin máu khi insulin máu ≥ 12 µU/ml [126].

+ HOMA1-%B được tính theo công thức:

HOMA1-%B = (20 × Io)/ (Go - 3,5)

+ Cường chức năng tế bào beta được định nghĩa khi HOMA1-%B ≥ 116 [126].

2.2.4.12. Leptin huyết thanh

+ Leptin: lấy máu tĩnh mạch của bệnh nhân buổi sáng, lúc chưa ăn (cách bữa ăn trước ít nhất 8 giờ).

+ Xét nghiệm được thực hiện tại Khoa Xét nghiệm,Trung tâm Chẩn đoán Y Khoa Medic.

+ Máu sau khi được rút ra sẽ được quay ly tâm 4000-6000 vòng/phút trong 15 phút. Sau đó huyết thanh được tách ra và mang định lượng leptin

bằng phương pháp miễn dịch liên kết men (ELISA) theo test kit của DRG (Đức) và thực hiện trên máy ELISA tự động EVOLIS (Mỹ).

+ Đơn vị tính: ng/mL.

+ Ghi nhận kết quả trực tiếp và nhận qua email.

+ Hiện tại chưa có nhiều nghiên cứu về leptin và không có khoảng tham chiếu định nghĩa tăng leptin, do đó chúng tôi định nghĩa tăng leptin khi nồng độ leptin huyết thanh lớn hơn tứ phân vị cao nhất của nhóm chứng trong nghiên cứu này.

+ Ngoài ra chúng tôi khảo sát mối liên quan giữa leptin và các yếu tố khác theo các nhóm tứ phân vị leptin từ thấp đến cao.

2.2.4.13. Hs-CRP

+ Hs-CRP: lấy máu tĩnh mạch của bệnh nhân buổi sáng, lúc chưa ăn (cách bữa ăn trước ít nhất 8 giờ).

+ Xét nghiệm được thực hiện tại Khoa Xét nghiệm, Trung tâm Chẩn đoán Y Khoa Medic.

+ Phương pháp đo: được đo bằng phương pháp miễn dịch đo độ đục (immunoturbidimetric), thực hiện trên máy Advia 1800 của công ty Siemens với bộ test kit theo máy.

+ Ghi nhận kết quả trực tiếp và nhận qua email.

2.2.4.14. Fibrinogen huyết thanh

+ Fibrinogen: lấy máu tĩnh mạch của bệnh nhân buổi sáng, lúc chưa ăn (cách bữa ăn trước ít nhất 8 giờ).

+ Xét nghiệm được thực hiện tại Khoa Xét nghiệm, Trung tâm Chẩn đoán Y Khoa Medic.

+ Phương pháp đo: được xét nghiệm bằng phương pháp đo thời gian đông (The clotting methode of Clauss), thực hiện trên máy StaCompact Max của công ty Stago với bộ test kit theo máy.

+ Ghi nhận kết quả trực tiếp và nhận qua email.

2.2.4.15. Siêu âm đo độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh

+ Độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh (IMT).

+ Thực hiện tại phòng Siêu âm Mạch máu, Bệnh viện Đại Học Y Dược TP HCM.

+ Máy siêu âm: Logiq S7 Expert của hãng GE Healthcare của Hàn Quốc.

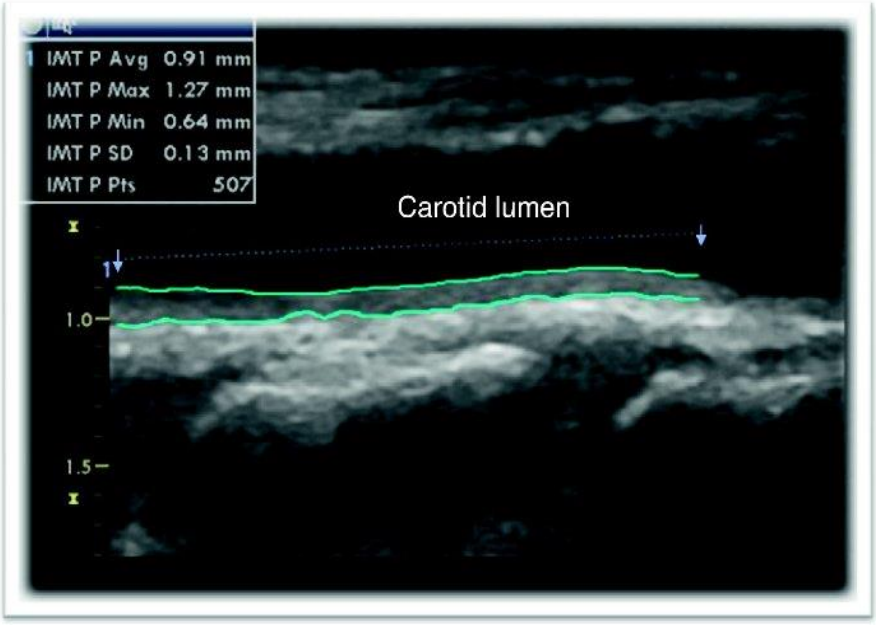
+ Tất cả bệnh nhân đều được đo IMT theo quy trình đã được soạn sẵn dành cho nghiên cứu.

+ Đo IMT ở thành sau của động mạch cảnh chung.

+ Lớp nội trung mạc được tính từ bắt đầu lớp nội mạc ở trong lòng mạch, đó là lớp hồi âm đầu tiên, ngang qua vùng giảm hồi âm đến bắt đầu lớp ngoại mạc (ranh giới của lớp ngoại - trung mạc) là lớp hồi âm thứ hai.

+ Độ dày lớp nội trung mạc được tính từ trung bình độ dày IMT của cả đoạn, bắt đầu từ vị trí cách chỗ chia đôi của động mạch cảnh chung 10mm trở về phía xa của chỗ chia đôi.

+ IMT max: chỗ dày nhất của lớp nội trung mạc động mạch cảnh.



Hình 2.1. Minh họa siêu âm đo IMT

+ Đánh giá IMT theo Hội Tăng Huyết Áp Châu Âu và Hội Tim Mạch Châu Âu 2003:

o Bình thường : < 0,9 mm

o Tăng IMT : ≥ 0,9 mm

2.2.4.16. Các thông số siêu âm tim trong nghiên cứu

+ Mục đích: đánh giá cấu trúc thất trái, tính khối cơ thất trái, chỉ số khối cơ thất trái và phì đại thất trái.

+ Được thực hiện bởi các bác sĩ siêu âm tim tại phòng siêu âm tim bệnh viện Đại Học Y Dược TPHCM.

+ Siêu âm tim được thực hiện trên máy VIVID-S3 VÀ VIVID-S6 của hãng GE Healthcare (USA), đầu dò 2.5 Hz.

+ Các bước thực hiện như sau:

- BN nằm nghiêng trái.

- Bước 1: đo đường kính gốc ĐMC và nhĩ trái bằng M-Mode mặt cắt trục dọc cạnh ức.

- Bước 2: đo các thông số thất trái (LVId, LVDd, EF...) bằng M-Mode mặt cắt trục dọc cạnh ức. Đo phân suất tống máu theo Teicholtz.

- Bước 3: quan sát hình thái và phổ màu qua van 2 lá và van động mạch chủ bằng Doppler màu.

- Bước 4: khảo sát cấu trúc tim bằng mặt cắt trục ngắn cạnh ức.

- Bước 5: khảo sát cấu trúc tim bằng mặt cắt 4 buồng và 5 buồng từ mỏm.

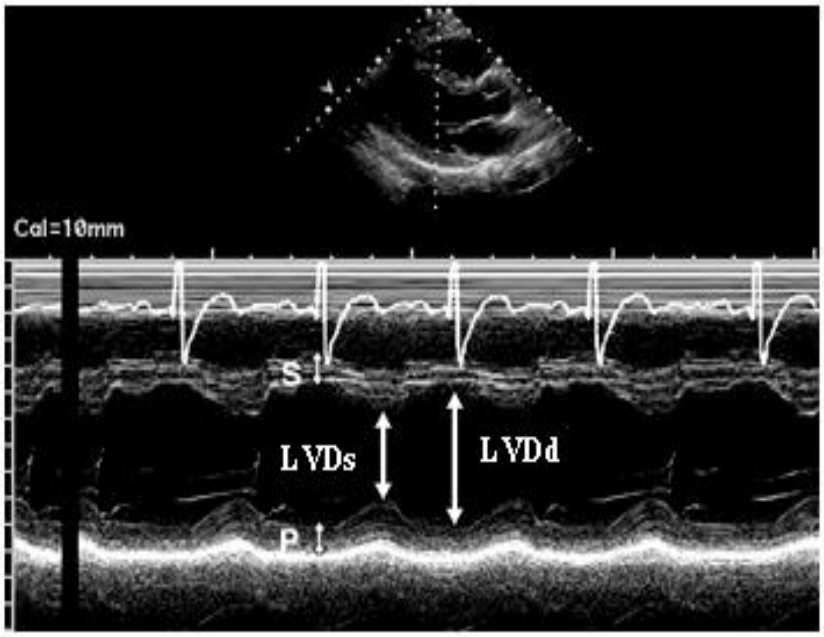
- Bước 6: khảo sát phổ màu và vận tốc dòng máu qua van 2 lá, van 3 lá và van động mạch chủ bằng mặt cắt 4 buồng và 5 buồng từ mỏm.

- Bước 7: khảo sát phân suất tống máu bằng phương pháp Simpson nếu có rối loạn vận động vùng.

- Bề dày thành sau thất trái cuối tâm trương (PWd): được đo ở khởi đầu phức bộ QRS, từ bờ trên thành sau tới lớp thượng tâm mạc thành sau.

- Đường kính thất trái vào cuối tâm trương (LVd): được đo từ điểm khởi đầu phức bộ QRS, từ bờ dưới của vách liên thất tới bờ trên của thành sau thất trái, bình thường từ 39 - 53 mm ở nữ và 42 - 59 mm ở nam.

- Bề dày vách liên thất cuối tâm trương (IVSd): được đo ở khởi đầu phức bộ QRS, từ bờ trên tới bờ dưới của vách liên thất.



Hình 2.2. Minh họa siêu âm tim

+ Khối cơ thất trái và chỉ số khối cơ thất trái hiệu chỉnh theo diện tích da được tính theo công thức ASE 2005:

- LVM (g) = 0.8 x 1.04 x ([LVd + PWd + IVSd]3- [LVd]3) + 0,6

- LVMI (LVM/BSA (g/m^2)) = LVM/BSA

+ Định nghĩa phì đại thất trái theo ASE 2005:

- Phì đại thất trái được định nghĩa khi LVM/BSA ≥ 95g/m^2 ở nữ và ≥115 g/m^2 ở nam.

2.2.5. Xử lý và phân tích số liệu

+ Nhập liệu bằng phần mềm EXCEL 2007.

+ Phân tích số liệu bằng phần mềm thống kê STATA 12.0.

+ Các biến số định lượng được trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn nếu là phân phối bình thường.

+ Các biến số định lượng phân phối không bình thường được bình bày dưới dạng trung bình với độ lệch chuẩn và trung vị, khoảng tứ phân vị 25%, 75%.

+ Các biến số định tính và định danh được trình bày dưới dạng tỉ lệ phần trăm.

+ Dùng phép kiểm t để so sánh 2 số trung bình nếu biến số phân phối bình thường.

+ Dùng phép kiểm Mann-Whitney để so sánh 2 số trung bình nếu biến số không có phân phối bình thường.

+ Dùng phép kiểm thống kê Chi-square để so sánh ≥ 2 tỉ lệ.

+ Khảo sát sự khác biệt của các yếu tố nguy cơ tim mạch không truyền thống ở bệnh nhân tiền ĐTĐ so với nhóm chứng.

+ Khảo sát nồng độ leptin huyết thanh ở những bệnh nhân tiền ĐTĐ và các yếu tố liên quan đến hiện tượng tăng leptin máu ở bệnh nhân tiền ĐTĐ.

+ Phân tích tương quan tuyến tính khảo sát mối tương quan giữa leptin và BMI, vòng eo, vòng hông, HOMA-IR, QUICKI.

+ Khảo sát mối liên quan giữa leptin và đề kháng insulin ở bệnh nhân tiền ĐTĐ, tìm điểm cắt của leptin giúp tiên đoán kháng insulin ở bệnh nhân tiền ĐTĐ bằng đường cong ROC.

+ Khảo sát mối liên quan giữa leptin và phì đại thất trái, tăng IMT.

+ Sự khác biệt được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.2.6. Vấn đề y đức

Nghiên cứu được thực hiện với sự đồng ý tình nguyện tham gia nghiên cứu của các bệnh nhân. Xét nghiệm leptin và nồng độ insulin máu, fibrinogen và siêu âm đo IMT động mạch cảnh được thực hiện dành cho nghiên cứu, không nằm trong quy trình chẩn đoán và điều trị nên hoàn toàn miễn phí cho bệnh nhân. Không có bất kỳ một can thiệp nào ảnh hưởng đến sức khỏe và tâm lý của bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

Chương 3
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. YẾU TỐ NGUY CƠ TIM MẠCH CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Trong nghiên cứu này chúng tôi thu thập được 275 bệnh nhân tiền ĐTĐ và 116 người không bị rối loạn glucose máu đồng ý tham gia nghiên cứu.

Trong nhóm nghiên cứu (nhóm tiền ĐTĐ) có 03 bệnh nhân không đồng ý siêu âm tim, và 24 bệnh nhân không đồng ý thực hiện siêu âm động mạch cảnh đo IMT. Trong nhóm chứng có 03 bệnh nhân không đồng ý siêu âm tim, và 05 bệnh nhân không đồng ý thực hiện siêu âm động mạch cảnh đo IMT.

Bảng 3.1. Đặc trưng của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng

Yếu tố	**Nhóm chứng (n = 116)**	**Nhóm tiền ĐTĐ (n = 275)**	**p**
Tuổi	45,3 ± 9,0	50,5 ± 8,0	< 0,001
Giới (nam) (n,%)	46 (39,7%)	110 (40,0%)	> 0,05
Tiền sử gia đình ĐTĐ (n,%)	18 (15,5%)	49 (17,8%)	> 0,05
Tiền sử gia đình THA (n,%)	30 (25,9%)	62 (22,6%)	> 0,05
Tiền sử gia đình RLLP (n,%)	4 (3,5%)	5 (1,8%)	> 0,05
Tiền sử bị RLLP máu (n,%)	7 (6,0%)	48 (17,5%)	< 0,001
Hút thuốc lá (n,%)	16 (13,8%)	41 (14,9%)	> 0,05

Nhóm tiền ĐTĐ có tuổi trung bình cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê và có tiền sử gia đình rối loạn lipid máu nhiều hơn. Không có sự khác biệt về giới, tỉ lệ hút thuốc lá giữa 2 nhóm.

Bảng 3.2. Chỉ số BMI, vòng eo, huyết áp của 2 nhóm nghiên cứu

Yếu tố	**Nhóm chứng (n = 116)**	**Nhóm tiền ĐTĐ (n = 275)**	**p**
BMI (kg/m^2)	23,3 ± 3,0	24,3 ± 3,2	< 0,01
HATThu (mmHg)	121,1 ± 10,3	125,1 ± 11,6	< 0,01
HATTruong (mmHg)	76,4 ± 8,1	78,2 ± 7,7	< 0,05
Vòng eo (cm)	76,0 ± 7,8	79,4 ± 8,2	< 0,01
Vòng hông (cm)	87,2 ± 6,1	88,5 ± 6,9	> 0,05

Nhóm tiền ĐTĐ có huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương, chỉ số BMI và vòng eo và cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Vòng hông ở nhóm tiền ĐTĐ và nhóm chứng không có khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.3. Tỉ lệ tiền THA, béo bụng và thừa cân của 2 nhóm nghiên cứu

Yếu tố	**Nhóm chứng (n = 116)**	**Nhóm tiền ĐTĐ (n = 275)**	**p**
Tiền THA (n,%)	70 (60,3%)	216 (78,6%)	< 0,01
Béo bụng (n,%)	20 (17,2%)	96 (34,9%)	< 0,01
Thừa cân (n,%)	63 (54,3%)	181 (65,8%)	< 0,05

Bên cạnh đó nhóm tiền ĐTĐ có tỉ lệ tiền THA (trong nghiên cứu này không thu nhận những bệnh nhân bị THA) và béo bụng cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.4. Glucose máu ở 2 nhóm nghiên cứu

Yếu tố	**Nhóm chứng (n = 116)**	**Nhóm tiền ĐTĐ (n = 275)**	**p**
Đường huyết (mg%)	93 ± 5,0	105,1 ± 7,5	< 0,001
HbA1c (%)	5,2 ± 0,3	5,6 ± 0,4	< 0,001
	5,2 (5,1 – 5,5)	5,7 (5,4 – 5,9)	
HbA1c được trình bày Trung bình ± độ lệch chuẩn và Trung vị (25%-75%)			

Nhóm tiền ĐTĐ có glucose máu và HbA1c trung bình lần lượt là 105 mg% và 5,7%, cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.5. Bilan lipid ở 2 nhóm nghiên cứu

Yếu tố	**Nhóm chứng (n = 116)**	**Nhóm tiền ĐTĐ (n = 275)**	**p**
Chol toàn phần (mg%)	198,6 ± 43,9	214,3 ± 40,8	< 0,01
HDL-c (mg%)	48,8 ± 11,4	48,0 ± 13,6	> 0,05
LDL-c (mg%)	136 ± 36,9	145,7 ± 37,7	< 0,05
Triglyceride (mg%)	152,5 ± 107,8	188,9 ± 156,6	< 0,01
	121 (85,5-178,0)	149 (101,0-218,0)	
Non HDL-c (mg%)	149,3 ± 42,5	166,3 ± 40,4	< 0,01
Triglyceride được trình bày Trung bình ± độ lệch chuẩn và Trung vị (25%-75%)			

Nồng độ cholesterol toàn phần, LDL-c, triglyceride và non HDL-c ở nhóm tiền ĐTĐ cũng cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê trong khi nồng độ HDL-c không khác biệt ở 2 nhóm.

Bảng 3.6. Các chỉ số sinh xơ vữa ở 2 nhóm nghiên cứu

Yếu tố	**Nhóm chứng (n = 116)**	**Nhóm tiền ĐTĐ (n = 275)**	**p**
Chol TP/HDL-c	4,2 ± 1,3	5,0 ± 3,6	< 0,05
TG/HDL-c	3,5 ± 3,2	5,1 ± 8,0	< 0,05
LDL-c/HDL-c	2,9 ± 1,0	3,3 ± 1,7	< 0,05

Các chỉ số về rối loạn lipid máu của nhóm nghiên cứu như: Chol TP/HDL-c, TG/HDL-c và LDL-c/HDL-c cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng.

Bảng 3.7. Tỉ lệ rối loạn lipid theo các tiêu chí ở 2 nhóm nghiên cứu

Yếu tố	**Nhóm chứng (n = 116)**	**Nhóm tiền ĐTĐ (n = 275)**	**p**
Tăng TG (n,%)	38 (32,8%)	137(49,8%)	< 0,01
Giảm HDL-c (n,%)	43 (37,1%)	122 (44,4%)	> 0,05
RLLP/HCCH (n,%)	20 (17,2%)	88 (32,0%)	< 0,01
Chol TP/HDL-C ≥ 4 (n,%)	61 (52,6%)	185 (67,3%)	< 0,01
TG/HDL-C ≥ 2,4 (n,%)	57 (49,1%)	175 (63,6%)	< 0,01
LDL-C/HDL-C ≥ 2,3 (n,%)	82 (70,7%)	214 (77,8%)	> 0,05

Nhóm tiền ĐTĐ có tỉ lệ tăng triglyceride và rối loạn lipid máu theo kiểu HCCH (tăng triglyceride và giảm HDL-c) cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với kết quả lần lượt là 49,8% và 32,0% so với 32,8% và 17,2% ở nhóm chứng.

Tỉ lệ xơ vữa động mạch ở nhóm tiền ĐTĐ theo các tiêu chí cholesterol TP/HDL-c, TG/HDL-c cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Tỉ lệ xơ vữa động mạch theo tiêu chí LDL-c/HDL-c không khác biệt giữa 2 nhóm.

Bảng 3.8. Nồng độ insulin và kháng insulin ở 2 nhóm nghiên cứu

Yếu tố	**Nhóm chứng (n = 116)**	**Nhóm tiền ĐTĐ (n = 275)**	**Giá trị p**
Insulin (µU/mL)	6,3 ± 3,8	9,8 ± 6,7	< 0,01
	5,7 (3,8-7,8)	8,4 (5,4-12,1)	
HOMA_IR	1,5 ± 0,9	2,6 ± 1,8	< 0,01
	1,3 (0,9 – 1,8)	2,1 (1,4 – 3,1)	
Chỉ số QUICKI	0,32 ± 0,11	0,27 ± 0,05	< 0,01
	0,30 (0,27 – 0,34)	0,26 (0,23 – 0,29)	
HOMA1-%B	77,4 ± 46,3	85,1 ± 56,0	> 0,05
	69,8 (47,1 – 94,2)	71,2 (44,2 – 111,9)	
Insulin, HOMA_IR, QUICKI được trình bày Trung bình ± độ lệch chuẩn và Trung vị (25%-75%)			

Nhóm tiền ĐTĐ có nồng độ insulin máu và chỉ số HOMA_IR cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Chỉ số QUICKI ở nhóm tiền ĐTĐ thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Chỉ số HOMA1-%B ở nhóm tiền ĐTĐ cũng cao hơn nhóm chứng tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.9. Tỉ lệ tăng insulin máu, đề kháng insulin và rối loạn chức năng tế bào beta ở 2 nhóm nghiên cứu

Yếu tố	**Nhóm chứng (n = 116)**	**Nhóm tiền ĐTĐ (n = 275)**	**Giá trị p**
Insulin ≥12 µU/mL(n,%)	9 (7,8%)	71 (25,8%)	< 0,001
HOMA_IR ≥1,8 (n,%)	27 (23,3%)	169 (61,5%)	< 0,01
QUICKI ≤ 0,27 (n,%)	29 (25,0%)	175 (63,6%)	< 0,01
HOMA1-%B ≥116 (n,%)	17 (14,7%)	62 (22,6%)	> 0,05

Tỉ lệ đề kháng insulin ở nhóm tiền ĐTĐ cũng cao hơn dù áp dụng tiêu chí HOMA_IR ≥ 1,8 hay chỉ số QUICKI ≤ 0,27 với kết quả tương ứng là 61,5% và 63,6% so với 23,3% và 25,0% ở nhóm chứng.

Nhóm tiền ĐTĐ có tỉ lệ tăng insulin máu là 25,8%, cao hơn nhóm chứng (7,8%) có ý nghĩa thống kê.

Tỉ lệ bệnh nhân có rối loạn chức năng tế bào beta ở 2 nhóm không khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.10. Hs-CRP và fibrinogen ở 2 nhóm nghiên cứu

Yếu tố	**Nhóm chứng (n=116)**	**Nhóm tiền ĐTĐ (n=275)**	**Giá trị p**
Hs-CRP (mg/L)	2,98 ± 4,10	6,47 ± 20,98	< 0,01
	1,79 (0,46-3,55)	2,81 (1,75-4,38)	
Fibrinogen (g/L)	3,11 ± 0,85	3,24 ± 1,06	> 0,05
	2,93 (2,55-3,40)	3,06 (2,59-3,59)	
Hs-CRP và Fibrinogen được trình bày Trung bình ± độ lệch chuẩn và Trung vị (25%-75%)			

Nồng độ hs-CRP ở nhóm tiền ĐTĐ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng, không có sự khác biệt về nồng độ fibrinogen ở 2 nhóm.

Bảng 3.11. Các chỉ số siêu âm tim và IMT ở 2 nhóm nghiên cứu

Yếu tố	**Nhóm chứng (n = 116)**	**Nhóm tiền ĐTĐ (n = 275)**	**p**
Ivsd (mm)	8,0 ± 1,3	8,1 ± 1,4	> 0,05
LVdd (mm)	45,2 ± 4,3	45,6 ± 4,2	> 0,05
PWvd (mm)	7,9 ± 1,4	8,1 ± 1,5	> 0,05
IMT max (mm)	0,95 ± 0,59	0,99 ± 0,34	> 0,05

Các chỉ số liên quan đến khối cơ thất trái như bề dày vách liên thất cuối tâm trương (IVSd), đường kính thất trái vào cuối tâm trương (LVd), bề dày thành sau thất trái cuối tâm trương (PWd), cũng như chỉ số IMTmax trung bình không khác biệt ở 2 nhóm.

Bảng 3.12. Phì đại thất trái và tăng IMT ở 2 nhóm nghiên cứu

Yếu tố	**Nhóm chứng (n = 116)**	**Nhóm tiền ĐTĐ (n = 275)**	**Giá trị p**
LVM (g)	116,6 ± 33,6	119,8 ± 34,3	> 0,05
LVMI (g/m^2)	72,7 ± 18,4	73,6 ± 18,7	> 0,05
LVMI (≥115 g/m^2) ở nam	1 (2,3%)	3 (2,8%)	> 0,05
LVMI (≥95 g/m^2) ở nữ	7 (10,1%)	16 (9,8%)	> 0,05
Phì đại thất trái (n,%)	8 (7,0%)	19 (7,0%)	> 0,05
Tăng IMT (n,%)	60 (54,0%)	174 (69,6%)	< 0,01

Tỉ lệ xơ vữa động mạch cảnh ở nhóm tiền ĐTĐ là 69,6%, cao hơn nhóm chứng (54,0%) có ý nghĩa thống kê với p < 0,01.

Tỉ lệ phì đại thất trái ở 2 nhóm là 7,0%, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

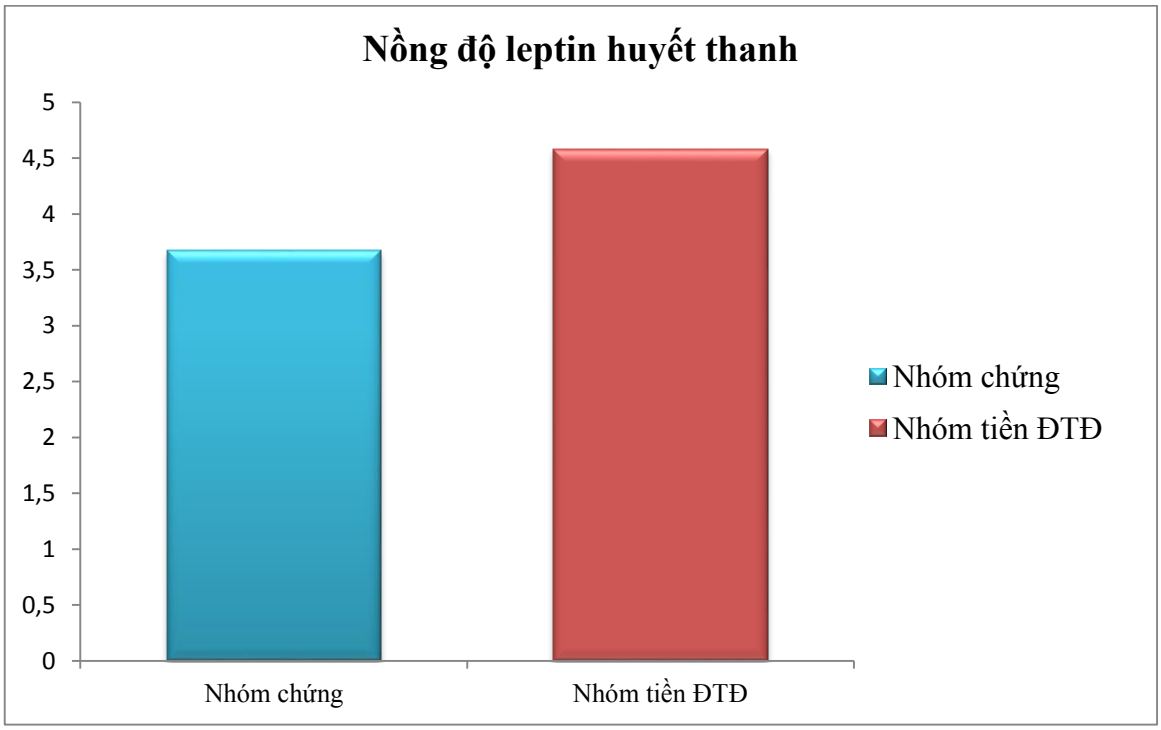
3.2. KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ LEPTIN HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

3.2.1. Nồng độ leptin huyết thanh

Bảng 3.13. Nồng độ leptin huyết thanh 2 nhóm

	Nhóm chứng (n = 116)	**Nhóm tiền ĐTĐ (n = 275)**	**Giá trị p**
Trung bình ± Độ lệch chuẩn	4,62 ± 4,49	7,76 ± 9,30	< 0,01
Trung vị	3,67*	4,58*	
Giá trị 25%	1,38	2,35	
Giá trị 75%	6,22	9,00	

Nồng độ leptin huyết thanh ở nhóm nghiên cứu là 4,58 (2,35 – 9,00) ng/mL cao hơn nhóm chứng (3,67 (1,38 – 6,22) ng/mL) có ý nghĩa thống kê.



Biểu đồ 3.1. Nồng độ leptin huyết thanh ở 2 nhóm nghiên cứu

Bảng 3.14. Nồng độ leptin ở bệnh nhân tiền ĐTĐ theo tuổi và giới

Yếu tố nguy cơ		**Nồng độ leptin(ng/mL)**	**p**
Giới	Nam	2,21 (1,32 – 4,37)	< 0,001
	Nữ	6,81 (4,10 – 13,09)	
Tuổi	Dưới 40	6,43 (3,63 – 12,49)	> 0,05
	Trên 40	4,52 (2,27 – 8,64)	

Leptin huyết thanh ở nữ là 6,81 ng/mL cao hơn nam giới (2,21 ng/mL) có ý nghĩa thống kê với p < 0,01.

Nồng độ leptin ở nhóm dưới 40 tuổi có khuynh hướng cao hơn nhóm trên 40 tuổi, tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

Bảng 3.15. Nồng độ leptin ở bệnh nhân tiền ĐTĐ theo các yếu tố nguy cơ

Yếu tố nguy cơ		**Nồng độ leptin (ng/mL)**	**p**
Hút thuốc lá	Không	5,59 (2,71 – 10,42)	< 0,001
	Có	2,00 (1,20 – 4,20)	
Béo bụng (dạng nam)	Không	3,80 (1,77 – 6,81)	< 0,001
	Có	7,37 (4,17 – 13,10)	
Phân độ BMI	Bình thường	3,10 (1,37 – 6,46)	< 0,001
	Thừa cân	5,08 (3,03 – 9,66)	
	Béo phì	7,48 (4,42 – 14,00	< 0,05

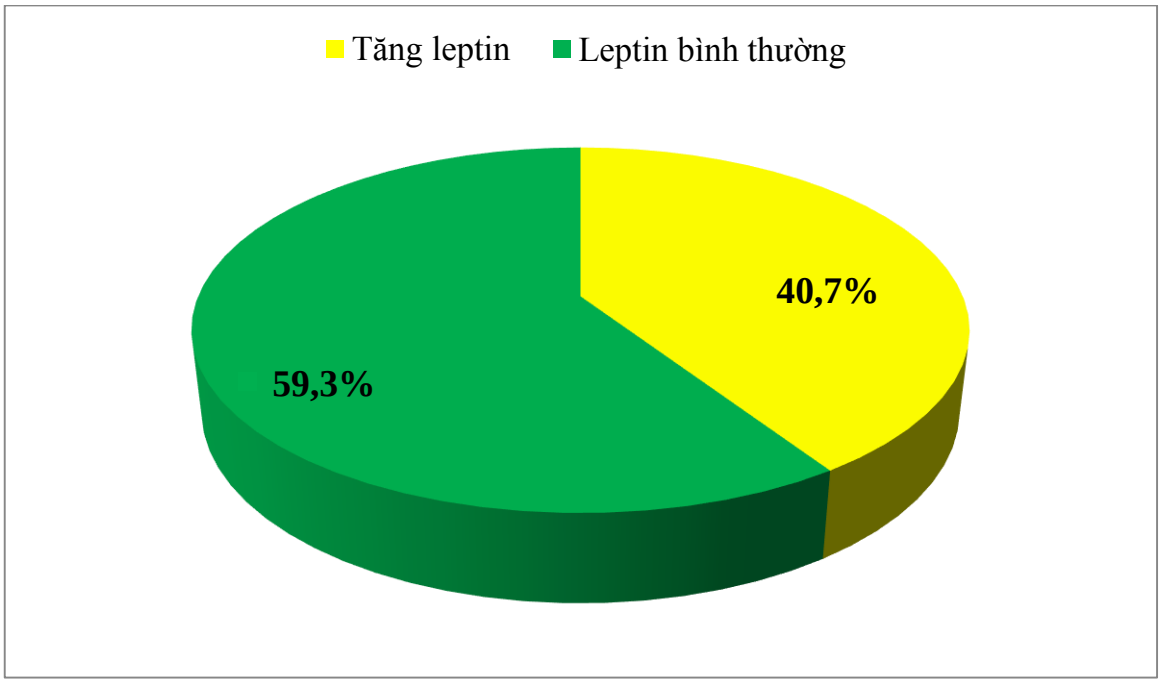
Nồng độ leptin huyết thanh ở nhóm không hút thuốc lá cao hơn nhóm hút thuốc có ý nghĩa thống kê với p < 0,001.

Nhóm béo bụng dạng nam có nồng độ leptin cao hơn nhóm có vòng bụng bình thường có ý nghĩa thống kê p < 0,001.

Nồng độ leptin tăng dần theo chỉ số BMI, nhóm béo phì có nồng độ leptin cao nhất là 7,48 (4,42 – 14,00) ng/mL, tiếp đến là nhóm thừa cân 5,08 (3,03 – 9,66) ng/mL, và nhóm có chỉ số BMI bình thường có nồng độ leptin thấp nhất 3,10 (1,37 – 6,46) ng/mL.

3.2.2. Tỉ lệ tăng leptin huyết thanh và các yếu tố liên quan

Hiện tại có nhiều nghiên cứu trên thế giới khảo sát nồng độ leptin huyết thanh tuy nhiên chưa có ngưỡng chính xác định nghĩa tăng leptin huyết thanh. Trong nghiên cứu chúng tôi định nghĩa tăng leptin huyết thanh là khi nồng độ leptin huyết thanh lớn hơn tứ phân vị của nhóm chứng (≥ 6,22 ng/mL). Tỉ lệ tăng leptin huyết thanh ở nhóm bệnh nhân tiền ĐTĐ là 40,7%.



Biểu đồ 3.2. Tỉ lệ tăng leptin ở bệnh nhân tiền ĐTĐ

Bảng 3.16. Tuổi và các yếu tố liên quan ở 2 nhóm tăng và không tăng leptin trên bệnh nhân tiền ĐTĐ

Yếu tố	**Không tăng leptin (n= 163)**	**Tăng leptin (n = 112)**	**Giá trị p**
Tuổi (năm)	50,2 ± 7,8	51,0 ± 8,3	> 0,05
Giới (nam) (n,%)	92 (56,4%)	18 (16,1%)	< 0,01
Tiền sử gia đình ĐTĐ (n,%)	28 (17,2%)	21 (18,8)	> 0,05
Tiền sử gia đình THA (n,%)	33 (20,3%)	29 (25,9%)	> 0,05
Tiền sử gia đình RLLP (n,%)	3 (1,8%)	2 (1,8%)	> 0,05

Tuổi trung bình ở nhóm tăng và không tăng leptin lần lượt là 51,0 ± 8,3 và 50,2 ± 7,8, sứ khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,005. Kết quả tương tự với các yếu tố như tiền sử bản thân và gia đình có các bệnh lý rối loạn chuyển hóa như THA, RLLP máu.

Tăng leptin có khuynh hướng xảy ra ở nam giới ít hơn so với nữ, trong nhóm tăng leptin chỉ có 16,1% là nam giới trong khi tỉ lệ này ở nhóm không tăng leptin là 56,4%.

Bảng 3.17. Nguy cơ liên quan đến tăng leptin ở bệnh nhân tiền ĐTĐ theo tuổi, giới và các yếu tố khác

Đặc điểm	**Tăng leptin**		**OR (95% KTC)**	**p**
	Không (n = 163)	**Có (n = 112)**		
Lớn tuổi				
Không	10 (50%)	10 (50%)	1,00	> 0,05
Có	153 (60%)	102 (40%)	0,67 (0,27 - 1.66)	
Giới				
Nữ	71 (43%)	94 (57%)	1,00	< 0,01
Nam	92 (83,6%)	18 (16,4%)	0,15 (0,08 – 0,27)	
Tsgđ ĐTĐ				
Không	135 (59,7%)	91 (40,3%)	1,00	> 0,05
Có	28 (57,1%)	21 (42,9%)	1,11 (0,59 – 2,08)	
Tsgđ THA				
Không	130 (61,0%)	83 (39,0%)	1,00	> 0,05
Có	33 (53,2%)	29 (46,8%)	1,37 (0,78 – 2,43)	
Tsgđ RLLP				
Không	160 (59,3%)	110 (40,7%)	1,00	> 0,05
Có	3 (60%)	2 (40%)	0,87 (0,20 – 3,71)	

Trong nghiên cứu của chúng tôi chưa ghi nhận tuổi và các yếu tố về tiền sử gia đình có các bệnh lý chuyển hóa có liên quan làm gia tăng nguy cơ tăng leptin huyết thanh. Giới nữ có mối liên quan với tăng leptin huyết thanh có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

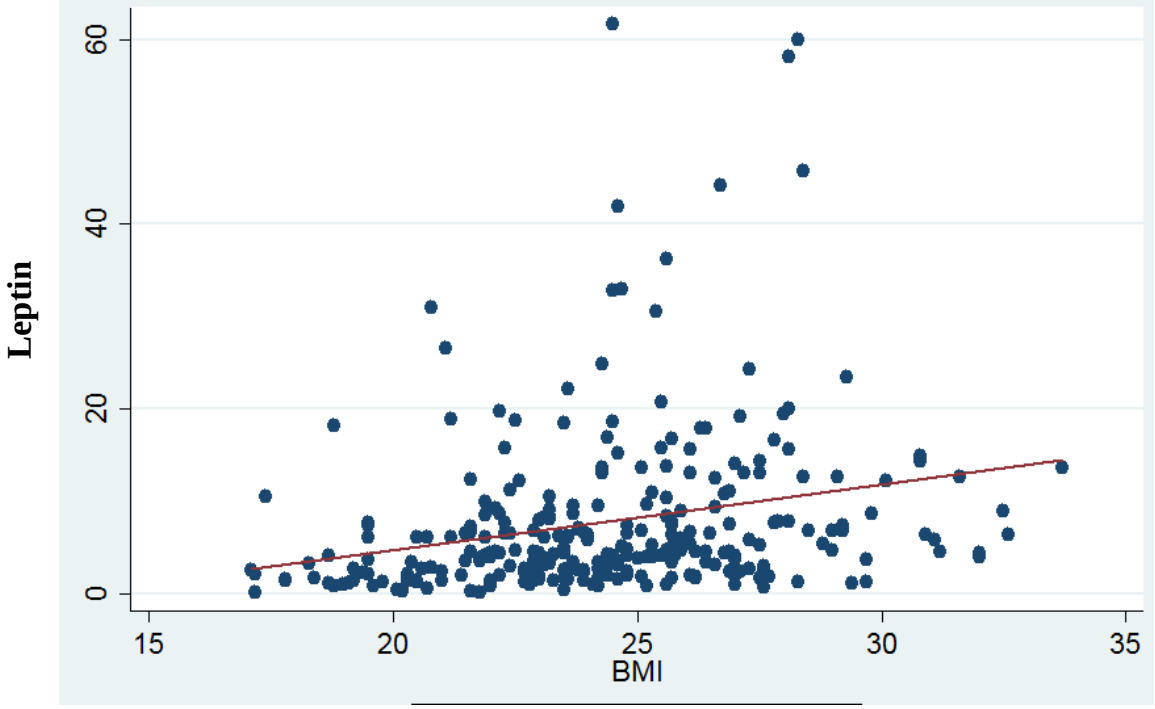
3.2.3. Mối liên quan giữa leptin và các yếu tố nguy cơ tim mạch

Bảng 3.18. Chỉ số nhân trắc, huyết áp ở 2 nhóm tăng và không tăng leptin trên bệnh nhân tiền ĐTĐ

Yếu tố	Không tăng leptin (n=163)	Tăng leptin (n=112)	Giá trị p
Vòng eo (cm)	78,4 ± 8,3	80,9 ± 7,8	< 0,05
Vòng hông (cm)	87,0 ± 6,8	90,6 ± 6,4	< 0,01
BMI (kg/m^2)	23,5 ± 3,1	25,4 ± 3,0	< 0,01
HA tâm thu (mmHg)	124,1 ± 11,7	126,5 ± 11,3	> 0,05
HA tâm trương (mmHg)	78,0 ± 7,9	78,4 ± 7,6	> 0,05

Nhóm tăng leptin có vòng eo là 80,9 ± 7,8 cao hơn nhóm không tăng leptin (78,4 ± 8,3) có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

Kết quả tương tự với vòng hông và chỉ số BMI cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không tăng leptin ở bệnh nhân tiền ĐTĐ. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương ở hai nhóm.



Biểu đồ 3.3. Mối tương quan giữa BMI và leptin ở bệnh nhân tiền ĐTĐ

Chỉ số BMI có tương quan có ý nghĩa thống kê với nồng độ leptin huyết thanh với hệ số tương quan r = 0,35 (p < 0,001) với phương trình hồi quy tuyến tính là:

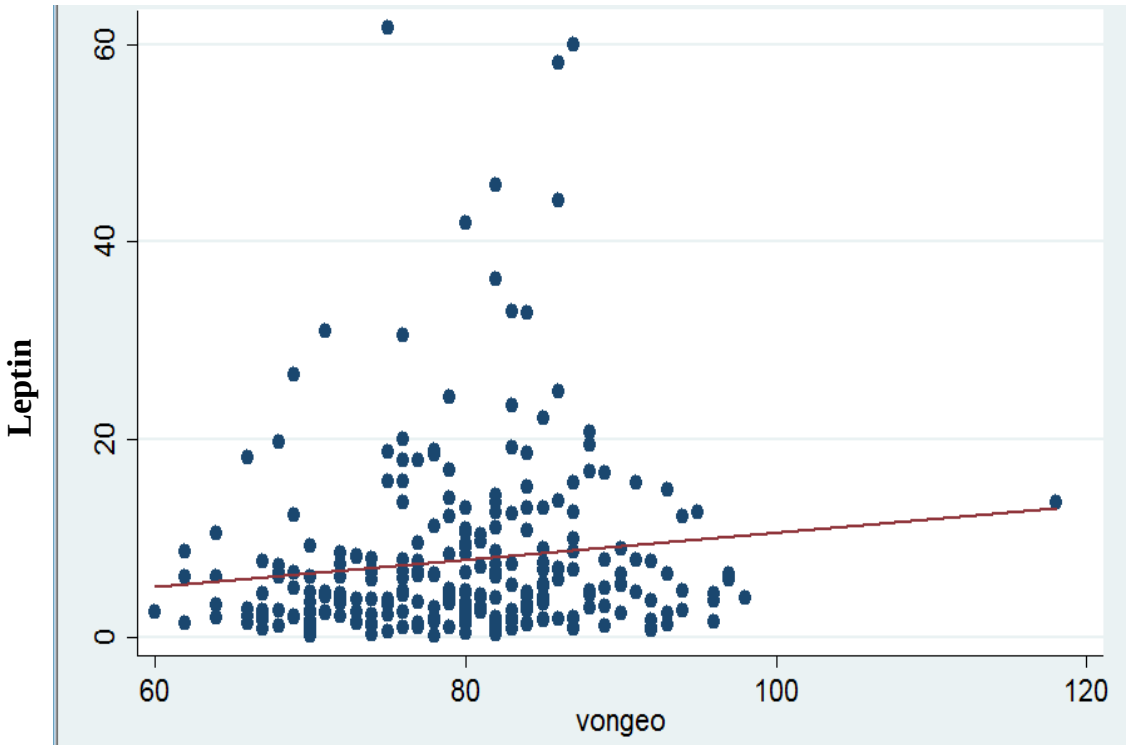
Leptin = 0,711 x BMI - 0,95.

Vòng eo có mối tương quan có ý nghĩa thống kê với leptin huyết thanh với phương trình hồi quy:

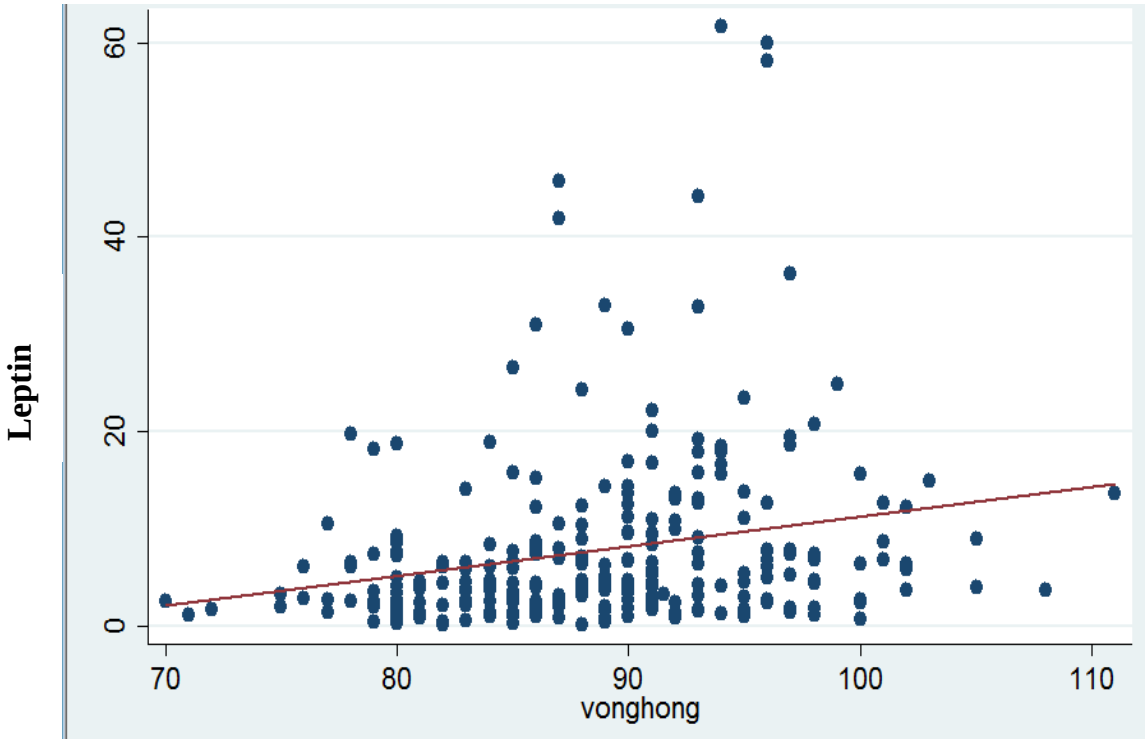
Leptin = 0,136 x (vòng eo) - 0,30 với r = 0,15 (p=0,01).

Tương tự vòng hông có mối tương quan có ý nghĩa thống kê với leptin huyết thanh với phương trình hồi quy:

Leptin = 0,306 x (vòng hông) – 19,3 với r = 0,28 (p < 0,001)



Biểu đồ 3.4. Mối tương quan giữa vòng eo và leptin ở bệnh nhân tiền ĐTĐ



Biểu đồ 3.5. Mối tương quan giữa vòng hông và leptin ở bệnh nhân tiền ĐTĐ

Bảng 3.19. Liên quan giữa tiền THA, béo bụng và tăng leptin

Yếu tố	**Không tăng leptin n=163**	**Tăng leptin n=112**	**Giá trị p**
Tiền THA (n,%)	126 (77,3)	90 (80,4)	> 0,05
Béo bụng (n,%)	38 (23,3)	58 (51,8)	< 0,01

Tỉ lệ béo bụng dạng nam ở nhóm tiền ĐTĐ kèm tăng leptin cao hơn nhóm không tăng leptin có ý nghĩa thống kê. Tỉ lệ tiền THA không khác biệt giữa 2 nhóm tăng và không tăng leptin trên bệnh nhân tiền ĐTĐ.

Bảng 3.20. Nguy cơ tăng leptin ở bệnh nhân tiền ĐTĐ theo tình trạng hút thuốc lá, béo bụng và thừa cân béo phì

Đặc điểm	**Tăng leptin**		**OR (95% KTC)**	**p**
	Không (n = 163)	**Có (n = 112)**		
Hút thuốc lá				
Không	128 (54,7%)	106 (45,3%)	1,00	< 0,05
Có	35 (85,4%)	6 (14,6%)	0,21 (0,08 – 0,51)	
Béo bụng				
Không	125 (69,8%)	54 (30,2%)	1,00	< 0,01
Có	38 (39,6%)	58 (60,4%)	3,53 (2,10 – 5,94)	
Phân độ BMI				
Bình thường	77 (74,5%)	24 (25,5%)	1,00	
Thừa cân	77 (56,2%)	60 (43,8%)	2,27 (1,28 – 4,03)	< 0,001
Béo phì	16 (36,4%)	28 (63,6%)	5,10 (2,36 – 11,01)	< 0,001

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận hút thuốc lá làm giảm nguy cơ tăng leptin huyết thanh với OR = 0,21 (p < 0,05). Trong khi béo bụng làm gia tăng nguy cơ tăng leptin huyết thanh có ý nghĩa thống kê với OR = 3,53 (p < 0,01). Đặc biệt những bệnh nhân có chỉ số BMI càng cao thì

nguy cơ tăng leptin huyết thanh càng cao. Nguy cơ tăng leptin huyết thanh gia tăng theo tình trạng thừa cân béo phì, nhóm thừa cân làm tăng leptin với OR = 2,27 (p < 0,001) và nhóm béo phì làm gia tăng leptin với OR = 5,10 (p < 0,001).

Bảng 3.21. Liên quan giữa glucose máu và tăng leptin trên bệnh nhân tiền ĐTĐ

Yếu tố	**Không tăng leptin n=163**	**Tăng leptin n=112**	**Giá trị p**
Glucose máu (mg%)	105,6 ± 7,5	104,3 ± 7,5	> 0,05
HbA1c (%)	5,6 ± 0,4	5,7 ± 0,4	< 0,01
	5,6 (5,4 – 5,9)	5,8 (5,4 – 6,0)	
HbA1c được trình bày Trung bình ± độ lệch chuẩn và Trung vị (25%-75%)			

Nồng độ glucose máu ở 2 nhóm tăng và không tăng leptin không khác biệt có ý nghĩa thống kê trong khi HbA1c ở nhóm tăng leptin cao hơn nhóm không tăng leptin có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.22. Bilan lipid ở 2 nhóm tăng và không tăng leptin trên bệnh nhân tiền ĐTĐ

Yếu tố	**Không tăng leptin n=163**	**Tăng leptin n=112**	**Giá trị p**
Chol toàn phần (mg%)	209,4 ± 42,2	221,4 ± 37,8	< 0,05
HDL-c (mg%)	48,0 ± 14,0	48,2 ± 13,1	> 0,05
LDL-c (mg%)	139,9 ± 38,9	154,1 ± 34,3	< 0,01
Triglycerid (mg%)	195,0 ± 186,0	180,0 ± 100,0	> 0,05
	144,0 (96,0-216,0)	157,0 (110,0-220,0)	
Non HDL-c (mg%)	161,4 ± 42,5	173,2 ± 36,3	< 0,05
Chol/ HDL-c	4,77 ± 2,09	5,25 ± 5,00	> 0,05
TG/HDL-c	5,27 ± 8,50	4,90 ± 7,34	> 0,05
LDL-c/HDL-c	3,12 ± 1,05	3,54 ± 2,04	< 0,05
Triglycerid được trình bày Trung bình ± độ lệch chuẩn và Trung vị (25%-75%)			

Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận, nhóm bệnh nhân tiền ĐTĐ có kèm tăng leptin huyết thanh có cholesterol toàn phần, LDL-c, non HDL-c cao hơn nhóm không tăng leptin có ý nghĩa thống kê. Không có sự khác biệt về HDL-c và triglyceride ở 2 nhóm

Các chỉ số sinh xơ vữa Chol/ HDL-c và TG/HDL-c không khác biệt ở 2 nhóm trong khi tỉ lệ LDL-c/HDL-c ở nhóm tăng leptin cao hơn nhóm

không tăng leptin. Nồng độ leptin huyết thanh cao ở nhóm bệnh nhân tiền ĐTĐ có thể liên quan đến sự gia tăng xơ vữa động mạch thể hiện qua chỉ số LDL-c/HDL-c.

Bảng 3.23. Tỉ lệ rối loạn lipid máu ở 2 nhóm tăng và không tăng leptin trên bệnh nhân tiền ĐTĐ

Yếu tố	**Không tăng leptin n=163**	**Tăng leptin n=112**	**Giá trị p**
Chol/ HDL-c ≥ 4 (n,%)	103 (63,2%)	83 (74,1%)	> 0,05
TG/HDL-c ≥ 2,4 (n,%)	103 (63,2%)	72 (64,3%)	> 0,05
LDL-c/HDL-c ≥ 2,3 (n,%)	118 (72,4%)	96 (85,7%)	< 0,01
Tăng TG (n,%)	77 (47,2%)	60 (53,6%)	> 0,05
Giảm HDL-c (n,%)	65 (39,9%)	57 (50,9%)	> 0,05
RLLP/HCCH (n,%)	43 (26,4%)	45 (40,2%)	< 0,05
Hội chứng chuyển hoá (n,%)	31 (19,0%)	47 (42,0%)	< 0,01

Nhóm tăng leptin cũng có tỉ lệ bị rối loạn lipid kiểu HCCH (tăng triglyceride và giảm HDL-c) và hội chứng chuyển hóa cao hơn nhóm không tăng leptin có ý nghĩa thống kê. Tỉ lệ bệnh nhân có nguy cơ xơ vữa động mạch thông qua chỉ số sinh xơ vữa LDL-c/HDL-c ở nhóm tăng leptin cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không tăng leptin ở bệnh nhân tiền ĐTĐ.

Bảng 3.24. Liên quan giữa leptin và xơ vữa động mạch trên bệnh nhân tiền ĐTĐ

Đặc điểm	**LDL-c/HDL-c ≥ 2,3**		**OR (95% KTC)**	**p**
	Không (n = 61)	**Có (n = 214)**		
Tăng leptin				
Không	45 (73,8%)	118 (55,1%)	1,00	< 0,01
Có	16 (26,2%)	96 (44,9%)	2,29 (1,22 – 4,30)	

Tăng leptin làm gia tăng nguy cơ xơ vữa động mạch theo tiêu chí LDL-c/HDL-c ≥ 2,3 với OR = 2,29 (p < 0,01).

Bảng 3.25. Liên quan giữa leptin và RLLP kiểu HCCH trên bệnh nhân tiền ĐTĐ

Đặc điểm	**RLLP/HCCH**		**OR (95% KTC)**	**p**
	Không (n = 187)	**Có (n = 88)**		
Tăng leptin				
Không	120 (64,1%)	43 (48,9%)	1,00	< 0,05
Có	67 (35,8%)	45 (51,1%)	1,87 (1,12 – 3,13)	

Tăng leptin huyết thanh làm gia tăng nguy cơ RLLP theo kiểu HCCH (tăng triglyceride và giảm HDL-c) với OR = 1,87 (p < 0,05), làm nặng thêm nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân tiền ĐTĐ.

Bảng 3.26. Liên quan giữa leptin và hội chứng chuyển hóa trên bệnh nhân tiền ĐTĐ

Đặc điểm	Hội chứng chuyển hóa		OR (95% KTC)	p
	Không (n = 197)	Có (n = 78)		
Tăng leptin				
Không	132 (67,0%)	31 (39,7%)	1,00	< 0,001
Có	65 (33,0%)	47 (60,3%)	3,08 (1,79 – 5,29)	

Tăng leptin huyết thanh làm gia tăng nguy cơ xuất hiện hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân tiền ĐTĐ với OR = 3,08 (p < 0,001).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận leptin có mối liên quan chặt chẽ với insulin máu, điều này có thể thấy ở nhóm tăng leptin thì nồng độ insulin, chỉ số HOMA-IR cao hơn và chỉ số QUICKI thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không tăng leptin. Tỉ lệ bệnh nhân đề kháng insulin cho dù tính theo công thức HOMA-IR hay QUICKI đều cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm tăng leptin so với nhóm không tăng leptin (bảng 3.27, 3.28).

Bảng 3.27. Các chỉ số liên quan đề kháng insulin ở bệnh nhân có tăng leptin huyết thanh

Yếu tố	Không tăng leptin n=163	Tăng leptin n=112	Giá trị p
Insulin (µU/mL)	8,5 ± 6,0	11,8 ± 7,1	< 0,01
	7,1 (4,4 -10,4)	10,1 (7,3 -13,6)	
HOMA_IR	2,2 ± 1,7	3,1 ± 1,9	< 0,01
	1,9 (1,1 – 2,8)	2,6 (1,9 – 3,6)	
Chỉ số QUICKI	0,28 ± 0,05	0,25 ± 0,04	< 0,01
	0,27 (0,24 – 0,31)	0,25 (0,23 – 0,27)	
HOMA1-%B	71,9 ± 49,3	104,3 ± 59,7	< 0,01
	61,8 (37,3 – 88,1)	94,8 (65,4 – 128,0)	
Insulin, HOMA_IR, QUICKI được trình bày trung bình ± độ lệch chuẩn và trung vị (25%-75%)			

Bảng 3.28. Tỉ lệ tăng insulin, kháng insulin và rối loạn chức năng tế bào beta trên bệnh nhân tiền ĐTĐ kèm tăng leptin huyết thanh

Yếu tố	Không tăng leptin n=163	Tăng leptin n=112	Giá trị p
Insulin ≥12 µU/mL(n,%)	32 (19,6%)	39 (34,8%)	< 0,01
HOMA_IR > 1,8 (n,%)	83 (50,9%)	86 (76,8%)	< 0,01
QUICKI < 0,27 (n,%)	85 (52,2%)	90 (80,4%)	< 0,01
HOMA%B > 116 (n,%)	25 (15,3%)	37 (33,0%)	< 0,01

Bảng 3.29. Liên quan giữa hs-CRP, fibrinogen và tăng leptin trên bệnh nhân tiền ĐTĐ

Yếu tố	Không tăng leptin n=163	Tăng leptin n=112	Giá trị p
Hs-CRP mg/L	7,05 ± 22,95	5,64 ± 17,82	> 0,05
	2,79 (2-4)	2,88 (1,44-5,12)	
Fibrinogen (g/L)	3,21 ± 1,11	3,29 ± 0,98	< 0,05
	2,98 (2,56-3,51)	3,26 (2,71-3,65)	
Hs-CRP và fibrinogen được trình bày Trung bình ± Độ lệch chuẩn và Trung vị (25%-75%)			

Ngoài ra nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận nồng độ fibrinogen ở nhóm tiền ĐTĐ có kèm tăng leptin cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm tiền ĐTĐ không tăng leptin, trong khi sự khác biệt của nồng độ hs-CRP không có ý nghĩa thống kê dù cho có khuynh hướng cao hơn nhóm có tăng leptin.

3.2.4. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến tăng leptin ở bệnh nhân tiền ĐTĐ

Kết quả phân tích đa biến ghi nhận các yếu tố giới nữ, thừa cân béo phì, và đề kháng insulin có liên quan đến hiện tượng tăng leptin huyết thanh có ý nghĩa thống kê. Trong nhóm thừa cân béo phì, nhóm có BMI ≥ 27.5 kg/m^2 có liên quan đến gia tăng nồng độ leptin mạnh nhất và có ý nghĩa thống kê với với OR = 5,32 (p < 0,01) (bảng 3.30).

Bảng 3.30. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng tăng leptin ở bệnh nhân tiền ĐTĐ

Các yếu tố	OR (95% CI)	Giá trị p
Lớn tuổi (≥ 40)	0,59 (0,19 – 1,83)	> 0,05
Giới nam	0,11 (0,05 – 0,26)	< 0,01
Tsgđ có người ĐTĐ	1,07 (0,50 – 2,27)	> 0,05
Tsgđ có người THA	1,12 (0,56 – 2,24)	> 0,05
Tsgđ có người RLLP	1,60 (0,17 – 15,21)	> 0,05
Tiền sử RLLP máu	1,32 (0,62 – 2,80)	> 0,05
Hút thuốc lá	0,88 (0,27 – 2,86)	> 0,05
Béo bụng (theo IDF)	1,53 (0,47 – 5,02)	> 0,05
Thừa cân (BMI ≥ 23) Béo phì (BMI ≥ 27,5)	1,92 (0,93 – 3,97) 5,32 (1,69 – 16,72)	> 0,05 < 0,01
Tiền THA	0,91 (0,42 – 1,95)	> 0,05
RLLP dạng xơ vữa	1,67 (0,90 – 3,11)	> 0,05
Kháng insulin (HOMA-IR ≥ 1,8)	2,69 (1,37 – 5,28)	< 0,05
Hội chứng chuyển hóa	0,57 (0,14 – 2,25)	> 0,05

3.3. KHẢO SÁT MỐI LIÊN QUAN GIỮA LEPTIN VÀ KHÁNG INSULIN Ở BỆNH NHÂN TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

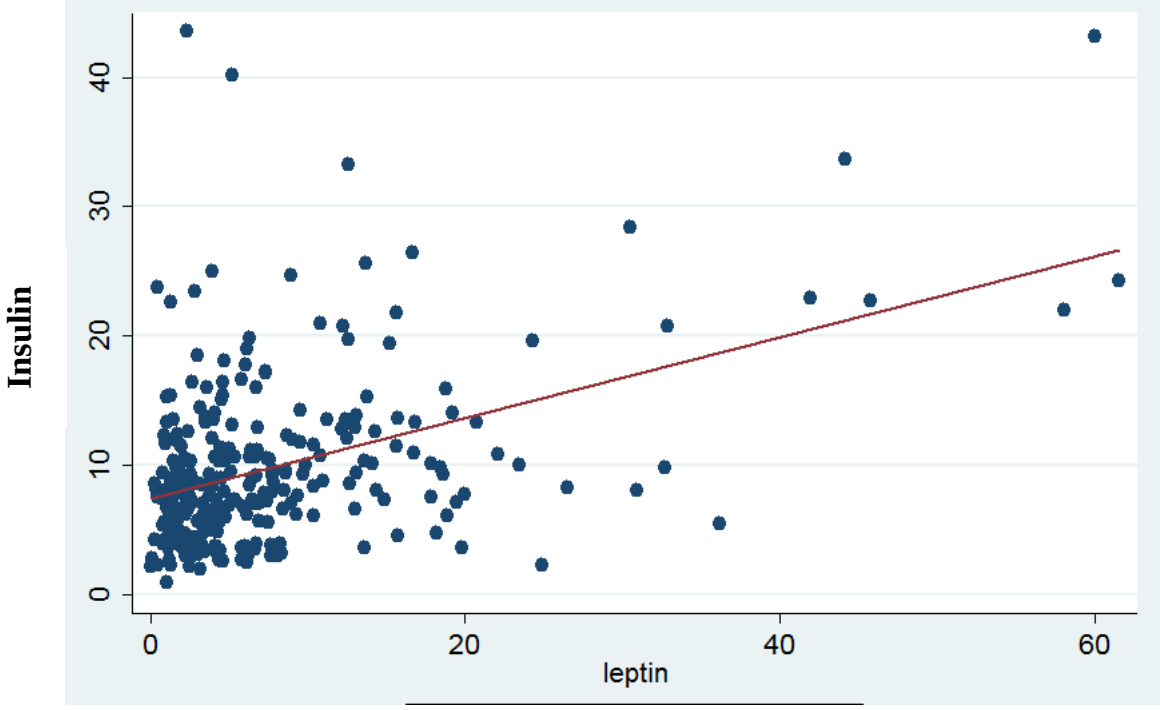
3.3.1. Khảo sát mối liên quan giữa leptin với insulin, HOMA_IR và chỉ số QUICKI

Bảng 3.31. Nồng độ insulin và các chỉ số đề kháng insulin theo tứ phân vị leptin

Nồng độ Leptin	**Tứ phân vị thứ 1**	**Tứ phân vị thứ 2**	**Tứ phân vị thứ 3**	**Tứ phân vị thứ 4**	**p**
Insulin (µU/mL)	7,2 (4,5 – 9,8)	6,7 (4,4 – 10,4)	8,6 (5,9 – 11,2)	11,3 (8,2 – 17,7)	< 0,01
HOMA-IR	1,9 (1,1 – 2,8)	1,8 (1,1 – 2,6)	2,1 (1,5 – 2,9)	2,8 (2,1 – 4,6)	< 0,01
QUICKI	0,27 (0,24 - 0,31)	0,27 (0,24 - 0,31)	0,26 (0,24 - 0,28)	0,24 (0,22 - 0,26)	< 0,01
Kháng insulin (n,%)	36 (52,2%)	33 (47,1%)	44 (64,7%)	56 (82,4%)	< 0,01

Khảo sát nồng độ insulin và các chỉ số kháng insulin theo các tứ phân vị của nồng độ leptin, chúng tôi ghi nhận nồng độ inuslin, chỉ số HOMA-IR và tỉ lệ kháng insulin tăng dần theo các tứ phân vị của leptin và ngược lại chỉ số QUICKI giảm dần theo các tứ phân vị của leptin, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nồng độ insulin và tỉ lệ kháng insulin cao nhất ở nhóm có nồng độ leptin ở tứ phân vị cao nhất.

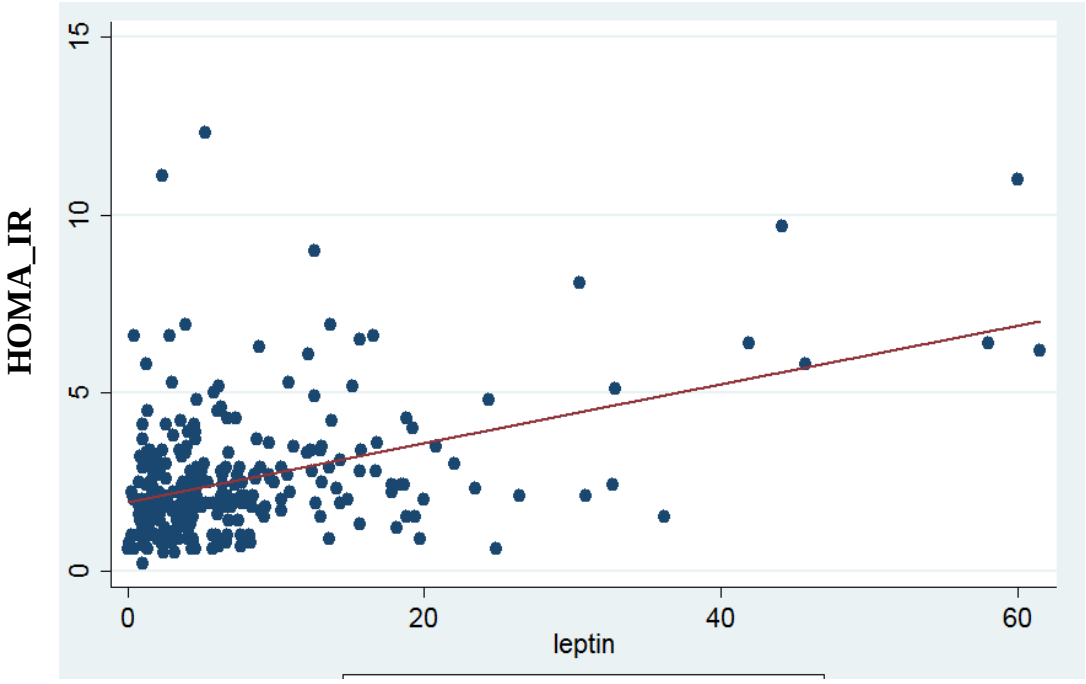
Nồng độ leptin huyết thanh và insulin có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với hệ số tương quan r = 0,32 (p < 0,001).



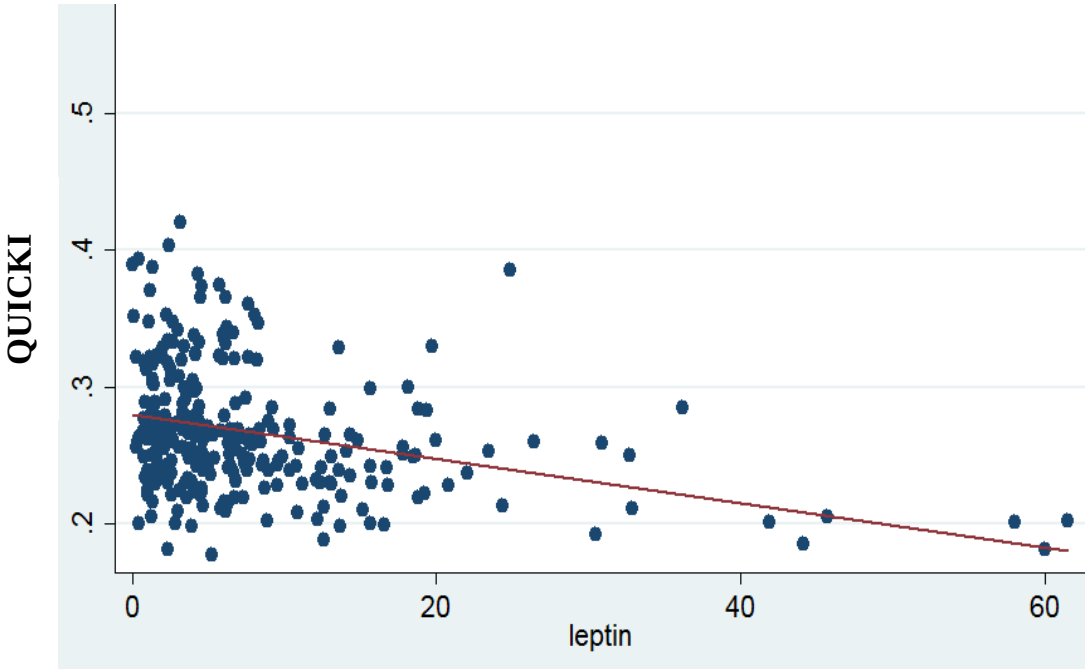
Biểu đồ 3.6. Mối tương quan giữa leptin và insulin ở bệnh nhân tiền ĐTĐ

Phương trình hồi quy: Insulin = 0,313 x (leptin) + 7,4

Tương tự các chỉ số về kháng insulin như HOMA-IR có tương quan thuận và chỉ số QUICKI có tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với nồng độ leptin huyết thanh với hệ số tương quan lần lượt là 0,29 (p < 0,001) và -0,29 (p < 0,001). Các kết quả cho thấy leptin và kháng insulin có mối tương quan chặt chẽ với nhau và leptin có thể giúp tiên đoán đề kháng insulin thông qua phương trình hồi quy.



Biểu đồ 3.7. Mối tương quan giữa leptin và HOMA-IR ở bệnh nhân tiền ĐTĐ

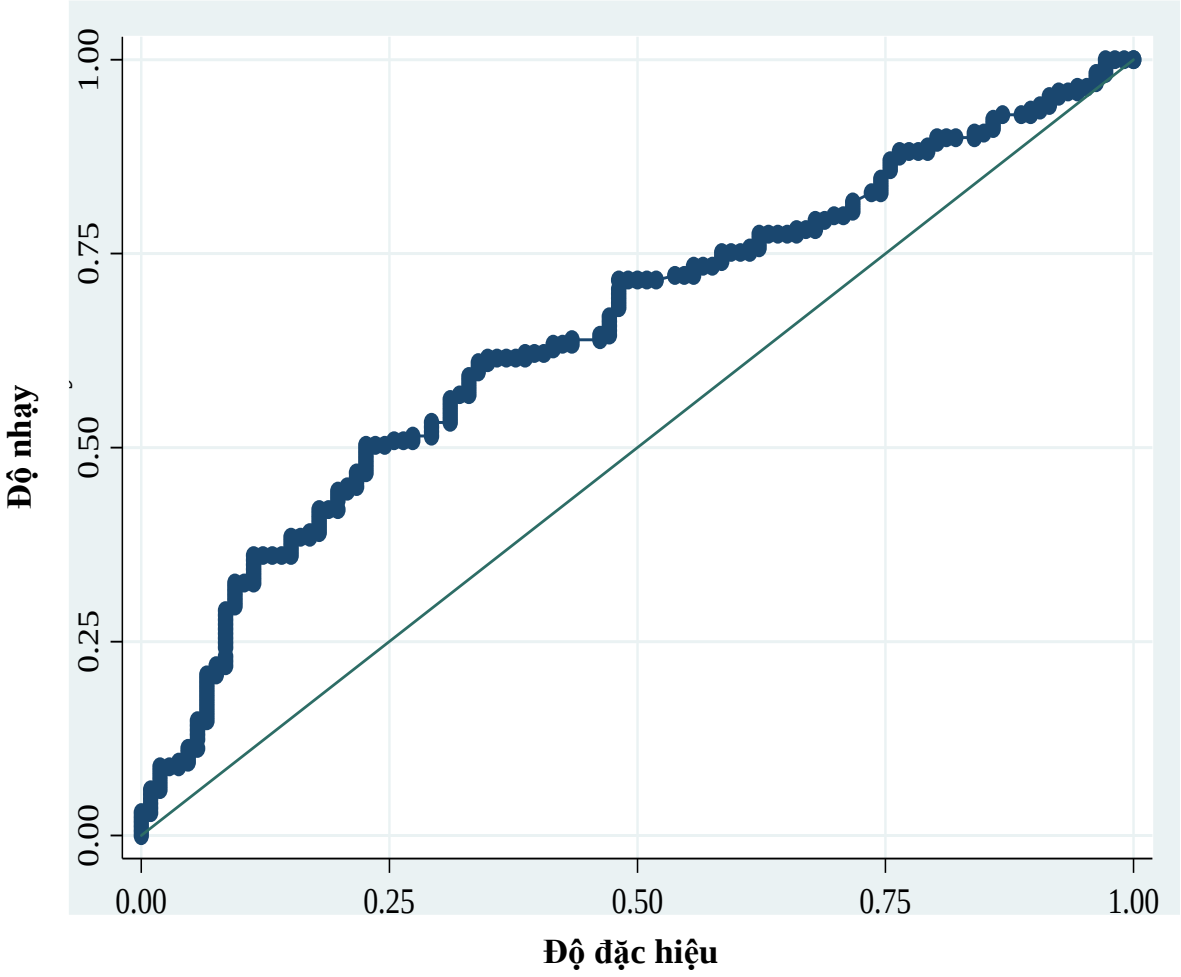


Biểu đồ 3.8. Mối tương quan giữa leptin và chỉ số QUICKI ở bệnh nhân tiền ĐTĐ

• HOMA_IR = 1,9 + 0,083 x (leptin) $p < 0,001$

• QUICKI = 0,28 - 0,002 x (leptin) $p < 0,001$

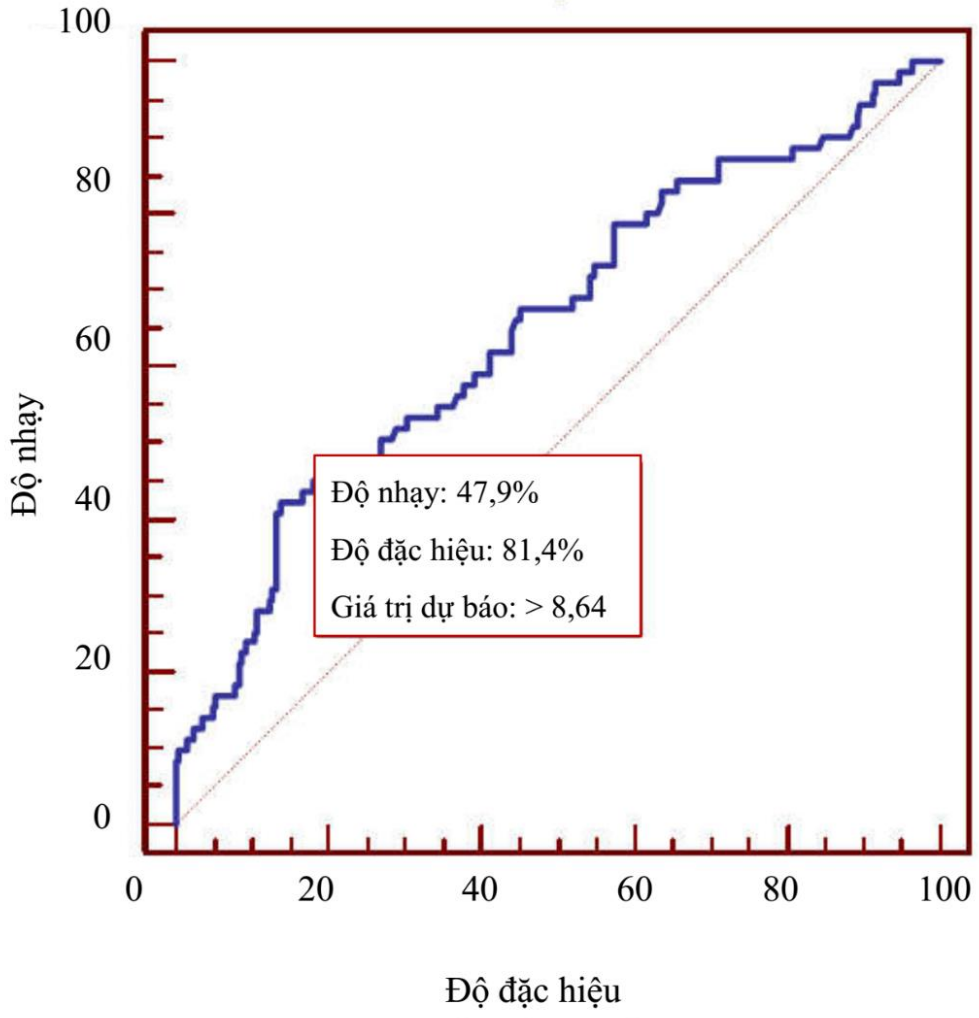
3.3.2. Giá trị dự báo đề kháng insulin và rối loạn chức năng tế bào beta theo nồng độ leptin ở bệnh nhân tiền ĐTĐ



Biểu đồ 3.9. Đường cong ROC giữa leptin và đề kháng insulin ở bệnh nhân tiền ĐTĐ

Khi leptin > 4,45 ng/mL thì có giá trị dự báo tăng khả năng đề kháng insulin với diện tích dưới đường cong AUC (0,65) là 65% với độ nhạy 62% và độ đặc hiệu là 65%. (p < 0,001).

*** Giá trị của leptin dự báo tăng hoạt động của chức năng tế bào beta với insulin ≥ 12 µUI/mL**



Biểu đồ 3.10. Đường cong ROC giữa leptin và tăng insulin

Khi leptin > 8,64 ng/mL thì có giá trị dự báo tăng tiết insulin với diện tích dưới đường cong AUC là 65% vớ độ nhạy 47,9% và độ đặc hiệu là 81,4% (p < 0,001).

3.4. KHẢO SÁT CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ TIM MẠCH KHÁC Ở BỆNH NHÂN TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

3.4.1. Tăng IMT

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nhóm tiền ĐTĐ có tỉ lệ tăng IMT (69,3%) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (54,0%).

Bảng 3.32. Các yếu tố nguy cơ liên quan đến tăng IMT ở bệnh nhân tiền ĐTĐ

Yếu tố	Không tăng IMT n=77	Tăng IMT n=174	Giá trị p
Tuổi (năm)	46,4 ± 8,5	52,3 ± 7,3	< 0,01
Giới (nam) (n,%)	23 (29,9%)	76 (43,7%)	< 0,05
Hút thuốc lá (n,%)	4 (5,2%)	30 (17,2%)	< 0,01
BMI (kg/m^2)	24,0 ± 3,1	24,4 ± 3,2	> 0,05
Tiền THA (n,%)	53 (68,8%)	142 (81,6%)	< 0,05
Béo bụng (n,%)	23 (29,9%)	66 (37,9%)	> 0,05

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận các yếu tố như tuổi cao, giới nam, hút thuốc lá, huyết áp tâm trương cao và tiền THA là những yếu tố làm gia tăng có ý nghĩa thống kê tỉ lệ xơ vữa động mạch (thể hiện qua tăng IMT) ở bệnh nhân tiền ĐTĐ.

Bảng 3.33. Glucose máu, lipid, insulin, hs-CRP, fibrinogen và leptin ở nhóm tăng IMT trên bệnh nhân tiền ĐTĐ

Yếu tố	**Không tăng IMT n=77**	**Tăng IMT n=174**	**Giá trị p**
Glucose máu (mg%)	104,2 ± 6,8	105,2 ± 7,7	> 0,05
HbA1c (%)	5,6 (5,2 – 5,8)	5,7 (5,4 – 6,0)	< 0,01
Chol toàn phần (mg%)	207,4 ± 37,8	217,4 ± 43,1	> 0,05
HDL-c (mg%)	48,2 ± 14,0	47,4 ± 12,8	> 0,05
LDL-c (mg%)	140,2 ± 34,8	147,7 ± 39,9	> 0,05
Triglycerid (mg%)	144 (91 - 203)	155 (106 – 227)	> 0,05
Non HDL-c (mg%)	159,2 ± 37,6	170,2 ± 42,7	< 0,05
RLLP/HCCH	27 (35,1%)	56 (32,2%)	> 0,05
Insulin (µU/mL)	8,1 (5,0 – 13,3)	8,6 (5,8 – 12,0)	> 0,05
Hs-CRP (mg/dl)	2,27 (0,63 – 3,16)	2,92 (2,00 – 4,79)	< 0,01
Fibrinogen (g/L)	2,99 (2,52 – 3,52)	3,06 (2,60 – 3,53)	> 0,05
Leptin (ng/ml)	6,27 (3,12 – 13,09)	4,23 (2,00 – 7,64)	< 0,05
HbA1c, triglyceride, insulin, hs-CRP, fibrinogen, leptin được trình bày: trung vị (25%-75%)			

Nhóm bệnh nhân tiền ĐTĐ bị tăng IMT có nồng độ HbA1c, non HDL-c, hs-CRP cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân tiền ĐTĐ không bị tăng IMT. Ngược lại với một vài nghiên cứu trước đây, nhóm tăng IMT có nồng độ leptin thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không tăng IMT.

3.4.2. Phì đại thất trái

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ phì đại thất trái ở nhóm tiền ĐTĐ và nhóm chứng là 7,0%. Không có sự khác biệt về phì đại thất trái giữa 2 nhóm.

Bảng 3.34. Các yếu tố nguy cơ liên quan đến phì đại thất trái ở bệnh nhân tiền ĐTĐ

Yếu tố	**Không phì đại thất trái n=253**	**Phì đại thất trái n=19**	**Giá trị p**
Tuổi (năm)	50,3 ± 8,0	54,0 ± 7,2	< 0,05
Giới nam (n,%)	106 (41,9%)	3 (15,8%)	< 0,05
Hút thuốc lá (n,%)	40 (15,8%)	1 (5,3%)	> 0,05
BMI (kg/m^2)	24,2 ± 3,2	25,1 ± 2,7	> 0,05
Tiền THA (n,%)	197 (77,8%)	17 (89,5%)	> 0,05
Béo bụng (n,%)	86 (34,0%)	9 (47,4%)	> 0,05
Hội chứng chuyển hoá (n,%)	72 (28,5%)	5 (26,3%)	> 0,05

Bảng 3.35. Glucose máu, lipid, insulin, hs-CRP, fibrinogen và leptin ở nhóm phì đại thất trái trên bệnh nhân tiền ĐTĐ

Yếu tố	**Không phì đại thất trái n=253**	**Phì đại thất trái n=19**	**Giá trị p**
Glucose máu (mg%)	105,1 ± 7,3	105,0 ± 9,6	> 0,05
HbA1c (%)	5,7 (5,4 – 5,9)	5,8 (5,4 – 6,2)	> 0,05
Chol toàn phần (mg%)	214,8 ± 41,2	204,2 ± 30,2	> 0,05
HDL-c (mg%)	48,0 ± 13,8	49,3 ± 10,6	> 0,05
LDL-c (mg%)	146,1 ± 38,0	136,6 ± 31,0	> 0,05
Triglycerid (mg%)	153 (102 – 225)	110 (97 – 154)	> 0,05
Non HDL-c (mg%)	166,8 ± 40,9	154,9 ± 29,0	> 0,05
TG/HDL-c (mg%)	5,25 ± 8,31	3,47 ± 3,41	> 0,05
RLLP/HCCH (n,%)	82 (32,4%)	4 (21,0%)	> 0,05
Insulin (µU/mL)	8,55 (5,57 – 12,1)	5,69 (3,81 – 11,51)	> 0,05
HOMA_IR	2,2 (1,4 – 3,2)	1,5 (1,0 – 2,8)	> 0,05
Hs-CRP (mg/dL)	2,77 (1,67 – 4,39)	3,15 (2,79 – 3,97)	> 0,05
Fibrinogen (g/L)	3,07 (2,59 – 3,60)	3,06 (2,62 – 3,53)	> 0,05
Leptin (ng/mL)	4,58 (2,35 – 8,97)	3,93 (2,66 – 13,57)	> 0,05
HbA1c, triglyceride, insulin, HOMA_IR, hs-CRP, fibrinogen, leptin được trình bày dưới dạng Trung vị (25%-75%)			

Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ ghi nhận tuổi cao và giới nữ là 2 yếu tố có liên quan đến phì đại thất trái trên bệnh nhân tiền ĐTĐ có ý nghĩa thống kê. Các yếu tố khác không khác biệt có ý nghĩa thống kê ở 2 nhóm, phì đại hoặc không phì đại thất trái trên bệnh nhân tiền ĐTĐ.

Chương 4
BÀN LUẬN

4.1. CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ TIM MẠCH Ở BỆNH NHÂN TIỀN ĐTĐ

4.1.1. Tuổi và tiền ĐTĐ

Tiền đái tháo đường (ĐTĐ) là giai đoạn tăng glucose máu trung gian giữa tình trạng glucose máu bình thường và ĐTĐ típ 2. Các yếu tố nguy cơ của tiền ĐTĐ cũng chính là các yếu tố nguy cơ của ĐTĐ. Cũng như trong nhiều nghiên cứu dịch tể học và các khuyến cáo, tuổi càng cao thì nguy cơ bị rối loạn glucose máu càng cao. Theo khuyến cáo của ADA thì nên bắt đầu tầm soát ĐTĐ từ 45 tuổi trở lên. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm nghiên cứu có tuổi trung bình là 50 tuổi, cao hơn nhóm chứng (45 tuổi) có ý nghĩa thống kê. Ảnh hưởng của tuổi lên ĐTĐ đã được chứng minh từ lâu trên thế giới và không phải ngẫu nhiên khi Hiệp Hội ĐTĐ Hoa Kỳ khuyến cáo nên tầm soát ĐTĐ ở các đối tượng trên 45 tuổi. Tác giả Mayer B. Davidson đã ghi nhận ở những bệnh nhân không bị rối loạn dung nạp glucose thì cứ thêm 10 năm tuổi, HbA1c sẽ tăng thêm 0,1%. Một nghiên cứu khác của tác giả Dubowitz và cộng sự ghi nhận mức HbA1c và mức độ giảm dung nạp glucose đều tăng theo tuổi [42], và cứ tăng 10 năm tuổi thì HbA1c sẽ tăng thêm 0,085%. Các nghiên cứu khác cũng ghi nhận mức glucose máu sẽ tăng theo tuổi, ví dụ như nghiên cứu tại HongKong đã ghi nhận cứ thêm 10 năm tuổi thì mức glucose máu đói và glucose máu bất kỳ sẽ tăng thêm 0,15 mmol/L và glucose máu 2 giờ sau ăn sẽ tăng thêm 0,26 mmol/L[76]. Về cơ chế bệnh sinh, tế bào beta tụy sẽ suy giảm chức năng dần theo thời gian trung bình 0,7% mỗi

năm, do đó cùng một cơ chế đề kháng insulin như nhau, người lớn tuổi sẽ biểu lộ ĐTĐ dễ dàng hơn.

4.1.2. Thừa cân béo phì và tiền ĐTĐ

Đề kháng insulin là nền tảng trong cơ chế bệnh sinh của ĐTĐ, do đó đã từ rất lâu, chỉ số BMI, chỉ điểm cho hiện tượng thừa cân béo phì đã được xem như một yếu tố nguy cơ của ĐTĐ. Trong nghiên cứu chúng tôi ghi nhận chỉ số BMI trung bình của nhóm tiền ĐTĐ là 24 kg/m^2 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng là 23 kg/m^2. Kết quả này cũng tương tự kết quả từ các nghiên cứu trước đây. BMI từ lâu đã được xem là yếu tố nguy cơ mạnh của đái tháo đường típ 2, nghiên cứu của tác giả June M Chan và cộng sự theo dõi trên hơn 50.000 người đã ghi nhận BMI ≥ 35 kg/m^2 là gia tăng đáng kể nguy cơ đái tháo đường so với nhóm BMI < 23 kg/m^2 [33]. Tác giả Michael L Ganz đã thực hiện một nghiên cứu bệnh chứng trên hơn 37.000 người và ghi nhận BMI là một yếu tố nguy cơ rất quan trọng của ĐTĐ típ 2, và nguy cơ này tăng dần theo mức BMI từ thừa cân cho đến béo phì độ 1, 2, và độ 3 là nguy cơ ĐTĐ cao nhất [59]. Gần đây nhất, nghiên cứu của tác giả Dong Zhao tại Trung quốc với hơn 1000 đối tượng tham gia cũng ghi nhận BMI làm gia tăng nguy cơ rối loạn glucose máu có ý nghĩa thống kê với OR = 1,447 và p< 0,001 [140]. Các nghiên cứu khác tại châu Á cũng ghi nhận thừa cân với BMI > 25 kg/m^2 là một yếu tố nguy cơ mạnh của ĐTĐ và tiền ĐTĐ với OR tương ứng lần lượt là 4,0 và 1,8 [17]. Hay như nghiên cứu của tác giả Abtahi cũng ghi nhận BMI càng cao thì tỉ lệ ĐTĐ và tiền ĐTĐ sẽ càng cao [49]. Tuy nhiên nếu sử dụng ngưỡng chẩn đoán thừa cân và béo phì theo tiêu chí chung của các nước phương Tây (≥ 25kg/m^2 và ≥ 30 kg/m^2) thì các nghiên cứu cho thấy tỉ

lệ béo phì ở các nước châu Á thấp hơn các nước phương Tây, bên cạnh đó tỉ lệ ĐTĐ lại không khác biệt giữa 2 nhóm. Nghiên cứu tại Singapore cho thấy cùng một chỉ số BMI, lượng mỡ bụng đo bằng phương pháp chụp cắt lớp điện toán (CT Scan) của người châu Á cao hơn hẳn người da trắng. Người châu Á, đặc biệt người Nam Á có khuynh hướng béo phì trung tâm nhiều hơn và đề kháng insulin nhiều hơn các nước phương Tây. Do đó vòng eo (phản ánh tình trạng béo bụng trung tâm) có liên hệ mật thiết với ĐTĐ nhiều hơn chỉ số BMI. Điều này đúng tại Việt Nam khi tác giả Đức Sơn ghi nhận chỉ số eo/hông phản ánh nguy cơ ĐTĐ cao hơn BMI và lượng mỡ bụng có liên quan chặt chẽ với ĐTĐ [43]. Do nhiều yếu tố kể trên, năm 2000 WHO đã xem xét lại tiêu chí chẩn đoán béo phì dành cho người châu Á và đưa ra tiêu chí mới, theo đó chẩn đoán thừa cân khi BMI $\geq$ 23 kg/m^2 và béo phì khi BMI $\geq$ 27,5 kg/m^2 [136]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm tiền ĐTĐ có vòng eo trung bình là 79,4 ± 8,2 cm, cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê (76,0 ± 7,8 cm), và tỉ lệ béo bụng cũng cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Chỉ số eo/hông ở nhóm tiền ĐTĐ cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (0,90 ± 0,04 so với 0,87 ± 0,05 với $p < 0,001$). Điều này một lần nữa khẳng định thừa cân béo phì, và béo bụng trung tâm là một yếu tố nguy cơ quan trọng của rối loạn glucose máu. Những nghiên cứu đầu tiên đánh giá vai trò của vòng eo và chỉ số eo/hông đối với nguy cơ đề kháng insulin và ĐTĐ đã được thực hiện từ những năm 1980, các kết quả đều cho thấy chỉ số eo/hông là một yếu tố nguy cơ độc lập với BMI giúp tiên đoán ĐTĐ típ 2 trong tương lai, rối loạn lipid máu và tăng huyết áp. Và cho đến những nghiên cứu mới nhất gần đây cũng khẳng định lại vai trò của vòng eo, đặc biệt làm gia tăng nguy cơ tiền ĐTĐ. Nghiên cứu của tác giả Li-

Xin Tao tại Trung Quốc theo dõi trên 7951 bệnh nhân trong vòng 7 năm đã ghi nhận nếu vòng eo tăng trên 5% trong suốt quá trình theo dõi sẽ làm gia tăng nguy cơ tiền ĐTĐ ở cả nam lẫn nữ [122].

4.1.3. Huyết áp, rối loạn lipid máu và tiền ĐTĐ

Nhóm bệnh nhân tiền ĐTĐ trong nghiên cứu chúng tôi cũng có tỉ lệ tiền THA cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê (78% so với 60% với p < 0,001). Trong nghiên cứu này chúng tôi không đưa vào những bệnh nhân có THA, nhằm tránh những ảnh hưởng của THA lên các biến chứng và các yếu tố nguy cơ tim mạch khác. Nghiên cứu của tác giả Shyam Sundar Ganguly và cộng sự cũng ghi nhận tỉ lệ tiền THA trên bệnh nhân tiền ĐTĐ cũng khá cao, vào khoảng 54,1% [58]. Giới nam và chỉ số BMI là 2 yếu tố nguy cơ làm gia tăng tỉ lệ tiền THA trên bệnh nhân tiền ĐTĐ. Tuy nhiên tiền ĐTĐ và tiền THA là 2 yếu tố thường xuất hiện song hành cùng nhau và làm nặng thêm nguy cơ tim mạch cho bệnh nhân. Nghiên cứu tại Trung Quốc trên hơn 8000 người ghi nhận tỉ lệ bệnh nhân tiền ĐTĐ kèm THA vào khoảng 11% và kết quả này cũng tương tự trong các nghiên cứu khác [137]. Số liệu nghiên cứu tại Hoa Kỳ trong khoảng từ năm 1999-2006 cũng ghi nhận tỉ lệ bệnh nhân tiền ĐTĐ và kèm THA là 11,2 ± 0,6%[64], giới nam và tuổi cao là 2 yếu tố nguy cơ làm gia tăng tỉ lệ này. Nghiên cứu còn ghi nhận những bệnh nhân có rối loạn về huyết áp và glucose máu sẽ kèm theo nhiều rối loạn chuyển hóa khác: thừa cân béo phì, đề kháng insulin, tăng triglyceride và giảm HDL-c.

4.1.4. Hs-CRP, fibrinogen và tiền ĐTĐ

Nhiều nghiên cứu trước đây đã ghi nhận nồng độ hs-CRP ở nhóm bị ĐTĐ cao hơn nhóm không bị ĐTĐ có ý nghĩa thống kê, thậm chí nồng độ

hs-CRP cao ở những bệnh nhân ĐTĐ có thể liên quan đến các biến chứng mạch máu lớn và cả mạch máu nhỏ ở bệnh nhân ĐTĐ. Những nghiên cứu gần đây cũng ghi nhận nồng độ hs-CRP ở nhóm tiền ĐTĐ cũng cao hơn so với nhóm chứng. Tác giả Sabanayagam và cộng sự cũng ghi nhận nồng độ hs-CRP tăng cao làm gia tăng nguy cơ tiền ĐTĐ sau khi hiệu chỉnh tuổi, giới, cân nặng, BMI và một số các yếu tố khác, và nguy cơ tiền ĐTĐ sẽ tăng gấp đôi khi hs-CRP > 3 mg/L [112]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm tiền ĐTĐ có chỉ số hs-CRP cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng với nồng độ tương ứng là 2,81 (1,75-4,38) mg/L so với 1,79 (0,46-3,55) mg/L và p <0,001. Kết quả này tương tự với hầu hết các nghiên cứu khác. Các nghiên cứu khác tại Trung Quốc và Ấn Độ cũng ghi nhận nồng độ hs-CRP tăng cao ở nhóm IFG và nhóm IGT so với nhóm không bị rối loạn glucose máu, và hs-CRP có thể là một yếu tố nguy cơ gây rối loạn glucose máu hay ĐTĐ trong tương lai. Các nghiên cứu tại Việt Nam cũng ghi nhận nồng độ hs-CRP và CRP có liên quan có ý nghĩa thống kê với bệnh lý mạch vành và ĐTĐ típ 2, CRP càng cao, mức độ tổn thương mạch vành càng nhiều và glucose máu càng cao [9], [4],[6].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ fibrinogen ở 2 nhóm. Các nghiên cứu trước đây thường ghi nhận nồng độ fibrinogen thường cao ở bệnh nhân có rối loạn glucose máu so với nhóm bình thường. Nghiên cứu của Coban và cộng sự ghi nhận nồng độ fibrinogen tăng dần theo mức độ rối loạn glucose máu, tác giả ghi nhận nồng độ fibrinogen thấp nhất ở nhóm có glucose máu bình thường là 216 (179-260) mg%, cao hơn ở nhóm tiền ĐTĐ là 348 (264 – 468) mg% và cao nhất ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ típ 2 là 449 (306 – 605)

mg%, sự khác biệt giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê với p <0,05 [36]. Kết quả tương tự với nghiên cứu cả tác giả Vera Grossmann thực hiện với số lượng mẫu khá lớn (trên 15.000 bệnh nhân) cũng ghi nhận nồng độ fibrinogen cũng tăng dần theo mức độ rối loạn glucose máu với các mức tương ứng ở người bình thường, tiền ĐTĐ và ĐTĐ lần lượt là 315 (273 - 366) mg%; 345 (298 – 410) mg% và 359 (308 - 417) mg% với p<0,001 [63]. Sự khác biệt trong nghiên cứu của chúng tôi so với các nghiên cứu trước đây có thể là do những đặc điểm dân số trong nhóm nghiên cứu.

4.1.5. Xơ vữa động mạch cảnh và tiền ĐTĐ

Cũng giống như những yếu tố nguy cơ tim mạch khác, CIMT cũng thường gia tăng trên những bệnh nhân ĐTĐ, đây là những đối tượng thường kèm theo nhiều rối loạn chuyển hóa như thừa cân, béo phì, rối loạn lipid máu, tăng huyết áp… Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ bệnh nhân có tăng IMT cao hơn ở nhóm tiền ĐTĐ so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với các tỉ lệ tương ứng là 69,6% và 54%. Các dữ liệu gần đây thực hiện trên những bệnh nhân ở giai đoạn sớm của rối loạn glucose máu cũng ghi nhận có sự gia tăng CIMT và xơ vữa động mạch từ rất sớm. Nghiên cứu của tác giả Antonino Di Pino đã ghi nhận CIMT gia tăng trên những bệnh nhân tiền ĐTĐ có HbA1c>5,7%. Và ở những bệnh nhân tiền ĐTĐ được chẩn đoán theo tiêu chí HbA1c, cho dù có kèm IGT hay IFG hay không, CIMT vẫn cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có HbA1c bình thường [41]. Ngoài ra những nghiên cứu khác cũng ghi nhận CIMT ở bệnh nhân ĐTĐ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không bị rối loạn glucose máu, điều này xuất hiện ngay cả ở những bệnh nhân trẻ tuổi mới phát hiện tiền ĐTĐ. Nghiên cứu của tác giả Trần Thị Trúc Linh và cộng sự

ghi nhận có sự gia tăng CIMT ở bệnh nhân ĐTĐ kèm tăng huyết áp và có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa CIMT và tuổi, thời gian mắc bệnh ĐTĐ và hiện tượng phì đại thất trái [8]. Nghiên cứu khác của tác giả Trần Thanh Linh cũng ghi nhận tỉ lệ dày CIMT và xơ vữa động mạch cao hơn hẳn ở nhóm bị ĐTĐ so với nhóm chứng [7]. Ngoài ra các tác giả còn ghi nhận độ dày CIMT có liên quan có ý nghĩa thống kê với mức độ hẹp động mạch vành ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2 [3].

4.1.6. Phì đại thất trái và tiền ĐTĐ

Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt giữa khối cơ thất trái ở bệnh nhân tiền ĐTĐ và nhóm chứng. Tỉ lệ phì đại thất trái cũng tương đương nhau ở cả 2 nhóm (khoảng 7,0%). Điều này có thể là do trong mẫu nghiên cứu chúng tôi chọn những bệnh nhân ở giai đoạn tương đối sớm, vừa phát hiện tiền ĐTĐ và không có tăng huyết áp kèm theo, chính vì vậy tần suất phì đại thất trái chưa nhiều. Tỉ lệ phì đại thất trái trên bệnh nhân tiền ĐTĐ cũng như ĐTĐ phụ thuộc vào nhiều yếu tố. Nhiều nghiên cứu chứng minh ĐTĐ là một yếu tố nguy cơ độc lập gây phì đại thất trái, như nghiên cứu của tác giả Ashraf M. Anwar và cộng sự ghi nhận ĐTĐ là một yếu tố nguy cơ độc lập của phì đại thất trái, điều này không phụ thuộc vào việc bệnh nhân có tăng huyết áp hay không [24]. Nghiên cứu khác của Jithendra B Somaratne và cộng sự cũng ghi nhận tỉ lệ phì đại thất trái trên bệnh nhân ĐTĐ là khá cao, vào khoảng 56%, trong đó BMI, và tăng huyết áp là 2 yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến phì đại thất trái trên bệnh nhân ĐTĐ [120]. Nghiên cứu khác của tác giả Giorgio Sesti và cộng sự lại ghi nhận khối cơ thất trái phụ thuộc vào chỉ số HbA1c, tác giả ghi nhận chỉ số khối cơ thất trái tăng dần theo mức HbA1c, chỉ số khối cơ thất trái thấp

nhất ở nhóm HbA1c < 5,7% là 102 ± 27 g/m^2, tăng dần 116 ± 28 g/m^2 và 127 ± 36 g/m^2 ở các nhóm HbA1c từ 5,7 – 6,4% và HbA1c ≥ 6,5%, sự khác biệt giữa các nhóm là có ý nghĩa thống kê với p=0,005 [60]. Tác giả Kazuo Eguchi và cộng sự cũng ghi nhận ĐTĐ là một yếu tố nguy cơ độc lập gây phì đại thất trái với OR = 1,46 (95%KTC = 1.13–1.88; p=0,004) [45].

Các nghiên cứu về mối tương quan giữa đề kháng insulin và cấu trúc chức năng thất trái thường được thực hiện trên những bệnh nhân tăng huyết áp, nhằm khảo sát cơ chế gây ảnh hưởng đến thất trái ngoài tăng huyết áp vì tăng huyết áp chỉ giải thích được khảng 20-30% trường hợp phì đại thất trái. Nghiên cứu của tác giả Watanabe thực hiện trên những bệnh nhân tăng huyết áp có rối loạn dung nạp glucose so với những bệnh nhân dung nạp glucose bình thường đã ghi nhận hiện tượng đề kháng insulin là một yếu tố độc lập liên quan với khối lượng cơ thất trái cũng như chức năng thất trái [133] và khi can thiệp điều trị làm giảm hiện tượng đề kháng insulin sẽ làm giảm các biến chứng liên quan đến thất trái. Các nghiên cứu khác được thực hiện trên số lượng bệnh nhân nhiều hơn từ nghiên cứu The Strong Heart Study và The Jackson Heart Study cũng cho thấy hiện tượng đề kháng insulin, nồng độ insulin máu có liên quan đến khối lượng cơ, độ dày các thành thất trái cũng như chức năng tâm thu thất trái. Mối liên quan này độc lập, sau khi hiệu chỉnh các yếu tố như tuổi, giới, chỉ số BMI và huyết áp của bệnh nhân. Tuy nhiên nghiên cứu của Alfredo Quinones Galvan năm 2000 thực hiện trên những bệnh nhân không bị đái tháo đường cho thấy hiện tượng đề kháng insulin cũng như nồng độ insulin máu không phải là yếu tố độc lập liên quan đến khối lượng cơ thất trái [57]. Nghiên cứu năm 2006 thực hiện trên 77 phụ nữ Thổ Nhĩ Kỳ khỏe mạnh cũng cho kết

quả tương tự [44]. Điều đó cho thấy sự ảnh hưởng đến khối lượng cơ thất trái bị chi phối bởi nhiều yếu tố phức tạp.

Các nghiên cứu về đề kháng insulin được thực hiện chủ yếu trên những đối tượng béo phì, vì đây chính là những đối tượng mà hiện tượng đề kháng insulin biểu hiện rõ nhất. Nghiên cứu của tác giả Iacobellis trên những bệnh nhân béo phì cho thấy khối lượng cơ thất trái cao hơn có ý nghĩa thống kê ở những bệnh nhân béo phì có đề kháng insulin so với những bệnh nhân béo phì mà không có hiện tượng đề kháng insulin. Và tác giả cũng khẳng định có mối tương quan mạnh, độc lập giữa đề kháng insulin và khối lượng cơ thất trái ($r^2 = 0.34$; $p < 0.03$) [69]. Tại châu Á cũng có một vài nghiên cứu về vấn đề này, nghiên cứu được thực hiện tại Nhật trên những bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát cho thấy chỉ số HOMA-IR là một yếu tố nguy cơ quan trọng của phì đại thất trái với OR=3,83 (95% ĐTC=1,28–11,5, p<0,05) [21].

Có rất ít nghiên cứu khảo sát về mối tương quan này trên bệnh nhân đái tháo đường. Nghiên cứu của Ozasa nhằm lý giải các nguyên nhân làm tăng tần suất phì đại thất trái trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2 mà không phụ thuộc vào huyết áp. Nghiên cứu thực hiện trên 40 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 đã cho thấy HOMA-IR là một trong các yếu tố làm gia tăng phì đại thất trái trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2 độc lập với huyết áp động mạch [103].

4.2. NỒNG ĐỘ LEPTIN Ở BỆNH NHÂN TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

4.2.1. Nồng độ Leptin và ĐTĐ

Các nghiên cứu về nồng độ leptin huyết thanh trên bệnh nhân tiền ĐTĐ không nhiều, chủ yếu là các nghiên cứu trên bệnh nhân ĐTĐ. Trong

nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ leptin huyết thanh ở nhóm nghiên cứu là 4,58 (2,35 – 9,00) ng/mL, cao hơn nhóm chứng (3,67 (1,38 – 6,22) ng/mL) có ý nghĩa thống kê. Năm 2007, tác giả Nasser M Al-Daghri thực hiện nghiên cứu về nồng độ leptin trên những bệnh nhân tiền ĐTĐ và ghi nhận nồng độ leptin ở nhóm nam có rối loạn glucose máu (bao gồm ĐTĐ và tiền ĐTĐ) cao hơn nhóm glucose máu bình thường có ý nghĩa thống kê với các chỉ số tương ứng là 12,4 (3,2 – 72) so với 3,9 (0,8 – 20,0) ng/mL với p<0,001; kết quả tương tự ở nhóm nữ khi nồng độ leptin ở những bệnh nhân tiền ĐTĐ cũng cao hơn nhóm glucose máu bình thường có ý nghĩa thống kê với các chỉ số tương ứng là 14,09 (2,8 – 44,4) ng/mL so với 10,2 (0,25 – 34,8) ng/mL với p = 0,046 [15]. Trong đó vòng hông có liên quan có ý nghĩa thống kê với log(leptin). Nghiên cứu tại Trung Quốc trên những bệnh nhân không thừa cân cũng ghi nhận nồng độ leptin có liên quan trực tiếp với nồng độ insulin máu và leptin huyết thanh càng cao sẽ làm gia tăng nguy cơ tiền ĐTĐ, những bệnh nhân có nồng độ leptin cao và trung bình sẽ có nguy cơ tiền ĐTĐ cao hơn nhóm có leptin thấp với OR là 2,6 (95%KTC: 1,4–5,1) và 4,3 (95%KTC: 2,1–8,7) ở nam; và 1,1 (95%KTC: 0,6–2,1) và 3,1 (95%KTC: 1,5–6,2) ở nữ [130]. Một nghiên cứu khác gần đây nhất của tác giả Bogdan Mircea Mihai và cộng sự ghi nhận nồng độ leptin ở những bệnh nhân tiền ĐTĐ là 19,58 ± 15,60 ng/mL và leptin có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với chỉ số eo/hông, HbA1c và chỉ số HOMA-IR [91].

Nghiên cứu thực hiện trên 579 bệnh nhân người Trung Quốc ghi nhận nồng độ leptin huyết thanh tăng cao làm gia tăng nguy cơ xuất hiện tiền đái tháo đường với OR = 4,3 (KTC 95%: 2,1-8,7) ở nam và OR = 3,1

(KTC 95%: 1,5-6,2) ở nữ [130]. Bên cạnh đó, nồng độ leptin huyết thanh tăng cao cũng liên quan đến tình trạng gan nhiễm mỡ không do rượu trên những bệnh nhân tiền đái tháo đường, đặc biệt là nữ giới [67]. Ngoài ra những khảo sát khác thực hiện trên những đối tượng tiền đái tháo đường cũng ghi nhận vai trò và mối liên quan giữa các aipokine như leptin và adiponectin với tình trạng xơ vữa động mạch như làm gia tăng chỉ số IMT động mạch cảnh.

Tác giả Arleta Malecha – Jedraszek người Ba Lan cũng ghi nhận nồng độ leptin huyết thanh cao hơn hẳn có ý nghĩa thống kê ở nhóm đái tháo đường típ 2 so với nhóm không bị đái tháo đường (trung vị 16,59 (5,58-33,39) ng/mL so với 6,66 (4,52-21,40) ng/mL ở nhóm chứng) [22], điều này không phụ thuộc vào tuổi và giới. Tuy nhiên mối liên quan này không còn sau khi hiệu chỉnh với các yếu tố nhân trắc học như BMI, vòng hông, vòng eo… Tuy nhiên tác giả cũng ghi nhận một điều khá thú vị là nồng độ leptin huyết thanh có liên quan có ý nghĩa thống kê với nồng độ CRP ($r=0,256$, $p<0,05$) và IL-6 ($r=0,345$, $p<0,01$) ở nhóm bệnh nhân đái tháo đường típ 2. Với những kết quả trên, tác giả cũng nêu lên giả thuyết về vai trò của leptin trong cơ chế bệnh sinh của đái tháo đường típ 2, tuy nhiên cần thêm các thử nghiệm khác để chứng minh điều này. Tác giả Pavani Bandaru cũng ghi nhận nồng độ leptin huyết thanh tăng cao làm gia tăng nguy cơ ĐTĐ sau khi hiệu chỉnh tất cả các yếu tố như tuổi, giới, chủng tộc… với OR là 3,79 (95% KTC = 2,05 – 7,00, $p< 0,001$), tuy nhiên mối liên quan này sẽ mất đi sau khi hiệu chỉnh với BMI [26]. Nghiên cứu gần đây nhất của tác giả Maged Mohamed Yassin và cộng sự cũng ghi nhận nồng độ leptin huyết thanh ở nhóm ĐTĐ típ 2 cao hơn có ý nghĩa thống kê

so với nhóm không bị ĐTĐ với các chỉ số tương ứng là 8,1 ± 7,6 so với 5,9 ± 4,0 ng/ml với p = 0,044 [86].

Tác giả Mohammad A Kopeisy [94] khảo sát mối liên quan giữa nồng độ leptin huyết thanh và biến chứng thận trên bệnh nhân đái tháo đường đang điều trị, tác giả ghi nhận nồng độ leptin huyết thanh tăng cao có ý nghĩa thống kê ở nhóm tiểu đạm vi lượng và tiểu đạm đại lượng so với nhóm không có tiểu đạm (18,5 ± 3,4 µg/L và 20,6 ± 4,6 µg/L so với 11,9 ± 3,6 µg/L).

Tuy nhiên không phải hầu hết các nghiên cứu đều ghi nhận được nồng độ leptin huyết thanh gia tăng ở bệnh nhân đái tháo đường. Một vài nghiên cứu tại châu Á ghi nhận nồng độ leptin huyết thanh giảm ở các bệnh nhân đái tháo đường. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Hoàn năm 2018 trên những bệnh nhân ĐTĐ típ 2 có và không có thừa cân béo phì ghi nhận nồng độ leptin huyết thanh ở nhóm ĐTĐ thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với kết quả lần lượt là 1202,75 pg/ml so với 1715,4 pg/ml ở nhóm chứng. Khi phân tích theo các nhóm có thừa cân béo phì hay không thừa cân béo phì tác giả cũng ghi nhận nồng độ leptin huyết thanh ở nhóm ĐTĐ típ 2 thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê [5].

Nghiên cứu tại Ả rập ghi nhận nồng độ leptin huyết thanh ở nhóm đái tháo đường thấp hơn nhóm không bị đái tháo đường, tuy nhiên nồng độ leptin vẫn tương quan có ý nghĩa thống kê với chỉ số BMI [16]. Một vài nghiên cứu khác cũng ghi nhận nồng độ leptin huyết thanh giảm ở bệnh nhân đái tháo đường. Nghiên cứu của tác giả Ahsan Kazmi [14] trên những bệnh nhân đái tháo đường không béo phì thấp hơn so với nhóm không béo phì và không đái tháo đường (21,4 ng/mL so với 23,3 ng/mL) tuy nhiên

nồng độ leptin huyết thanh liên quan mật thiết với chỉ số BMI, đặc biệt trên bệnh nhân bị đái tháo đường. Nghiên cứu khác của Ghorban Mohammadzadeh [95] cũng ghi nhận kết quả tương tự, nồng độ leptin huyết thanh trên những bệnh nhân đái tháo đường không béo phì thấp hơn nhóm chứng (19,32 ± 11,43 ng/mL so với 32,16 ± 11,02 ng/mL), tuy nhiên leptin vẫn có mối liên quan mật thiết có ý nghĩa thống kê với chỉ số BMI. Nghiên cứu mới nhất năm 2015 trên những thanh thiếu niên bị béo phì ghi nhận nồng độ leptin có liên quan mật thiết với tình trạng đái tháo đường, theo đó tác giả ghi nhận nồng độ leptin huyết thanh thấp hơn ở những người bị đái tháo đường típ 2 so với nhóm chứng (18 ± 12 so với 37 ± 23 ng/mL, p<0,001) trong khi adiponectin lại không khác biệt giữa 2 nhóm [108]. Hay như trong nghiên cứu của tác giả Lohokare tại Ấn Độ cũng ghi nhận nồng độ leptin huyết thanh ở những bệnh nhân ĐTĐ là 29,3 ± 19,3 ng/ml, thấp hơn nhóm không bị ĐTĐ (34,8 ± 21,4 ng/ml) có ý nghĩa thống kê mặc dù chỉ số BMI ở nhóm ĐTĐ cao hơn nhóm không bị ĐTĐ [84]. Nghiên cứu mới nhất của tác giả Thana I Mustafa và cộng sự ghi nhận không có sự khác biệt giữa nồng độ leptin ở nhóm ĐTĐ típ 2 và nhóm không bị ĐTĐ dù cho nồng độ leptin nhóm ĐTĐ típ 2 có khuynh hướng thấp hơn [124].

Tóm lại, hầu hết các nghiên cứu đều ghi nhận có mối liên quan giữa leptin và đái tháo đường, thậm chí nồng độ leptin huyết thanh tăng cao có thể có giá trị tiên đoán đái tháo đường trong tương lai. Tuy nhiên một vài nghiên cứu tại châu Á lại ghi nhận sau khi bị đái tháo đường thì nồng độ leptin huyết thanh có khuynh hướng giảm thấp, đặc biệt ở những đối tượng bệnh nhân đái tháo đường mà không béo phì, một đặc trưng của dân số đái

tháo đường ở châu Á, và trong các nghiên cứu đó đều ghi nhận nồng độ leptin huyết thanh có liên có ý nghĩa thống kê giữa leptin và chỉ số BMI, nồng độ insulin máu. Các nghiên cứu này không hẳn mâu thuẫn với nhau, vì những đối tượng bệnh nhân nghiên cứu khác nhau, ở các giai đoạn khác nhau của đái tháo đường, thời gian chẩn đoán, giai đoạn tiền đái tháo đường…. cũng như khác nhau về chỉ số BMI, và hiện tượng đề kháng insulin. Điều này làm cho các nhà nghiên cứu liên tưởng đến diễn tiến của hiện tượng đề kháng insulin và nồng độ insulin máu trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2, liệu hiện tượng đề kháng leptin và diễn tiến nồng độ leptin huyết thanh trên bệnh nhân đái tháo đường có tương tự như vậy hay không và cần nhiều các nghiên cứu lớn hơn nữa để chứng minh điều này.

4.2.2. Leptin và các yếu tố liên quan ở bệnh nhân tiền ĐTĐ

Leptin và giới tính

Nồng độ leptin huyết thanh thường tăng cao khi khối lượng mỡ của cơ thể gia tăng, đây là một yếu tố nguy cơ của đái tháo đường đã được xác định rõ, từ đó đặt ra câu hỏi liệu leptin có vai trò trong cơ chế bệnh sinh của đái tháo đường típ 2 hay không. Năm 1999, tác giả J. Mcneely đã nghiên cứu trên 370 đối tượng Mỹ gốc Nhật chưa bị đái tháo đường và ghi nhận nồng độ leptin huyết thanh ngay thời điểm nghiên cứu là một yếu tố tiên đoán đái tháo đường sau 5 năm theo dõi ở nam giới, và điều này độc lập với khối lượng mỡ của cơ thể, nồng độ insulin máu và tình trạng đề kháng insulin [87]. Tuy nhiên điều này không có ý nghĩa thống kê ở bệnh nhân nữ. Lần lượt các nghiên cứu tiếp theo của các tác giả khác cũng khẳng định leptin là một yếu tố độc lập tiên đoán đái tháo đường trong tương lai, nhưng chỉ có ý nghĩa thống kê ở nhóm nam mà không có ý

nghĩa ở nhóm nữ. Các tác giả cho rằng có sự khác biệt giữa nam và nữ là do ở phụ nữ, sự nhạy cảm của leptin ở não bộ cao hơn so với nam giới và nồng độ estrogen cao làm tăng thêm sự nhạy cảm leptin bằng cách tăng số lượng thụ thể leptin. Thứ hai, sự phân bố mỡ ở nam và nữ khác nhau (ở nữ thì mỡ tập trung dưới da nhiều hơn trong khi nam thì mỡ tạng nhiều hơn) làm cho nồng độ leptin ở phụ nữ thường cao hơn nam giới. Một nghiên cứu rất thú vị tại Iraq, các tác giả đã đưa ra nhận định rằng chỉ số glucose/leptin có thể là một yếu tố cộng thêm giúp tiên lượng tình trạng đề kháng insulin và đái tháo đường bên cạnh những yếu tố truyền thống như insulin máu, HOMA-IR… [24].

Ngoài ra, trong nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận các yếu tố có liên quan đến tình trạng tăng leptin huyết thanh bao gồm hút thuốc lá, vòng eo, vòng hông, chỉ số BMI và tình trạng béo bụng. Điều này gần như hoàn toàn được ghi nhận ở tất cả các nghiên cứu và phù hợp với cơ chế và sinh lý bài tiết của leptin, vì leptin là hormon được bài tiết từ mô mỡ, các chỉ số trên đều phản ánh tình trạng dư thừa khối lượng mỡ tạng.

Leptin và hút thuốc lá

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nhóm tăng leptin huyết thanh có tỉ lệ hút thuốc lá thấp hơn so với nhóm không tăng leptin, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$. Mối liên quan giữa hút thuốc lá và nồng độ leptin còn chưa được biết rõ, theo một vài nghiên cứu trước đây ảnh hưởng của tình trạng hút thuốc lá đối với leptin rất thay đổi, như trong nghiên cứu của tác giả Kenneth A. Perkins ghi nhận không có sự khác biệt giữa nồng độ leptin ở nhóm có và không có hút thuốc lá, tuy nhiên ở nhóm nữ sau khi ngưng hút thuốc lá thì nồng độ leptin sẽ tăng lên cùng với hiện

tượng tăng cân [106]. Điều này tương tự như trong kết quả của tác giả Maria Kryfti cũng ghi nhận nồng độ leptin huyết thanh sẽ tăng sau 2-3 tháng ngưng hút thuốc lá, tuy nhiên nồng độ leptin có thể giảm trở lại sau 6 tháng ngưng hút thuốc lá [77]. Tuy nhiên nghiên cứu của tác giả Barbara J. Nicklas lại có kết quả hoàn toàn khác và dưa ra một giả thuyết khác. Theo tác giả, nồng độ leptin sau 6 tháng ngưng hút thuốc lá không khác biệt so với trước khi hút dù cho cân nặng bệnh nhân tăng thêm 7%, thậm chí nồng độ leptin trung bình còn giảm khoảng 25%, và từ đó tác giả cho rằng hút thuốc lá có thể ảnh hưởng trực tiếp đến nồng độ leptin huyết thanh và nhờ vậy những bệnh nhân hút thuốc lá có khuynh hướng gầy hơn so với người không hút thuốc lá [101]. Tuy nhiên cơ chế liên quan hút thuốc lá và leptin vẫn còn chưa rõ ràng và cần thêm các bằng chứng khác để lý giải cho điều này.

Leptin và lipid

Các yếu tố khác có liên quan đến tình trạng tăng leptin huyết thanh trên bệnh nhân tiền ĐTĐ bao gồm HbA1c, Cholesterol toàn phần, LDL-c, non HDL-c và chỉ số LDL-c/HDL-c. HbA1c ở nhóm tăng leptin cao hơn nhóm không tăng leptin có ý nghĩa thống kê. Điều này cũng tương tự với các nghiên cứu đã mô tả ở trên về mối liên quan giữa leptin và ĐTĐ. Mối tương quan giữa leptin và các chỉ số lipid máu cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Mahmoud H. Taleb, tác giả thực hiện nghiên cứu trên những đối tượng thanh thiếu niên và ghi nhận nồng độ leptin có mối tương quan có ý nghĩa thống kê với cholesterol toàn phần, HDL-c và LDL-c với hệ số tương quan lần lượt là 0,24; 0,27 và 0,16 trong khi đó thì leptin không tương quan với nồng độ triglyceride [87]. Trong khi nghiên cứu của tác giả Fethi Ben Slama thực hiện trên những phụ nữ béo phì thì ghi nhận

leptin có mối tương quan thuận với LDL-c và tương quan nghịch với HDL-c [52]. Mặc dù cơ chế ảnh hưởng của leptin đối với chuyển hóa lipid còn chưa rõ ràng, tuy nhiên các nghiên cứu đều ghi nhận nồng độ leptin tăng luôn đi kèm với tình trạng rối loạn lipid máu và gây những ảnh hưởng xấu trên tim mạch. Và trong nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận tình trạng rối loạn lipid máu kiểu HCCH (tăng triglyceride và giảm HDL-c) cũng có liên quan có ý nghĩa thống kê với tình trạng tăng leptin huyết thanh.

Leptin và hội chứng chuyển hóa

Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận tỉ lệ mắc hội chứng chuyển hóa ở nhóm tăng leptin cao hơn nhóm không tăng leptin có ý nghĩa thống kê. Kết quả này cũng đồng nhất với các nghiên cứu khác trong và ngoài nước, như nghiên cứu của tác giả Ngô Minh Đạo và cộng sự cũng ghi nhận leptin có liên quan với hội chứng chuyển hóa và khi nồng độ leptin huyết thanh > 6,25 ng/mL sẽ làm gia tăng nguy cơ mắc hội chứng chuyển hóa [2]. Nghiên cứu của tác giả S.W.Lee ở những phụ nữ sau mãn kinh ghi nhận nồng độ leptin ở nhóm có hội chứng chuyển hóa cao hơn nhóm không có hội chứng chuyển hóa có ý nghĩa thống kê với các chỉ số tương ứng là 19,9 ± 9,5 so với 12,1 ± 5.9 ng/ml với p = 0,013 sau khi hiệu chỉnh với BMI [80]. Ngược lại nghiên cứu trên những trẻ em chưa dậy thì của tác giả Isabel Madeira cũng ghi nhận khi leptin > 13,4 ng/mL sẽ làm gia tăng nguy cơ mắc hội chứng chuyển hóa, và cứ 1 ng/mL leptin tăng thêm sẽ làm tăng nguy cơ mắc hội chứng chuyển hóa thêm 3% [85]. Nghiên cứu của tác giả Wen-Cheng Li cũng cho thấy những có nồng độ leptin ở tứ phân vị cao nhất có nguy cơ mắc hội chứng chuyển hóa cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có nồng độ leptin ở tứ phân vị thấp nhất với OR = 6,14 ở nam và 2,94 ở nữ [82].

4.3. LEPTIN VÀ KHÁNG INSULIN Ở BỆNH NHÂN TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ insulin và hiện tượng đề kháng insulin có liên quan có ý nghĩa thống kê với nồng độ leptin và hiện tượng tăng leptin huyết thanh. Nhóm có nồng độ leptin huyết thanh cao có chỉ số HOMA-IR cao hơn và chỉ số QUICKI thấp hơn so với nhóm có nồng độ leptin bình thường có ý nghĩa thống kê và tỉ lệ bệnh nhân bị đề kháng insulin theo các tiêu chí của HOMA-IR và QUICKI cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm tăng leptin huyết thanh. Kết quả này gần như tương đồng tuyệt đối với tất cả các nghiên cứu trong y văn trước đây.

Nghiên cứu của tác giả Mohiti từ năm 2005 đã ghi nhận có mối liên hệ trực tiếp giữa nồng độ insulin và nồng độ leptin trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2 với hệ số tương quan r = 0,598, và điều này có ý nghĩa thống kê với p<0,05 [96]. Một nghiên cứu khác năm 2005 trên những đối tượng di dân người Nhật cho thấy leptin có mối liên hệ với BMI, khối lượng mỡ, vòng eo, và đặc biệt nồng độ leptin huyết thanh vẫn tương quan có ý nghĩa thống kê với chỉ số HOMA-IR, nồng độ insulin máu sau khi hiệu chỉnh với khối lượng mỡ của cơ thể [18]. Tương tự kết quả trên, nghiên cứu của tác giả Alireza Esteghamati thực hiện trên 387 bệnh nhân với độ tuổi từ 18-65 tuổi đã ghi nhận nồng độ leptin huyết thanh cao hơn hẳn ở nhóm có hội chứng chuyển hóa so với nhóm không có hội chứng chuyển hóa và nồng độ leptin huyết thanh có liên quan trực tiếp có ý nghĩa thống kê với chỉ số HOMA-IR [48]. Các kết quả tương tự cũng được tìm thấy trong nghiên cứu của Taniguchi [121] tại Nhật, nghiên cứu này đã ghi nhận nồng độ leptin huyết thanh cao liên quan đến tình trạng đề kháng inuslin trên những bệnh

nhân đái tháo đường típ 2 sau nhiều năm chẩn đoán. Những nghiên cứu trên bệnh nhân đái tháo đường đang điều trị bằng chế độ ăn hoặc sulfonylurea cũng ghi nhận nồng độ leptin huyết thanh có tương quan có ý nghĩa thống kê với nồng độ insulin máu [98]. Ngoài ra một nghiên cứu của tác giả Wauter thự hiện trên 100 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 không điều trị với insulin cũng ghi nhận nồng độ leptin huyết thanh liên quan có ý nghĩa thống kê với tất cả các chỉ số liên quan đến tình trạng đề kháng insulin và sự bài tiết insulin [134].

Các nghiên cứu trước đây đều ghi nhận nồng độ leptin có liên quan trực tiếp đến sự nhạy cảm insulin và điều này hoàn toàn độc lập với khối lượng mỡ của cơ thể. Nồng độ leptin cao thường liên quan đến tình trạng đề kháng insulin không phụ thuộc vào chỉ số BMI. Nghiên cứu của tác giả Segal [115] ghi nhận ở những người gầy có đề kháng insulin thì nồng độ leptin huyết thanh sẽ cao hơn nhóm gầy nhưng nhạy cảm insulin có ý nghĩa thống kê (4,35 so với 1,90 ng/mL; $p<0,05$). Năm 2005, nghiên cứu của tác giả Radka Lichnovská trên những người nam, phụ nữ mãn kinh đã cho thấy nồng độ leptin huyết thanh là một yếu tố quyết định quan trọng đến tình trạng đề kháng insulin [83]. Nồng độ leptin huyết thanh có mối liên quan chặt chẽ với nồng độ insulin máu và chỉ số HOMA-IR. Nồng độ leptin càng cao, insulin máu và chỉ số HOMA-IR càng cao. Hiện tại ở Việt Nam chưa có nghiên cứu về leptin ở bệnh nhân rối loạn glucose máu, tuy nhiên một vài nghiên cứu ghi nhận nồng độ leptin tăng cao ở nhóm béo phì so với nhóm thừa cân và nhóm chứng [10]. Nồng độ leptin huyết thanh lần lượt 6,75 ± 5,17 ng/ml; 8,95 ± 4,98 ng/ml và 11,59 ± 5,76 ng/ml ở các nhóm chứng, thừa cân và béo phì. Tác giả Thiyagarajan cũng ghi nhận nồng độ

leptin có mối tương quan có ý nghĩa thống kê với nồng độ insulin máu và chỉ số HOMA-IR ở bệnh nhân ĐTĐ với r = 0,35; p < 0,01 và r = 0,31; p < 0,05 tương ứng. Tác giả cũng kết luận leptin có thể đóng vai trò quan trọng đối với hiện tượng đề kháng inuslin [125]. Kết quả này cũng tương tự trong nghiên cứu chúng tôi, nồng độ leptin huyết thanh và insulin, chỉ số HOMA-IR có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với hệ số tương quan lần lượt là r = 0,32 (p<0,001) và r = 0,29 (p<0,001).

Nhìn chung trong hầu hết các nghiên cứu, nồng độ leptin có tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với nồng độ insulin và chỉ số HOMA-IR. Ở bệnh nhân tiền ĐTĐ, hầu hết các nghiên cứu đều ghi nhận nồng độ leptin tăng song hành cùng với nồng độ insulin và hiện tượng đề kháng insulin. Trên bệnh nhân ĐTĐ, các nghiên cứu cho kết quả không đồng nhất, hầu hết các nghiên cứu đều ghi nhận nồng độ leptin tăng cao, nhưng cũng có nhiều nghiên cứu lại thấy rằng nồng độ leptin có thể giảm ở bệnh nhân ĐTĐ, điều này phụ thuộc vào nhiều yếu tố: tuổi, giới chỉ số BMI, vòng eo, vòng hông, và thời gian bị ĐTĐ.

Gần như trong tất cả các nghiên cứu đều cho thấy leptin và insulin có mối liên hệ trực tiếp với nhau, không phụ thuộc vào chỉ số BMI, vòng eo hay các chỉ số khác. Một câu hỏi thường được đặt ra là liệu leptin ảnh hưởng trực tiếp đến hiện tượng đề kháng insulin hay ngược lại insulin ảnh hưởng đến đến quá trình tổng hợp leptin, hay cả hai đều là hậu quả trực tiếp của thừa cân béo phì. Hiện tại vẫn chưa đủ nhiều các nghiên cứu để chứng minh mối liên hệ nhân quả đó. Tuy nhiên, đề kháng insulin là hậu quả gây ra bởi tình trạng thừa cân béo phì thông qua một quá trình phức tạp với nhiều cơ chế khác nhau, trong đó vai trò của các hormon từ mô mỡ

đóng một vai trò quan trọng, mà trong đó leptin là một hormon được bài tiết trực tiếp từ mô mỡ. Do đó một số tác giả cho rằng leptin sẽ có một vai trò quan trọng ảnh hưởng trực tiếp đến quá trình đề kháng insulin. Như nghiên cứu của tác giả Tsu-Nai Wang theo dõi trên những bệnh nhân béo phì can thiệp giảm cân ghi nhận, những bệnh nhân sau khi giảm trung bình 5.6±3.8 kg sau 3 tháng, thì nồng độ leptin và chỉ số HOMA-IR cũng giảm theo sau 3 tháng với các mức tương ứng là 23,3% và 16,7% [131]. Sau khi phân tích đa biến và hiệu chỉnh các yếu tố, tác giả ghi nhận chỉ có leptin là liên quan có ý nghĩa thống kê với mức độ cải thiện đề kháng insulin, điều đó cho thấy leptin có thể đóng vai trò quan trọng trong điều hòa, cải thiện đề kháng insulin sau khi những bệnh nhân béo phì giảm cân.

Năm 1996, tác giả Kieffer và cộng sự đã phát hiện ra các thụ thể của leptin trên bề mặt tế bào β của tiểu đảo tụy, từ đó đặt ra câu hỏi liệu leptin có tác động trên những thụ thể đó và ảnh hưởng trực tiếp đến sự bài tiết insulin. Cơ chế tác dụng của leptin trên tế bào beta tụy theo Morioka và cộng sự, khi bệnh nhân có biểu hiện dư thừa dinh dưỡng năng lượng, làm gia tăng bài tiết leptin, điều này làm giảm sự bài tiết insulin từ tế bào beta tụy. Leptin tác động trực tiếp lên kênh K-ATP, tăng khử cực và giảm sự nhạy cảm của kênh K với những kích thích từ xuất hiện của glucose. Nhiều kết quả từ phòng thí nghiệm đều ghi nhận leptin có tác động trực tiếp trên tế bào beta tụy và gây ức chế bài tiết insulin làm giảm nồng độ insulin trong tuần hoàn. Những nghiên cứu thực hiện trên chuột ob/ob giai đoạn đầu cho thấy có hiện tượng tăng tiết insulin máu (do thiếu hụt leptin) và gây hạ glucose máu thoáng qua trước khi béo phì, đề kháng insulin và đái tháo đường xuất hiện. Tác dụng kiểm soát glucose máu của leptin độc lập

với cân nặng. Nhiều nghiên cứu cho thấy trên những bệnh nhân bị loạn dưỡng mô mỡ, teo mô mỡ, thiếu hụt leptin trong máu, sẽ gây nên hiện tượng tăng insulin máu, đề kháng insulin và đái tháo đường. Và những rối loạn trên sẽ được phục hồi khi truyền leptin tái tổ hợp cho bệnh nhân. Những nghiên cứu trong phòng thí nghiệm cho thấy leptin có thể giúp ổn định glucose máu trên những mô hình thực nghiệm đái tháo đường típ 1 mà không ảnh hưởng đến nồng độ insulin máu. Trên những chuột ob/ob (khiếm khuyết tổng hợp leptin), khi truyền leptin tái tổ hợp sẽ làm giảm nồng độ insulin máu và tăng glucose máu thoáng qua, tuy nhiên đối với chuột db/db (khiếm khuyết thụ thể leptin) thì không xuất hiện tác dụng này. Ngoài ra leptin còn ức chế quá trình tổng hợp insulin từ tế bào beta, những nghiên cứu trong thực nghiệm cho thấy khi tiêm leptin sẽ làm giảm tổng hợp những tín hiệu mARN của preproinsulin. Kết quả các nghiên cứu không đồng nhất với nhau phụ thuộc vào loại leptin nghiên cứu (tái tổ hợp thường ít hoạt tính sinh học hơn dạng tự nhiên), nồng độ leptin thấp hay cao, thời gian ủ leptin với tiểu đảo tụy và nồng độ glucose. Nhìn chung các nghiên cứu ở nồng độ leptin cao và thời gian ủ leptin lâu (khoảng 2 giờ) đều cho thấy tác dụng ức chế bài tiết insulin trong khi nồng độ leptin ở mức sinh lý gần như không ảnh hưởng đến sự bài tiết insulin. Ngoài ra, từ những năm 1997, bằng những nghiên cứu trong phòng thí nghiệm, tác giả Gunter Muller cũng đưa ra giả thuyết rằng, leptin không chỉ tác động trên tế bào beta mà có thể ảnh hưởng đến tác động của insulin ở mô đích, theo tác giả ở cùng nồng độ sinh lý của cả leptin và insulin thì leptin có thể có vai trò trong cơ chế bệnh sinh của đề kháng insulin ở những bệnh nhân béo phì hoặc ĐTĐ không phụ thuộc insulin [97]. Đó là những nghiên cứu trong

phòng thí nghiệm, còn trên thực tế lâm sàng, liệu hiện tượng đề kháng leptin trên những bệnh nhân thừa cân béo phì, có ảnh hưởng đến tác động của leptin trong việc ức chế bài tiết insulin và làm tăng insulin máu hay không thì cần nhiều nghiên cứu hơn để trả lời câu hỏi này. Một trong những cơ chế ảnh hưởng đến đề kháng leptin trên những đối tượng thừa cân béo phì có thể do khiếm khuyết trong quá trình hoạt hóa Phosphatidylinositol 3-Kinase tại gan. Một phân tích tổng hợp mới nhất của tác giả Anna M. D'souza đã đưa ra hàng loạt cơ chế phức tạp liên quan đến vai trò điều hòa cân bằng glucose máu của leptin. Theo tác giả, leptin tác động trên việc kiểm soát glucose máu thông qua những tác động ở ngoại biên và trên hệ thần kinh trung ương. Các thụ thể của leptin gần như hiện diện ở hầu hết các cơ quan, leptin có thể tác động trên hệ thần kinh trung ương, hệ thần kinh giao cảm và phó giao cảm, tế bào beta, tế bào alpha, hoạt động của insulin cũng như ức chế bài tiết glucagon hay có thể có ảnh hưởng lên tế bào delta. Ngoài ra leptin còn có những tác động trên mô mỡ nâu, mỡ trắng, tế bào gan và tế bào mô cơ. Tất cả những ảnh hưởng trên giúp leptin giữ một vai trò quan trọng trong kiểm soát glucose máu [38]. Tuy nhiên vẫn cần nhiều nghiên cứu hơn nữa để hiểu rõ hơn cơ chế và ứng dụng leptin vào trong thực hành lâm sàng và điều trị.

4.4. CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ TIM MẠCH KHÁC VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI LEPTIN

4.4.1. Leptin và CRP

Leptin và một trong những yếu tố nguy cơ tim mạch, cùng với những yếu tố nguy cơ khác như các yếu tố của phản ứng viêm, các cytokine tiền viêm làm nặng thêm nguy cơ tim mạch trên bệnh nhân. Trong các thành tố

của phản ứng viêm, CRP là một trong những yếu tố liên quan chặt chẽ với leptin, đây được xem là một trong những yếu tố gây nên hiện tượng đề kháng leptin trên bệnh nhân béo phì, bên cạnh đó, nhiều nghiên cứu đã chứng minh nồng độ leptin huyết thanh có mối tương quan thuận với nồng độ CRP. Nghiên cứu năm 2004 của tác giả Shamszzaman AS và cộng sự đã ghi nhận mối liên quan mạnh và có ý nghĩa thống kê giữa leptin và CRP với r=0,61 (p<0,01) ở nữ và r=0,55 (p<0,001) ở nam [116]. Mối liên quan này vẫn có ý nghĩa thống kê sau khi hiệu chỉnh tuổi, BMI, vòng eo, vòng hông, tình trạng hút thuốc lá và uống rượu của các đối tượng tham gia nghiên cứu. Một nghiên cứu khác thực hiện trên 946 bệnh nhân lớn tuổi cũng ghi nhận leptin có mối liên hệ trực tiếp với CRP có ý nghĩa thống kê không phụ thuộc vào các cytokine khác như interleukin-6, interleukin-8, interleukin-1beta, TNF-α cũng như các yếu tố gây nhiễu khác [30]. Nồng độ leptin và hs-CRP tăng cao làm gia tăng nguy cơ hội chứng chuyển hóa và tỉ lệ hội chứng chuyển hóa cao nhất ở nhóm vừa có leptin và vừa có nồng độ hs-CRP cao (86% ở nam và 71% ở nữ) [129]. Tác giả Singh và cộng sự đã giải thích một trong những nguyên nhân làm cho nồng độ CRP có mối liên quan chặt chẽ với leptin huyết thanh là do leptin gây gia tăng biểu hiện CRP ở tế bào nội mô mạch máu, đặc biệt là tế bào nội mô động mạch vành thông qua sự gia tăng ROS và quá trình phosphoryl hóa ERK1/2 [118]. Interleukin-6 có thể là một trong những yếu tố trung gian giải thích cho sự liên quan giữa leptin và CRP. Leptin gây tăng sản xuất interleukin-6 từ đó làm gia tăng sản xuất CRP tại gan. Tuy nhiên điều này cũng không chắc chắn vì các nghiên cứu vẫn ghi nhận mối liên quan giữa leptin và CRP sau khi hiệu chỉnh với interleukin-6 [132]. Nghiên cứu

Dallas Heart Study của tác giả Shuaib M Abdullah và cộng sự ghi nhận mối liên quan giữa leptin và CRP có khuynh hướng mạnh hơn ở nữ so với nam. Hệ số tương quan giữa leptin và CRP là 0,48 ở nữ (p<0,001) và 0,27 ở nam (p<0,001), tuy nhiên sau khi hiệu chỉnh một vài yếu tố thì mối liên quan giữa leptin và CRP ở nam không còn ý nghĩa thống kê [11]. Ngoài ra, những nghiên cứu gần đây của Romeo Corral và Stephen M Amrock đều ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa leptin và CRP [20] [111].

4.4.2. Leptin và IMT

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nhóm bệnh nhân tiền ĐTĐ có tỉ lệ tăng IMT cao hơn so với nhóm chứng và các yếu tố liên quan đến tăng IMT bao gồm: tuổi, giới, tình trạng hút thuốc lá, huyết áp, HbA1c, hs-CRP và leptin. Trong đó chúng tôi ghi nhận tuổi càng cao, hút thuốc lá nhiều và huyết áp càng cao (tiền tăng huyết áp) thì nguy cơ tăng IMT càng cao. Tương tự với chỉ số HbA1c và hs-CRP càng cao thì nguy cơ tăng IMT càng nhiều. Khi phân tích đa biến chúng tôi ghi nhận các yếu tố liên quan đến tăng IMT bao gồm tuổi, hút thuốc lá và tiền tăng huyết áp. IMT là một dấu chỉ điểm sớm của tiến trình xơ vữa động mạch, nên các yếu tố nguy cơ làm gia tăng IMT tương tự với các yếu tố nguy cơ của xơ vữa động mạch. Kết quả nghiên cứu của tác giả Markus Juonala cũng ghi nhận tuổi là một trong những yếu tố nguy cơ của tăng IMT, tác giả nghiên cứu và ghi nhận cứ mỗi năm tuổi thì IMT sẽ tăng thêm 5.7 ± 0.4µm và tuổi và IMT có mối liên quan có ý nghĩa thống kê. Bên cạnh đó nghiên cứu của tác giả Krunoslav Buljan cũng ghi nhận tuổi có mối tương quan rất mạnh với chỉ số IMT và điều này có ý nghĩa thống kê ở cả 2 giới với hệ số tương quan lần lượt là 0,92 ở nam và 0,91 ở nữ. Và từ sau 40 tuổi, chỉ số IMT sẽ tăng

dần theo từng độ tuổi nhất định và IMT ở nhóm tuổi từ 70-79 tuổi là cao nhất. Hút thuốc lá từ lâu đã được xem là một yếu tố nguy cơ tim mạch. Nhiều nghiên cứu đã khẳng định hút thuốc lá làm gia tăng nguy cơ xơ vữa động mạch, bệnh mạch vành. Nghiên cứu của tác giả Amy Z Fan đã ghi nhận hút thuốc lá làm gia tăng nguy cơ tăng IMT ở cả hai giới [50]. Nghiên cứu Kristina Hansen cũng chi kết quả tương tự khi ghi nhận tốc độ dày lên của IMT phụ thuộc vào mức độ hút thuốc lá, hút thuốc lá càng nhiều thì tốc độ gia tăng IMT càng nhanh và làm gia tăng nguy cơ xơ vữa động mạch [65]. Cũng giống như tuổi, hút thuốc lá, tăng huyết áp cũng là một yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống, làm gia tăng các biến chứng tim mạch. Tương tự có nhiều nghiên cứu đã chứng minh mối liên quan giữa huyết áp và IMT. Nghiên cứu của tác giả U Rajala đã ghi nhận huyết áp là một yếu tố nguy cơ quan trọng làm gia tăng IMT trên bệnh nhân ĐTĐ hoặc tiền ĐTĐ. Theo tác giả, nhóm bệnh nhân ĐTĐ có huyết áp ở tứ phân vị cao nhất sẽ có nguy cơ tăng IMT nặng nhất với OR = 2,9 so với nhóm có huyết áp ở tứ phân vị thấp nhất. Nghiên cứu của tác giả Claudia R.L. Cardoso thực hiện trên bệnh nhân ĐTĐ típ 2 cũng ghi nhận các yếu tố liên quan đến tăng IMT trên bệnh nhân ĐTĐ típ 2 sau khi phân tích đa biến bao gồm: tuổi, giới, tiền sử hút thuốc lá và huyết áp tại nhà [32].

Leptin có vai trò tác động lên những yếu tố sinh xơ vữa, gây rối loạn chức nặng nội mạc mạch máu. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh IMT là một trong những biểu hiện sớm của xơ vữa động mạch và các khuyến cáo đã xem IMT là một trong những yếu tố cần tầm soát khi đánh giá các yếu tố nguy cơ tim mạch của bệnh nhân. Nghiên cứu của tác giả Ciccone và cộng sự từ năm 2001 đã ghi nhận có mối liên hệ giữa IMT và nồng độ

leptin huyết thanh và mối liên quan này vẫn còn có ý nghĩa thống kê trong mô hình phân tích đa biến [35]. Nghiên cứu của tác giả Norata thực hiện trên 110 đối tượng khỏe mạnh cho thấy tỉ số leptin/adiponectin là một yếu tố tiên đoán độc lập với IMT. Ngoài ra tác giả cũng ghi nhận nồng độ leptin huyết thanh đơn thuần cũng có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với IMT (r=0,301, p<0,01) [100]. Một nghiên cứu khác thực hiện trên những thanh thiếu niên ghi nhận IMT ở nhóm thừa cân và béo phì cao hơn hẳn nhóm chứng. Nồng độ leptin huyết thanh cũng cao hơn nhóm thừa cân béo phì, và có mối liên quan thuận với IMT có ý nghĩa thống kê (r=0,33, p<0,05) [102]. Những nghiên cứu gần đây trên bệnh nhân vẩy nến, đây là những bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao và tiềm ẩn xơ vữa động mạch dưới lâm sàng nhằm khảo sát mối liên quan giữa IMT và các yếu tố nguy cơ khác. Cả hai nghiên cứu của tác giả Kumari Asha và Enany đều ghi nhận nồng độ leptin huyết thanh tăng cao là một trong những yếu tố nguy cơ gây gia tăng IMT ở những bệnh nhân vẩy nến [22], [46].

4.4.3. Leptin và phì đại thất trái

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt giữa tần suất phì đại thất trái của nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng. Và các yếu tố nguy cơ liên quan đến phì đại thất trái trên bệnh nhân tiền ĐTĐ trong nghiên cứu của chúng tôi đều không rõ ràng. Có thể trong nghiên cứu chúng tôi chọn những bệnh nhân ở giai đoạn sớm của các rối loạn chuyển hóa, tiền ĐTĐ mới phát hiện, không chọn những bệnh nhân đã bị hay mới phát hiện tăng huyết áp, chỉ có những bệnh nhân mới phát hiện tiền tăng huyết áp, điều này làm cho kết quả nghiên cứu của chúng tôi chưa thấy rõ sự khác biệt về tần suất phì đại thất trái cũng như thấy rõ các yếu tố nguy

cơ liên quan đến phì đại thất trái trên bệnh nhân tiền ĐTĐ. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ ghi nhận tuổi cao và giới nữ là 2 yếu tố nguy cơ quan trọng làm gia tăng khối cơ thất trái có ý nghĩa thống kê. Theo y văn, một yếu tố nguy cơ quan trọng kinh điển của phì đại thất trái chính là tăng huyết áp, khối cơ thất trái có mối tương quan mạnh với mức huyết áp, trong nghiên cứu Framingham Heart Study, chỉ cần một mức tăng nhẹ huyết áp tâm thu cũng có thể làm phì đại thất trái và rối loạn chức năng thức trái [74]. Ngoài tăng huyết áp, các yếu tố như angiotensin II, aldosterone, norepinephrine, insulin và các yếu tố tăng trưởng khác đóng vai trò quan trọng gây tái cấu trúc và phì đại thất trái. Nghiên cứu của tác giả Francesco Buono thực hiện trên 1518 bệnh nhân tăng huyết áp ghi nhận tuổi, giới, huyết áp tâm thu, béo phì và ĐTĐ là những yếu tố giúp tiên đoán phì đại thất trái sau kết quả phân tích đa biến, trong đó các yếu tố như tuổi, BMI và huyết áp tâm thu là những yếu tố có tương quan mạnh với phì đại thất trái [31]. Một lần nữa khẳng định tuổi là một yếu tố quan trọng của phì đại thất trái. Nhiều nghiên cứu trước đây ghi nhận giới nữ dễ bị ảnh hưởng bởi các biến cố tim mạch. Như trong nghiên cứu của tác giả Bernhard Kuch thực hiện trên những bệnh nhân tiền ĐTĐ và ĐTĐ típ 2, khối lượng mỡ có liên quan có ý nghĩa thống kê với khối cơ thất trái, tuy nhiên điều này chỉ đúng với nữ và không có ý nghĩa thống kê ở nam [78], cũng như trong nghiên cứu LIFE, nhóm bệnh nhân nữ sau 12 tháng được điều trị bởi thuốc ức chế thụ thể cho thấy cải thiện khối cơ thất trái có ý nghĩa nhiều hơn so với nam giới. Các nghiên cứu trên một lần nữa cho thấy giới nữ nhạy cảm hơn với sự thay đổi các yếu tố nguy cơ cũng như các biến chứng tim mạch so với nam giới [29].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm bệnh nhân tiền ĐTĐ, chưa ghi nhận mối liên quan giữa leptin và các yếu tố nguy cơ tim mạch không truyền thống như IMT, phì đại thất trái. Kết quả này không đồng nhất với các y văn trên thế giới. Như đã đề cập ở trên, cũng như insulin, leptin tham gia điều hòa trương lực giao cảm và huyết áp động mạch. Các thực nghiệm trên chuột cho thấy khi tiêm leptin vào não thất hoặc tiêm leptin vào tĩnh mạch làm gia tăng huyết áp, và tăng kích thích giao cảm. Huyết áp gia tăng tỉ lệ với nồng độ leptin trong dịch não tủy. Để gây ra tăng huyết áp và tăng hoạt tính giao cảm, nồng độ leptin trong máu ngoại vi gia cao gấp 100 lần trong dịch não tủy, điều này cho thấy ảnh hưởng của leptin lên trương lực giao cảm chủ yếu thông qua hệ thần kinh trung ương.

Mặc dù mối liên hệ nhân quả giữa nồng độ leptin huyết thanh và tăng huyết áp còn chưa được chứng minh rõ ràng ở người, tuy nhiên hầu hết các nghiên cứu trên những bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát đều ghi nhận nồng độ leptin huyết thanh tăng cao. Mối tương quan này hoàn toàn độc lập với khối lượng mỡ của cơ thể. Nghiên cứu của tác giả Agata chứng minh mối tương quan thuận giữa nồng độ leptin huyết thanh và tăng huyết áp ($r=0,31$; $p<0,05$) [13]. Tuy nhiên các nhà nghiên cứu cũng ghi nhận rằng bản thân leptin ảnh hưởng trực tiếp lên mạch máu ngoại vi và gây dãn mạch thông qua nitrite oxit (NO) và endothelin-1(ET-1). Ảnh hưởng của leptin lên chức năng mạch máu và trương lực giao cảm là độc lập với tình trạng đề kháng insulin. Nghiên cứu của tác giả Haynes năm 2005 đã chứng minh tình trạng đề kháng leptin thường chỉ xảy ra với tác dụng gây chán ăn, giảm cân trong khi vẫn bảo tồn chức năng kích thích giao cảm và gây ra tăng huyết áp [107].

Nghiên cứu của tác giả Barba và cộng sự năm 2003 đã ghi nhận leptin có mối liên quan với huyết áp tâm thu (r=0,258) và huyết áp tâm trương (r=0,277) với p<0,001 [27]. Và mối liên quan này vẫn được duy trì sau khi hiệu chỉnh tuổi, BMI, insulin và creatinin máu. Và nồng độ leptin huyết thanh tăng cao làm tăng nguy cơ tăng huyết áp với OR=1,99 (95% KTC: 1,06-3,72) sau khi hiệu chỉnh tuổi, vòng eo, hoặc OR=1,92 (95% KTC: 1,02-3,61) sau khi hiệu chỉnh với tuổi, BMI. Một nghiên cứu khác của tác giả Galletti và cộng sự đã ghi nhận nhóm có nồng độ leptin huyết thanh cao có huyết áp tâm thu và tâm trương cao hơn nhóm có nồng độ leptin thấp (132,9 ± 16,2/85,7 ± 9,0 so với 128,7 ± 18,2/82,8 ± 9,8 mmHg, p = 0,014 đối với huyết áp tâm thu và p = 0,002 đối với huyết áp tâm trương) và nhóm có nồng độ leptin cao có tần suất tăng huyết áp nhiều hơn (57% so với 43%, p = 0,027) [56]. Đặc biệt những kết quả trên chỉ có ý nghĩa ở những bệnh nhân béo phì. Một nghiên cứu tại vùng Trung Á trên 322 đối tượng trên 30 tuổi ghi nhận nhóm có nồng độ leptin huyết thanh cao (ở tứ phân vị trên) có chỉ số BMI, vòng eo, vòng hông và huyết áp cao hơn so với nhóm có nồng độ leptin huyết thanh thấp và tần suất hội chứng chuyển hóa cũng cao hơn [93]. Tác giả Kawaljit Kaur Khokhar thực hiện nghiên cứu trên những phụ nữ trước và sau mãn kinh cũng ghi nhận mối liên quan có ý thống kê giữa leptin và huyết áp [75]. Tuy nhiên một nghiên cứu mới đây tại Ai Cập thực hiện trên khoảng 80 bệnh nhân lại không ghi nhận mối liên hệ giữa huyết áp và nồng độ leptin huyết thanh [123].

Tác giả Haro Moraes nghiên cứu trên những bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị cũng ghi nhận nhóm tăng huyết áp kháng trị không được kiểm soát tốt có nồng độ leptin huyết thanh cao hơn hẳn nhóm tăng huyết áp

kháng trị được kiểm soát tốt và nhóm không tăng huyết áp kháng trị (với các kết quả tương ứng là 38,2 ± 21,4, 19,6 ± 8,7 và 20,94 ± 13,9 ng/ml; P<0,05) [40].

Nghiên cứu thực nghiệm trên động vật cho thấy khi tiêm leptin trong khoảng thời gian ngắn khoảng 90 phút thì không ảnh hưởng đến nhịp tim, tuy nhiên tăng leptin kéo dài có thể kích thích giao cảm và làm tăng nhịp tim. Tác giả Narkiewicz đã chứng minh có mối tương quan thuận giữa nhịp tim và nồng độ leptin huyết thanh trên những bệnh nhân tăng huyết áp, điều này không phụ thuộc vào chỉ số BMI, huyết áp bệnh nhân, tuổi và tình trạng hút thuốc lá [100]. Tình trạng tăng nhịp tim có thể mang lại lợi ích trong khoảng thời gian ngắn, tuy nhiên nếu tình trạng này kéo dài có thể gây phì đại tim, suy tim sung huyết hay nhồi máu cơ tim. Leptin gây tăng nhịp tim thông qua kích thích thần kinh giao cảm, tuy nhiên các nghiên cứu trên động vật đã cắt bỏ hệ thần kinh giao cảm vẫn ghi nhận được mối liên quan giữa nhịp tim và tình trạng tăng leptin huyết thanh, điều này cho thấy leptin có thể tác động trực tiếp lên thụ thể của nó trên bề mặt cơ tim và gây tăng nhịp tim không thông qua hệ thần kinh giao cảm.

Nghiên cứu của tác giả Giuseppe Paolisso năm 1999 đã ghi nhận nồng độ leptin huyết thanh lúc đói cũng có liên quan chặt chẽ với sự phì đại thất trái và điều này không phụ thuộc vào chỉ số BMI, khối lượng mỡ của cơ thể và huyết áp của bệnh nhân (r=0,34; p<0,001) [61]. Năm 2003, tác giả Barouch đã thí nghiệm trên chuột ob và ghi nhận khối lượng cơ thất trái tăng dần theo thời gian cùng với diễn tiến béo phì của chuột ob, và sau khi được tiêm leptin thì sự phì đại thất trái giảm hẳn [28]. Từ đó tác giả Barouch cho rằng bản thân leptin có tác dụng chống lại sự phì đại thất trái.

Hai kết quả trên không hoàn toàn trái ngược nhau, vì theo tác giả Tritos, hấu hết các bệnh nhân béo phì trên lâm sàng thường kèm theo tăng leptin huyết thanh và quan trọng hơn là đề kháng leptin do đó làm giảm hiệu quả chống phì đại thất trái của leptin, và nếu ta có thể làm giảm nồng độ leptin huyết thanh cùng với sự đề kháng leptin thì có thể cải thiện được khối lượng cơ thất trái [127]. Để hiểu thêm bằng cơ chế nào leptin ảnh hưởng đến khối lượng cơ thất trái, tác giả Fang-Ping Xu tiến hành thí nghiệm trên chuột và ghi nhận rằng, sự gia tăng leptin kéo dài có thể làm tăng sản xuất các chất như endothelin-1 (ET-1) và reactive oxygen species (ROS). ET-1 và ROS từ lâu đã được biết đến cùng với angiotensin II và norepinephrine là những yếu tố quan trọng tham gia làm gia tăng khối lượng cơ thất trái [51]. Nghiên cứu tại Thổ Nhĩ Kỳ năm 2008 trên các đối tượng bệnh nhân bị béo phì tăng huyết áp mới chẩn đoán cũng ghi nhận ở nhóm có phì đại thất trái thì nồng độ leptin cao hơn hẳn nhóm không có phì đại thất trái (51,40 ± 5,1 ng/ml so với 28,30 ± 4,20 ng/ml; $p<0,05$). Kết quả phân tích hồi qui đa biến cũng cho thấy nồng độ leptin huyết thanh có mối liên quan với sự phì đại thất trái (OR=1,7; $p <0,05$) [73]. Tác giả Lucia Perego đã thực hiện một nghiên cứu sâu hơn nữa về vấn đề này trên những bệnh nhân béo phì và theo dõi sau 1 năm phẫu thuật điều trị béo phì [105]. Ngay trước thời điểm nghiên cứu, tác giả ghi nhận được mối tương quan giữa leptin và khối lượng cơ thất trái, và sau 1 năm theo dõi, chỉ số BMI giảm trung bình 10 kg/m2, sự phì đại thất trái giảm tuyến tính cùng với sự giảm nồng độ leptin huyết thanh.

Không phải tất cả các nghiên cứu đều ghi nhận một cách rõ ràng về mối liên quan giữa leptin và phì đại thất trái. Nghiên cứu của tác giả

Malmqvist thực hiện trên 115 bệnh nhân tăng huyết áp ghi nhận nồng độ leptin và insulin, proinsulin đều tăng trên những bệnh nhân tăng huyết áp nhưng leptin, insulin và proinsulin đều không có liên quan đến hiện tượng phì đại thất trái, trong khi đó 2 yếu tố quan trọng gây phì đại thất trái trên bệnh nhân tăng huyết áp là hoạt tính renin huyết tương và nồng độ aldosterone máu [88]. Và hơn thế nữa, cũng có vài nghiên cứu ghi nhận mối tương quan nghịch giữa leptin và khối cơ thất trái. Nghiên cứu của tác giả Shishir Sharma theo dõi trên gần 7000 bệnh nhân trong suốt thời gian từ 6-8 năm lại ghi nhận nhóm đối tượng có nồng độ leptin cao, có khuynh hướng là giảm khối cơ thất trái so với nhóm có nồng độ leptin thấp. Theo tác giả, nồng độ leptin tăng gấp đôi thì khối cơ thất trái giảm trung bình 2,5g ± 0,7g và chỉ số khối cơ thất trái giảm trung bình 1,7 ± 0,3 g/m^2, điều này có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$ [117]. Hay như trong nghiên cứu của tác giả David Kaunang thực hiện trên những thanh thiếu niên bị béo phì ghi nhận leptin có mối tương quan nghịch với khối cơ thất trái với hệ số tương quan $r = -0,467$; $p = 0,006$ [39]. Các nghiên cứu trên một lần nữa khẳng định ảnh hưởng của leptin lên các biến chứng tim mạch là một quá trình phức tạp và phụ thuộc vào nhiều yếu tố, trong đó mức độ đề kháng leptin và mức độ chọn lọc của đề kháng leptin đóng vai trò quan trọng.

Mặc dù đây là nghiên cứu thực hiện trên số lượng bệnh nhân tương đối lớn và khảo sát nồng độ leptin huyết thanh cùng với các yếu tố liên quan ở bệnh nhân tiền ĐTĐ, tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi cũng có một vài hạn chế khi thực hiện. Thứ nhất tiêu chí chọn tiền ĐTĐ chỉ chọn dựa theo tiêu chí glucose máu đói và HbA1c, không thực hiện nghiệm pháp dung nạp glucose, do đó có thể đánh giá không đầy đủ tất cả các bệnh nhân

tiền ĐTĐ. Thứ hai, do mục tiêu chính là muốn đánh giá mối liên quan giữa leptin và các yếu tố nguy cơ tim mạch, đặc biệt là phì đại thất trái do đó chúng tôi không chọn những bệnh nhân THA vào nghiên cứu, chính vì vậy nhóm đối tượng nghiên cứu này được xem như ở giai đoạn rất sớm của các rối loạn chuyển hóa (mới bị tiền ĐTĐ lần đầu và không bị THA) nên tỉ lệ phì đại thất trái rất thấp ở cả 2 nhóm (7,0% ở cả hai nhóm), làm cho việc phân tích đánh giá gặp nhiều khó khăn. Một số các yếu tố khác đánh giá qua bảng câu hỏi như tiền sử bản thân, tiền sử gia đình có các bệnh lý chuyển hóa hay tiền sử hút thuốc lá của bản thân chỉ mang tính định tính và ảnh hưởng đến việc phân tích đánh giá các yếu tố nguy cơ.

KẾT LUẬN

1. Các yếu tố nguy cơ tim mạch ở nhóm tiền ĐTĐ và nồng độ leptin

Nồng độ leptin huyết thanh ở nhóm nghiên cứu là 4,58 (2,35 – 9,00) ng/mL cao hơn nhóm chứng (3,67 (1,38 – 6,22) ng/mL) có ý nghĩa thống kê. Tỉ lệ tăng leptin huyết thanh ở nhóm tiền ĐTĐ là 40,7%.

Trong nghiên cứu chúng tôi ghi nhận nhóm bệnh nhân tiền ĐTĐ có tuổi, huyết áp, vòng eo, vòng hông và chỉ số BMI cao hơn nhóm không bị rối loạn đường huyết.

Bên cạnh đó, nhóm tiền ĐTĐ có lipid máu, insulin, hs-CRP và leptin cao hơn nhóm không bị rối loạn đường huyết có ý nghĩa thống kê.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân tiền ĐTĐ và nhóm bình thường về chỉ số khối cơ thất trái, phì đại thất trái, IMT và fibrinogen.

Nhóm tiền ĐTĐ có tỉ lệ đề kháng insulin, rối loạn lipid máu, hội chứng chuyển hóa, xơ vữa động mạch và dày IMT cao hơn hóm chứng có ý nghĩa thống kê.

2. Liên quan giữa leptin với các yếu tố nguy cơ tim mạch

Nồng độ leptin huyết thanh và insulin có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với hệ số tương quan r = 0,32 (p<0,001). Tương tự các chỉ số về kháng insulin như HOMA-IR có tương quan thuận và chỉ số QUICKI có tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với nồng độ leptin huyết thanh với hệ số tương quan lần lượt là 0,29 (p<0,001) và -0,29 (p<0,001). Khi leptin > 4,45 ng/mL thì có giá trị dự báo tăng khả năng đề kháng insulin với diện tích dưới đường cong là 65% vớ độ nhạy 62% và độ đặc hiệu là 65%.

Tăng leptin làm gia tăng nguy cơ xơ vữa động mạch theo tiêu chí LDL-c/HDL-c ≥ 2,3 với OR = 2,29 (p < 0,01).

Tăng leptin huyết thanh làm gia tăng nguy cơ RLLP theo kiểu HCCH (tăng triglyceride và giảm HDL-c) với OR = 1,87 ($p < 0,05$), làm nặng thêm nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân tiền ĐTĐ.

Tăng leptin huyết thanh làm gia tăng nguy cơ xuất hiện hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân tiền ĐTĐ với OR = 3,08 ($p < 0,001$).

Nồng độ leptin huyết thanh tăng cao có khuynh hướng liên quan đến giảm IMT ở bệnh nhân tiền ĐTĐ.

Trong nghiên cứu chúng tôi chưa ghi nhận mối liên quan giữa leptin và các yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống và không truyền thống khác như THA, phì đại thất trái, hs-CRP.

KIẾN NGHỊ

- Từ kết quả nghiên cứu cho thấy có thể sử dụng leptin huyết thanh để đánh giá tình trạng đề kháng insulin và các yếu tố nguy cơ tim mạch trên bệnh nhân tiền ĐTĐ.
- Cần nhiều nghiên cứu hơn nữa để đánh giá các ảnh hưởng của leptin trên tim mạch ở các giai đoạn khác nhau.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ

1. Trần Minh Triết, Nguyễn Hải Thủy, Diệp Thị Thanh Bình (2014) , Khảo sát nồng độ leptin máu trên những đối tượng thừa cân béo phì, Kỷ yếu Hội nghị khoa học về nội tiết và chuyển hóa toàn quốc lần thứ VII, tháng 10 – 2014, trang 71-72.
2. Trần Minh Triết, Nguyễn Hải Thủy (2017), Khảo sát nồng độ leptin huyết thanh và kháng insulin ở bệnh nhân tiền đái tháo đường, Tạp chí Y Dược Học, Tập 6, số 6, tháng 1-2017.
3. Tran Minh Triet, Nguyen Hai Thuy (2018), Research on the relationship between leptin and insulin resistance in prediabetic patients, Journal of Endocrinology & Diabetes (English version), Vol 30, page 30-34.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TÀI LIỆU TRONG NƯỚC:

1. Trần Hữu Dàng (2006), "Leptin và các chất tiết ra từ mô mỡ, nguồn gốc bệnh tật do béo phì". *Tạp chí Y học thực hành (Kỷ yếu các đề tài nghiên cứu khoa học Hội nghị Nội tiết và Đái tháo đường miền Trung lần thứ V),* Số 548, Trang 338-346.
2. Ngô Minh Đạo, Trần Hữu Dàng (2014), "Khảo sát mối liên quan giữa nồng độ leptin huyết tương với các thành tố của hội chứng chuyển hóa và một số yếu tố nguy cơ khác". *Tạp chí y học lâm sàng*(số 22), trang 20.
3. Lương Hải Đăng, Phạm Nguyên Sơn, Lê Thu Hà (2013), "Nghiên cứu mối liên quan giữa bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh gốc với tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2". *Y học thành phố Hồ Chí Minh,* Số 3 (Tập 17), Trang 392-396.
4. Nguyễn Minh Đức, Nguyễn Văn Trí, Hồ Thượng Dũng, Nguyễn Đức Công (2011), "Mối liên quan giữa nồng độ hs-crp với tổn thương giải phẫu động mạch vành qua chụp mạch vành cản quang ở bệnh nhân có bệnh động mạch vành". *Y học thành phố Hồ Chí Minh,* Số 1(Tập 15), Trang 123.
5. Nguyễn Văn Hoàn (2018), "Nghiên cứu nồng độ leptin, MCP-1 huyết thanh ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2". *Luận án tiến sĩ y học*.
6. Lương Thị Kim Liên, Trần Thành Vinh, Lê Ngọc Hùng, Phan Thị Danh (2010), "Nồng độ C - reactive protein siêu nhạy ở bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp". *Y học thành phố Hồ Chí Minh,* Số 2(Tập 14), Trang 676.
7. Trần Thanh Linh, Hồ Thượng Dũng (2011), "Khảo sát động mạch cảnh bằng siêu âm mạch máu ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2". *Y học thành phố Hồ Chí Minh,* Số 1 (Tập 15), Trang 182.

8. Trần Thị Trúc Linh, Nguyễn Hải Thủy (2014), "Liên quan giữa xơ vữa động mạch cảnh với yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 có tăng huyết áp". *Tạp Chí Y Dược Học,* Số 22+23(Tập 4-4, 4-5), Trang 28.
9. Nguyễn Hữu Quốc Nguyên, Phạm Thị Thu Vân (2012), "Khảo sát nồng độ homocystein, CRP huyết thanh ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 phát hiện lần đầu tại thành phố Đà Nẵng". *Tạp Chí Y Dược Học,* Số 12 (Tập 2-6), Trang 108.
10. Võ Minh Phương, Trần Hữu Dàng, Nguyễn Thị Nhạn (2015), "Nghiên cứu nồng độ leptin và adiponectin huyết tương ở người thừa cân béo phì". *Tạp chí Y Dược Học,* Số 28+29 (Tập 5-4, 5-5), Trang 96.

TÀI LIỆU NƯỚC NGOÀI

11. Abdullah, S. M., Khera, A., Leonard, D., Das, S. R., Canham, R. M., Kamath, S. A., et al. (2007), "Sex differences in the association between leptin and CRP: results from the Dallas Heart Study". *Atherosclerosis,* 195(2), 404-410.
12. Ackermann, R. T., Cheng, Y. J., Williamson, D. F., Gregg, E. W. (2011), "Identifying adults at high risk for diabetes and cardiovascular disease using hemoglobin A1c National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006". *Am J Prev Med,* 40(1), 11-17.
13. Agata, J., Masuda, A., Takada, M., Higashiura, K., Murakami, H., Miyazaki, Y., et al. (1997), "High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension". *Am J Hypertens,* 10(10 Pt 1), 1171-1174.
14. Ahsan Kazmi, K. M. T. (2012), "Association of leptin with type 2 diabetes in non-obese subjects". *J Ayub Med Coll Abbottabad,* 24(3-4), 186-189.

15. Al-Daghri, N. M., Al-Attas, O. S., Al-Rubeaan, K., Mohieldin, M., Al-Katari, M., Jones, A. F., et al. (2007), "Serum leptin and its relation to anthropometric measures of obesity in pre-diabetic Saudis". *Cardiovasc Diabetol*, 6, 18.
16. Al-Shoumer, K. A., Al-Asousi, A. A., Doi, S. A., Vasanthy, B. A. (2008), "Serum leptin and its relationship with metabolic variables in Arabs with type 2 diabetes mellitus". *Ann Saudi Med*, 28(5), 367-370.
17. Alam, D. S., Talukder, S. H., Chowdhury, M. A., Siddiquee, A. T., Ahmed, S., Pervin, S., et al. (2016), "Overweight and abdominal obesity as determinants of undiagnosed diabetes and pre-diabetes in Bangladesh". *BMC Obes*, 3, 19.
18. Almeida-Pititto, B. D., Gimeno, S. G., Sanudo, A., Ribeiro-Filho, F. F., Ferreira, S. R., Japanese-Brazilian Diabetes Study, G. (2005), "Leptin is associated with insulin resistance in Japanese migrants". *Metab Syndr Relat Disord*, 3(2), 140-146.
19. American Diabetes Association (2009), "Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus". *Diabetes Care*, 33(Supplement 1), S62.
20. Amrock, S. M., Weitzman, M. (2014), "Effect of increased leptin and C-reactive protein levels on mortality: results from the National Health and Nutrition Examination Survey". *Atherosclerosis*, 236(1), 1-6.
21. Anan, F., Yonemochi, H., Masaki, T., Takahashi, N., Fukunaga, N., Teshima, Y., et al. (2007), "High-density lipoprotein cholesterol and insulin resistance are independent and additive markers of left ventricular hypertrophy in essential hypertension". *Hypertens Res*, 30(2), 125-131.
22. Arleta Malecha-Jedraszek, A. B., Beata Matyjaszek-Matuszek, Helena Donica (2015), "Serum leptin concentration in patients with type 2 diabetes". *Curr. Issues Pharm. Med. Sci.*, , 28(4), 236-241.

23. Asha, K., Sharma, S. B., Singal, A., Aggarwal, A. (2014), "Association of carotid intima-media thickness with leptin and apoliprotein b/apoliprotein a-I ratio reveals imminent predictors of subclinical atherosclerosis in psoriasis patients". *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 57(1), 21-27.
24. Ashraf M. Anwar, Mansour M Mostafa, Youssef F. M. Nosir (2010), "Left Ventricular Remodeling in Diabetic Patients with and without Hypertension ". *Journal of Diabetes & Metabolism*, 1(2).
25. Balkau, B., Charles, M. (1999), "Comment on the provisional report from the WHO consultation: European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)". *Diabet Med*, 16, 442-443.
26. Bandaru, P., Shankar, A. (2011), "Association Between Plasma Leptin Levels and Diabetes Mellitus". *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 9(1), 19-23.
27. Barba, G., Russo, O., Siani, A., Iacone, R., Farinaro, E., Gerardi, M. C., et al. (2003), "Plasma leptin and blood pressure in men: graded association independent of body mass and fat pattern". *Obes Res*, 11(1), 160-166.
28. Barouch, L. A., Berkowitz, D. E., Harrison, R. W., O'Donnell, C. P., Hare, J. M. (2003), "Disruption of leptin signaling contributes to cardiac hypertrophy independently of body weight in mice". *Circulation*, 108(6), 754-759.
29. Bella, J. N., Palmieri, V., Wachtell, K., Liu, J. E., Gerdts, E., Nieminen, M. S., et al. (2004), "Sex-related difference in regression of left ventricular hypertrophy with antihypertensive treatment: the LIFE study". *J Hum Hypertens*, 18(6), 411-416.

30. Ble, A., Windham, B. G., Bandinelli, S., Taub, D. D., Volpato, S., Bartali, B., et al. (2005), "Relation of plasma leptin to C-reactive protein in older adults (from the Invecchiare nel Chianti study)". *Am J Cardiol,* 96(7), 991-995.
31. Buono, F., Crispo, S., Pagano, G., Rengo, G., Petitto, M., Grieco, F., et al. (2013), "Determinants of left ventricular hypertrophy in patients with recent diagnosis of essential hypertension". *J Hypertens,* 32(1), 166-173.
32. Cardoso, C. R., Marques, C. E., Leite, N. C., Salles, G. F. (2012), "Factors associated with carotid intima-media thickness and carotid plaques in type 2 diabetic patients". *J Hypertens,* 30(5), 940-947.
33. Chan, J. M., Rimm, E. B., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., Willett, W. C. (1994), "Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men". *Diabetes Care,* 17(9), 961-969.
34. Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo, J. L., Jr, et al. (2003), "Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure". *Hypertension,* 42(6), 1206-1252.
35. Ciccone, M., Vettor, R., Pannacciulli, N., Minenna, A., Bellacicco, M., Rizzon, P., et al. (2001), "Plasma leptin is independently associated with the intima-media thickness of the common carotid artery". *Int J Obes Relat Metab Disord,* 25(6), 805-810.
36. Coban, E., Sari, R., Ozdogan, M., Akcit, F. (2005), "Levels of plasma fibrinogen and d-dimer in patients with impaired fasting glucose". *Exp Clin Endocrinol Diabetes,* 113(1), 35-37.
37. Cowie, C. C., Rust, K. F., Ford, E. S., Eberhardt, M. S., Byrd-Holt, D. D., Li, C., et al. (2009), "Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006". *Diabetes Care,* 32(2), 287-294.

38. D'Souza A, M., Neumann, U. H., Glavas, M. M., Kieffer, T. J. (2017), "The glucoregulatory actions of leptin". *Mol Metab*, 6(9), 1052-1065.

39. David Kaunang, Handri Widodo, Pateda, V. (2013), "Leptin, blood pressure, and left ventricular mass in obese adolescents". *Paediatrica Indonesiana*, 53(6).

40. de Haro Moraes, C., Figueiredo, V. N., de Faria, A. P., Barbaro, N. R., Sabbatini, A. R., Quinaglia, T., et al. (2013), "High-circulating leptin levels are associated with increased blood pressure in uncontrolled resistant hypertension". *J Hum Hypertens*, 27(4), 225-230.

41. Di Pino, A., Scicali, R., Calanna, S., Urbano, F., Mantegna, C., Rabuazzo, A. M., et al. (2014), "Cardiovascular Risk Profile in Subjects With Prediabetes and New-Onset Type 2 Diabetes Identified by HbA1c according to American Diabetes Association Criteria". *Diabetes Care*, 37(5), 1447-1453.

42. Dubowitz, N., Xue, W., Long, Q., Ownby, J. G., Olson, D. E., Barb, D., et al. (2014), "Aging is associated with increased HbA1c levels, independently of glucose levels and insulin resistance, and also with decreased HbA1c diagnostic specificity". *Diabet Med*, 31(8), 927-935.

43. Duc Son, L. N. T., Hanh, T. T. M., Kusama, K., Kunii, D., Sakai, T., Hung, N. T. K., et al. (2005), "Anthropometric Characteristics, Dietary Patterns and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Vietnam". *J Am Coll Nutr*, 24(4), 229-234.

44. Ebinc, H., Ebinc, F. A., Ozkurt, Z. N., Dogru, T., Yilmaz, M. (2006), "Relationship of left ventricular mass to insulin sensitivity and body mass index in healthy individuals". *Acta Cardiol*, 61(4), 398-405.

45. Eguchi, K., Boden-Albala, B., Jin, Z., Rundek, T., Sacco, R. L., Homma, S., et al. (2008), "Association between diabetes mellitus and left ventricular hypertrophy in a multiethnic population". *Am J Cardiol,* 101(12), 1787-1791.

46. Enany, B., El Zohiery, A. K., Elhilaly, R., Badr, T. (2012), "Carotid intima-media thickness and serum leptin in psoriasis". *Herz,* 37(5), 527-533.

47. Enomoto, M., Adachi, H., Hirai, Y., Fukami, A., Satoh, A., Otsuka, M., et al. (2011), "LDL-C/HDL-C Ratio Predicts Carotid Intima-Media Thickness Progression Better Than HDL-C or LDL-C Alone". *Journal of lipids,* 2011, 549137-549137.

48. Esteghamati, A., Khalilzadeh, O., Anvari, M., Rashidi, A., Mokhtari, M., Nakhjavani, M. (2009), "Association of Serum Leptin Levels With Homeostasis Model Assessment Estimated Insulin Resistance and Metabolic Syndrome: The Key Role of Central Obesity". *Metabolic Syndrome and Related Disorders,* 7(5), 447-452.

49. F Abtahi, A. N., MJ Zibaeenezhad, ST Heydari, Sh Khosropanah, M Zamirian, K Aghasadeghi, AR Moaref, (2010), "The Relationship between Body Mass Index and Pre-Diabetes In Teachers Residing in Shiraz-Iran 2009". *Iranian Cardiovascular Research Journal,* 4(3), 112-117.

50. Fan, M., Raitakari, O. T., Kahonen, M., Juonala, M., Hutri-Kahonen, N., Porsti, I., et al. (2009), "The association between cigarette smoking and carotid intima-media thickness is influenced by the -930A/G CYBA gene polymorphism: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study". *Am J Hypertens,* 22(3), 281-287.

51. Fang-Ping Xu, Min-Sheng Chen, Yan-Zhen Wang (2004), "Leptin Induces Hypertrophy via Endothelin-1–Reactive Oxygen Species Pathway in Cultured Neonatal Rat Cardiomyocytes". *Circulation.,* 110, 1269-1275.

52. Fethi Ben Slama, Nahawand Jridi, Mohamed Chiheb Ben Rayana (2015), "Plasma levels of leptin and ghrelin and their correlation with BMI, and circulating lipids and glucose in obese Tunisian women". *Asian Biomedicine,* 9(2), 161 - 168.
53. Fonseca, V., Desouza, C., Asnani, S., Jialal, I. (2004), "Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes". *Endocr Rev,* 25(1), 153-175.
54. Ford, E. S., Zhao, G., Li, C. (2010), "Pre-Diabetes and the Risk for Cardiovascular Disease: A Systematic Review of the Evidence". *Journal of the American College of Cardiology,* 55(13), 1310-1317.
55. Friedman, J. M., Mantzoros, C. S. (2015), "20 years of leptin: from the discovery of the leptin gene to leptin in our therapeutic armamentarium". *Metabolism,* 64(1), 1-4.
56. Galletti, F., D'Elia, L., De Palma, D., Russo, O., Barba, G., Siani, A., et al. (2012), "Hyperleptinemia is associated with hypertension, systemic inflammation and insulin resistance in overweight but not in normal weight men". *Nutr Metab Cardiovasc Dis,* 22(3), 300-306.
57. Galvan, A. Q. o., Galetta, F., Natali, A., Muscelli, E., Sironi, A. M., Cini, G., et al. (2000), "Insulin Resistance and Hyperinsulinemia". *Circulation,* 102(18), 2233-2238.
58. Ganguly, S. S., Al-Shafaee, M. A., Bhargava, K., Duttagupta, K. K. (2008), "Prevalence of prehypertension and associated cardiovascular risk profiles among prediabetic Omani adults". *BMC Public Health,* 8, 108-108.
59. Ganz, M. L., Wintfeld, N., Li, Q., Alas, V., Langer, J., Hammer, M. (2014), "The association of body mass index with the risk of type 2 diabetes: a case-control study nested in an electronic health records system in the United States". *Diabetol Metab Syndr,* 6(1), 50.

60. Giorgio Sesti, Teresa Vanessa Fiorentino, Maria Perticone, Angela Sciacqua, Francesco Andreozzi, Marta Letizia Hribal, et al. (2015), "Characterization of left ventricular mass in individuals at risk for type 2 diabetes identified by HbA1c levels according to the American Diabetes Association criteria". *International Journal of Cardiology,* 179, 213-215.

61. Giuseppe Paolisso, Maria Rosaria Tagliamonte, Maurizio Galderisi (1999), "Plasma Leptin Level Is Associated With Myocardial Wall Thickness in Hypertensive Insulin-Resistant Men". *Hypertension,* 34, 1047-1052.

62. Greenland, P., Abrams, J., Aurigemma, G. P., Bond, M. G., Clark, L. T., Criqui, M. H., et al. (2000), "Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III". *Circulation,* 101(1), E16-22.

63. Grossmann, V., Schmitt, V. H., Zeller, T., Panova-Noeva, M., Schulz, A., Laubert-Reh, D., et al. (2015), "Profile of the Immune and Inflammatory Response in Individuals With Prediabetes and Type 2 Diabetes". *Diabetes Care,* 38(7), 1356-1364.

64. Gupta, A. K., Brashear, M. M., Johnson, W. D. (2011), "Coexisting prehypertension and prediabetes in healthy adults: a pathway for accelerated cardiovascular events". *Hypertens Res,* 34(4), 456-461.

65. Hansen, K., Ostling, G., Persson, M., Nilsson, P. M., Melander, O., Engstrom, G., et al. (2016), "The effect of smoking on carotid intima-media thickness progression rate and rate of lumen diameter reduction". *Eur J Intern Med,* 28, 74-79.

66. Heather C Denroche (2012), "The role of leptin in glucose homeostasis". *Journal of Diabetes Investigation*, 3(2).

67. Hossain, I. A., Akter, S., Rahman, M. K., Ali, L. (2015), "Gender Specific Association of Serum Leptin and Insulinemic Indices with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Prediabetic Subjects". *PLoS One*, 10(11), e0142165.

68. Hou, N., Luo, J. D. (2011), "Leptin and cardiovascular diseases". *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 38(12), 905-913.

69. Iacobellis, G., Ribaudo, M. C., Zappaterreno, A., Vecci, E., Tiberti, C., Di Mario, U., et al. (2003), "Relationship of insulin sensitivity and left ventricular mass in uncomplicated obesity". *Obes Res*, 11(4), 518-524.

70. International Diabetes Federation (2006), "The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome". *International Diabetes Federation*.

71. International Diabetes Federation (2012), "Diabetes atlas, 5th edition update for 2012.".

72. Jellinger, P. S., Smith, D. A., Mehta, A. E., Ganda, O., Handelsman, Y., Rodbard, H. W., et al. (2012), "American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis". *Endocr Pract*, 18 Suppl 1, 1-78.

73. Kartal, O., Inal, V., Baysan, O., Saglam, K. (2008), "[Relationship between serum leptin levels and left ventricular hypertrophy in obese hypertensive patients]". *Anadolu Kardiyol Derg*, 8(5), 342-346.

74. Katholi, R. E., Couri, D. M. (2011), "Left ventricular hypertrophy: major risk factor in patients with hypertension: update and practical clinical applications". *Int J Hypertens*, 2011, 495349.

75. Khokhar, K. K., Sidhu, S., Kaur, G. (2010), "Correlation between leptin level and hypertension in normal and obese pre- and postmenopausal women". *European Journal of Endocrinology,* 163(6), 873-878.

76. Ko, G. T. C., Wai, H. P. S., Tang, J. S. F. (2006), "Effects of Age on Plasma Glucose Levels in Non-diabetic Hong Kong Chinese". *Croatian medical journal,* 47(5), 709-713.

77. Kryfti, M., Dimakou, K., Toumbis, M., Daniil, Z., Hatzoglou, C., Gourgoulianis, K. I. (2015), "Effects of smoking cessation on serum leptin and adiponectin levels". *Tob Induc Dis,* 13, 30.

78. Kuch, B., von Scheidt, W., Peter, W., Doring, A., Piehlmeier, W., Landgraf, R., et al. (2007), "Sex-specific determinants of left ventricular mass in pre-diabetic and type 2 diabetic subjects: the Augsburg Diabetes Family Study". *Diabetes Care,* 30(4), 946-952.

79. Laura Marroquí, Alejandro Gonzalez, Ñeco, P., Caballero-Garrido, E., Vieira, E., Ripoll, C., et al. (2012), "Role of leptin in the pancreatic beta-cell: effects and signaling pathways". *Journal of Molecular Endocrinology,* 49(1), R9-R17.

80. Lee, S. W., Jo, H. H., Kim, M. R., You, Y. O., Kim, J. H. (2012), "Association between metabolic syndrome and serum leptin levels in postmenopausal women". *J Obstet Gynaecol,* 32(1), 73-77.

81. Leigh Perreault a, Kristine Færch (2014), "Approaching Pre-diabetes". *Journal of Diabetes and Its Complications* 226-233.

82. Li, W. C., Hsiao, K. Y., Chen, I. C., Chang, Y. C., Wang, S. H., Wu, K. H. (2011), "Serum leptin is associated with cardiometabolic risk and predicts metabolic syndrome in Taiwanese adults". *Cardiovasc Diabetol,* 10, 36.

83. Lichnovská, R., Gwozdziewiczová, S., Chlup, R., Hřebíček, J. (2005), "Serum leptin in the development of insulin resistance and other disorders in the metabolic syndrome". *Biomedical papers,* 149(1), 119-126.

84. Lohokare R, Bansal A, Kothari V, Sarkar P, Gupta A, Jain A (2016), "Study of serum leptin levels in patients with type 2 diabetes mellitus at a tertiary care centre of central India". *International Journal of Medical Research and Review,* 4(5), 798-802.

85. Madeira, I., Bordallo, M. A., Rodrigues, N. C., Carvalho, C., Gazolla, F., Collett-Solberg, P., et al. (2017), "Leptin as a predictor of metabolic syndrome in prepubertal children". *Arch Endocrinol Metab,* 61(1), 7-13.

86. Maged Mohamed Yassin, Ayman Mustafa (2017), "Leptin status and biochemical parameters in type 2 diabetic males from Gaza strip ". *Annals Of Medical And Biomedical Sciences,* 3(1), 4-10.

87. Mahmoud H. Taleb, Samaher J. Younis, Baker Zabout (2014), "Relationship of Serum Leptin, BMI, Waist Circumference and Cholesterol Level among Teenagers in the Gaza Strip". *Pharmacology & Pharmacy,* 5, 789 - 795.

88. Malmqvist, K., Ohman, K. P., Lind, L., Nystrom, F., Kahan, T. (2002), "Relationships between left ventricular mass and the renin-angiotensin system, catecholamines, insulin and leptin". *J Intern Med,* 252(5), 430-439.

89. Manish Gutch, S. K., [...], and Abhinav Gupta (2015), "Assessment of insulin sensitivity/resistance". *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism,* 160-164.

90. McNeely, M. J., Boyko, E. J., Weigle, D. S., Shofer, J. B., Chessler, S. D., Leonnetti, D. L., et al. (1999), "Association between baseline plasma leptin levels and subsequent development of diabetes in Japanese Americans". *Diabetes Care,* 22(1), 65-70.

91. Mihai, B. M., Petris, A. O., Ungureanu, D. A., Lacatusu, C. M. (2015), "Insulin resistance and adipokine levels correlate with early atherosclerosis - a study in prediabetic patients". *Open Med (Wars),* 10(1), 14-24.
92. Millan, J., Pinto, X., Munoz, A., Zuniga, M., Rubies-Prat, J., Pallardo, L. F., et al. (2009), "Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention". *Vasc Health Risk Manag,* 5, 757-765.
93. Mirrakhimov, E. M., Kerimkulova, A. S., Lunegova, O. S., Mirrakhimov, A. E., Nabiev, M. P., Neronova, K. V., et al. (2014), "The association of leptin with dyslipidemia, arterial hypertension and obesity in Kyrgyz (Central Asian nation) population". *BMC Res Notes,* 7, 411.
94. Mohammad A. kopeisy , H. A. A. a. S. I. W. (2011), "Evaluation of leptin levels in serum of patients with non insulin dependant diabetic nephropathy". *Al-Azhar Assiut Medical Journal,* 9(3).
95. Mohammadzadeh, G., Zarghami, N. (2013), "Serum leptin level is reduced in non-obese subjects with type 2 diabetes". *Int J Endocrinol Metab,* 11(1), 3-10.
96. Mohiti J, A. M., Babaei A (2005), "Relation Between Leptin and Insulin In Patients With Type II Diabetes Mellitus". *Int J Endocrinol Metab,* 3, 121-125.
97. Muller, G., Ertl, J., Gerl, M., Preibisch, G. (1997), "Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes". *J Biol Chem,* 272(16), 10585-10593.
98. Nagasaka, S., Ishikawa, S., Nakamura, T., Kawakami, A., Rokkaku, K., Hayashi, H., et al. (1998), "Association of endogenous insulin secretion and mode of therapy with body fat and serum leptin levels in diabetic subjects". *Metabolism,* 47(11), 1391-1396.

99. Nalini, D., Karthick, R., Shirin, V., Manohar, G., Malathi, R. (2015), ""Role of the adipocyte hormone leptin in cardiovascular diseases - a study from Chennai based Population"". *Thromb J,* 13, 12.

100. Narkiewicz, K., Kato, M., Phillips, B. G., Pesek, C. A., Choe, I., Winnicki, M., et al. (2001), "Leptin interacts with heart rate but not sympathetic nerve traffic in healthy male subjects". *J Hypertens,* 19(6), 1089-1094.

101. Nicklas, B. J., Tomoyasu, N., Muir, J., Goldberg, A. P. (1999), "Effects of cigarette smoking and its cessation on body weight and plasma leptin levels". *Metabolism,* 48(6), 804-808.

102. Niswender, K. D., Magnuson, M. A. (2007), "Obesity and the beta cell: lessons from leptin". *The Journal of Clinical Investigation,* 117(10), 2753-2756.

103. Ozasa, N., Furukawa, Y., Morimoto, T., Tadamura, E., Kita, T., Kimura, T. (2008), "Relation among left ventricular mass, insulin resistance, and hemodynamic parameters in type 2 diabetes". *Hypertens Res,* 31(3), 425-432.

104. Park, H. K., Ahima, R. S. (2015), "Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism". *Metabolism,* 64(1), 24-34.

105. Perego, L., Pizzocri, P., Corradi, D., Maisano, F., Paganelli, M., Fiorina, P., et al. (2005), "Circulating Leptin Correlates with Left Ventricular Mass in Morbid (Grade III) Obesity before and after Weight Loss Induced by Bariatric Surgery: A Potential Role for Leptin in Mediating Human Left Ventricular Hypertrophy". *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,* 90(7), 4087-4093.

106. Perkins, K. A., Fonte, C. (2002), "Effects of smoking status and smoking cessation on leptin levels". *Nicotine Tob Res*, 4(4), 459-466.

107. Rahmouni, K., Morgan, D. A., Morgan, G. M., Mark, A. L., Haynes, W. G. (2005), "Role of selective leptin resistance in diet-induced obesity hypertension". *Diabetes*, 54(7), 2012-2018.

108. Reinehr, T., Woelfle, J., Wiegand, S., Karges, B., Meissner, T., Nagl, K., et al. (2015), "Leptin but not adiponectin is related to type 2 diabetes mellitus in obese adolescents". *Pediatr Diabetes*.

109. Ridker, P. M. (2003), "Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention". *Circulation*, 107(3), 363-369.

110. Roman, M. J., Naqvi, T. Z., Gardin, J. M., Gerhard-Herman, M., Jaff, M., Mohler, E. (2006), "Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology". *J Am Soc Echocardiogr*, 19(8), 943-954.

111. Romero-Corral, A., Sierra-Johnson, J., Lopez-Jimenez, F., Thomas, R. J., Singh, P., Hoffmann, M., et al. (2008), "Relationships between leptin and C-reactive protein with cardiovascular disease in the adult general population". *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 5(7), 418-425.

112. Sabanayagam, C., Shankar, A., Lim, S. C., Lee, J., Tai, E. S., Wong, T. Y. (2011), "Serum C-reactive protein level and prediabetes in two Asian populations". *Diabetologia*, 54(4), 767-775.

113. Sader Sawsan, Nian Min, Liu Peter (2003), "Leptin: A Novel Link Between Obesity, Diabetes, Cardiovascular Risk, and Ventricular Hypertrophy". *Circulation*, 108(6), 644-646.

114. Scott M. Grundy (2002), "Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report". *Circulation*, 106(25), 3143-3421.

115. Segal, K. R., Landt, M., Klein, S. (1996), "Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men". *Diabetes*, 45(7), 988-991.

116. Shamsuzzaman, A. S., Winnicki, M., Wolk, R., Svatikova, A., Phillips, B. G., Davison, D. E., et al. (2004), "Independent association between plasma leptin and C-reactive protein in healthy humans". *Circulation*, 109(18), 2181-2185.

117. Sharma, S., Colangelo, L. A., Allison, M. A., Lima, J. A., Ambale-Venkatesh, B., Kishi, S., et al. (2015), "Association of serum leptin with future left ventricular structure and function: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)". *Int J Cardiol*, 193, 64-68.

118. Singh, P., Hoffmann, M., Wolk, R., Shamsuzzaman, A. S., Somers, V. K. (2007), "Leptin induces C-reactive protein expression in vascular endothelial cells". *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 27(9), e302-307.

119. Soderberg, S., Zimmet, P., Tuomilehto, J., Chitson, P., Gareeboo, H., Alberti, K. G., et al. (2007), "Leptin predicts the development of diabetes in Mauritian men, but not women: a population-based study". *Int J Obes (Lond)*, 31(7), 1126-1133.

120. Somaratne, J. B., Whalley, G. A., Poppe, K. K., ter Bals, M. M., Wadams, G., Pearl, A., et al. (2011), "Screening for left ventricular hypertrophy in patients with type 2 diabetes mellitus in the community". *Cardiovasc Diabetol*, 10, 29.

121. Taniguchi, A., Fukushima, M., Nakai, Y., Kuroe, A., Yamano, G., Yanagawa, T., et al. (2005), "Soluble E-selectin, leptin, triglycerides, and insulin resistance in nonobese Japanese type 2 diabetic patients". *Metabolism*, 54(3), 376-380.
122. Tao, L. X., Yang, K., Huang, F. F., Liu, X. T., Li, X., Luo, Y. X., et al. (2017), "Association of Waist Circumference Gain and Incident Prediabetes Defined by Fasting Glucose: A Seven-Year Longitudinal Study in Beijing, China". *Int J Environ Res Public Health*, 14(10).
123. Tarek K Motawi, Shaker, O. G. (2016), "Leptin as a possible link between obesity, hypertension and insulin resistance in Egyptian females". *International Journal of Advanced Research*, 4(2), 636-644.
124. Thana I Mustafa, Basil O Saleh, Abid A Thaker (2017), "Serum leptin and 25 Hydroxyvitamin D levels in patients with type II diabetes mellitus". *J Fac Med Baghdad* 59.
125. Thiyagarajan Manjuladevi Moonishaa, Sunil Kumar Nanda (2017), "Evaluation of Leptin as a Marker of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus". *International Journal of Applied and Basic Medical Research*, 7, 176-180.
126. Tohidi, M., Ghasemi, A., Hadaegh, F., Derakhshan, A., Chary, A., Azizi, F. (2014), "Age- and sex-specific reference values for fasting serum insulin levels and insulin resistance/sensitivity indices in healthy Iranian adults: Tehran Lipid and Glucose Study". *Clin Biochem*, 47(6), 432-438.
127. Tritos, N. A., Manning, W. J., Danias, P. G. (2004), "Role of leptin in the development of cardiac hypertrophy in experimental animals and humans". *Circulation*, 109(7), e67; author reply e67.

128. Tups, A. (2009), "Physiological models of leptin resistance". *J Neuroendocrinol,* 21(11), 961-971.

129. Ukkola, O., Kesaniemi, Y. A. (2007), "Leptin and high-sensitivity C-reactive protein and their interaction in the metabolic syndrome in middle-aged subjects". *Metabolism,* 56(9), 1221-1227.

130. Wang, G., Liu, X., Christoffel, K. K., Zhang, S., Wang, B., Liu, R., et al. (2010), "Prediabetes Is not All About Obesity: Association between Plasma Leptin and Prediabetes in Lean Rural Chinese Adults". *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies,* 163(2), 243-249.

131. Wang TN, Chang WT, Chiu YW (2013), "Relationships between changes in leptin and insulin resistance levels in obese individuals following weight loss". *Kaohsiung J Med Sci.,* 29(8), 436-443.

132. Wannamethee, S. G., Tchernova, J., Whincup, P., Lowe, G. D. O., Kelly, A., Rumley, A., et al. (2007), "Plasma leptin: Associations with metabolic, inflammatory and haemostatic risk factors for cardiovascular disease". *Atherosclerosis,* 191(2), 418-426.

133. Watanabe, K., Sekiya, M., Tsuruoka, T., Funada, J.-i., Kameoka, H. (1999), "Effect of insulin resistance on left ventricular hypertrophy and dysfunction in essential hypertension". *Journal of Hypertension,* 17(8), 1153-1160.

134. Wauters, M., Considine, R. V., Yudkin, J. S., Peiffer, F., De Leeuw, I., Van Gaal, L. F. (2003), "Leptin levels in type 2 diabetes: associations with measures of insulin resistance and insulin secretion". *Horm Metab Res,* 35(2), 92-96.

135. Welsh, P., Murray, H. M., Buckley, B. M., de Craen, A. J. M., Ford, I., Jukema, J. W., et al. (2009), "Leptin Predicts Diabetes but Not Cardiovascular Disease: Results from a large prospective study in an elderly population". *Diabetes Care,* 32(2), 308-310.
136. WHO expert consultation (2004), "Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies". *Lancet,* 363(9403), 157-163.
137. Wu, J., Yan, W. H., Qiu, L., Chen, X. Q., Guo, X. Z., Wu, W., et al. (2011), "High prevalence of coexisting prehypertension and prediabetes among healthy adults in northern and northeastern China". *BMC Public Health,* 11, 794.
138. Yang, R., Barouch, L. A. (2007), "Leptin signaling and obesity: cardiovascular consequences". *Circ Res,* 101(6), 545-559.
139. Yu, Q., Gao, F., Ma, X. L. (2011), "Insulin says NO to cardiovascular disease". *Cardiovasc Res,* 89(3), 516-524.
140. Zhao, D., Wu, N., Yang, J., Liu, S., Zhang, N., Wang, X., et al. (2015), "The Prevalence and Associated Risk Factors of Impaired Glucose Regulation in Chinese Adults: A Population-Based Cross-Sectional Study". *International Journal of Endocrinology,* 2015, 731583.

PHỤ LỤC

BẢNG THU THẬP SỐ LIỆU NGHIÊN CỨU LEPTIN

Hành chánh

Họ và Tên:

Năm sinh: Nam ☐ Nữ ☐

Địa chỉ : Điện thoại

Nghề nghiệp :

Số hồ sơ :

Tiền sử Gia đình:

(1) Đái tháo đường: Không ☐ Có ☐ (Ghi chú :……..)

(2) Tăng huyết áp: Không ☐ Có ☐ (Ghi chú :……..)

(3) Rối loạn chuyển hóa lipid: Không ☐ Có ☐ (Ghi chú :……..)

Tiền căn bản thân:

(1) Rối loạn lipid máu: Không ☐ Có ☐ (Ghi chú :……..)

(2) Tiền đái tháo đường: Không ☐ Có ☐ (Ghi chú :……..)

(3) Bệnh khác: Không ☐ Có ☐ (Ghi chú :……..)

(4) Hút thuốc lá: Không ☐ Đang hút hoặc đã ngưng ☐

(5) Luyện tập thể dục: Không ☐ Có ☐ (Ghi chú :……..)

Khám lâm sàng

Chiều cao (cm):

Cân nặng (kg):

Huyết áp (mmHg) (trung bình 2 lần đo) :

Vòng eo (cm):

Vòng hông (cm):

Xét nghiêm Cận lâm sàng

- Đường huyết
- Cholesterol
- HDL-c
- LDL-c
- Triglyceride
- Hs-CRP
- HbA1c
- Fibrinogen
- Insulin
- Leptin

Siêu âm tim

- Bề dày vách liên thức cuối tâm trương (IVSd)
- Đường kính thất trái cuối tâm trương (LVd)
- Bề dày thành sau thất trái cuối tâm trương (PWd)

Siêu âm mạch cảnh

- IMT phải (max)
- IMT phải (min)
- IMT trái (max)
- IMT trái (min)

PHIẾU SIÊU ÂM ĐO IMT (miễn phí)

(QUẦY TIẾP NHẬN SIÊU ÂM LẦU 1-KHU A)

+ Họ và tên bệnh nhân:

+ Năm sinh: Giới: Nam/Nữ

+ Số hồ sơ:

+ Ngày siêu âm:

KẾT QUẢ:

- IMT TRÁI max..... (mm) **IMT TRÁI min.....(mm)**

- IMT PHẢI max..... (mm) **IMT PHẢI min..... (mm)**

- Mảng xơ vữa □ **Có** □ **Không**

DANH SÁCH GỬI MẪU NGHIÊN CỨU
NHÓM TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

STT	Mã NC	Họ và tên	Giới	Năm sinh	Số hồ sơ	Ngày khám
1.	NC001	Nguyễn Thị Đ.	Nữ	1956	A06-0076034	14/04/2016
2.	NC002	Nguyễn Đức M.	Nam	1985	N16-0094618	14/04/2016
3.	NC003	Lê Công B.	Nam	1974	N16-0094702	14/04/2016
4.	NC004	Nguyễn Văn Th.	Nam	1963	N14-0148375	14/04/2016
5.	NC005	Trương Trí H.	Nam	1993	N16-0094852	14/04/2016
6.	NC006	Nguyễn Thị X.	Nữ	1968	N16-0094655	14/04/2016
7.	NC007	Nguyễn Văn Ph.	Nam	1970	N16-0098957	18/04/2016
8.	NC008	Nguyễn Thị L.	Nữ	1980	N16-0098862	18/04/2016
9.	NC010	Võ Thị Kim H.	Nữ	1960	N16-0098922	18/04/2016
10.	NC011	Châu Thanh Đ.	Nam	1976	A07-0141118	21/04/2016
11.	NC012	Trần Thị Ái L.	Nữ	1960	N13-0131409	21/04/2016
12.	NC013	Lê Quốc D.	Nam	1978	N16-0101834	21/04/2016
13.	NC014	Trần Ngọc Q.	Nữ	1968	A11-0154968	21/04/2016
14.	NC015	Võ Thị H.	Nữ	1971	A07-0088111	23/04/2016
15.	NC016	Lê Văn Bé B.	Nam	1976	N14-0058136	26/04/2016
16.	NC017	Võ Thị H.	Nữ	1970	N16-0107368	26/04/2016
17.	NC018	Bùi Thị X.	Nữ	1959	N16-0107601	26/04/2016
18.	NC020	Điểu T.	Nam	1973	N16-0107587	26/04/2016
19.	NC021	Tiêu Thị Kim C.	Nữ	1956	A11-0158823	26/04/2016
20.	NC022	Nguyễn Vũ L.	Nam	1984	N16-0109917	28/04/2016
21.	NC023	Hoàng Văn L.	Nam	1955	B05-0037410	28/04/2016

BỆNH VIỆN Đ
KẾ HOẠ

22.	NC024	Nguyễn Hồng N.	Nam	1967	N16-0109689	28/04/2016
23.	NC025	Võ Thanh L.	Nam	1961	N16-0110115	28/04/2016
24.	NC026	Vũ Thị N.	Nữ	1968	A13-0125702	28/04/2016
25.	NC027	Nguyễn Thị N.	Nữ	1966	A08-0190748	05/05/2016
26.	NC028	Nguyễn Thị Thu Th.	Nữ	1959	A11-0205489	05/05/2016
27.	NC029	Nguyễn Thị N.	Nữ	1962	N14-0216015	05/05/2016
28.	NC030	Trần Thị Ngọc B.	Nữ	1973	A07-0155477	05/05/2016
29.	NC032	Đoàn Thị H.	Nữ	1957	N16-0114681	05/05/2016
30.	NC033	Trần Thị N.	Nữ	1959	N16-0114744	05/05/2016
31.	NC034	Lâm Thị I.	Nữ	1955	B06-0002870	07/05/2016
32.	NC035	Trần Thị H.	Nữ	1957	N16-0094769	14/04/2016
33.	NC036	Trương Thanh H.	Nam	1972	N16-0109895	28/04/2016
34.	NC037	Đỗ Thị T.	Nữ	1946	A12-0305225	07/01/2014
35.	NC038	Nguyễn Thượng D.	Nam	1956	A06-0082249	10/05/2016
36.	NC041	Lương Thanh B.	Nam	1966	N16-0119819	10/05/2016
37.	NC042	Ngô Tiến D.	Nam	1967	N16-0119924	10/05/2016
38.	NC043	Nguyễn Thị T.	Nữ	1970	N16-0119990	10/05/2016
39.	NC046	Nguyễn Văn Tr.	Nam	1974	A11-0015374	12/05/2016
40.	NC047	Nguyễn Thị M.	Nữ	1968	A12-0098159	12/05/2016
41.	NC048	Phan Thị Th.	Nữ	1956	N16-0122950	12/05/2016
42.	NC049	Võ Thị Ngh.	Nữ	1949	N16-0127893	17/05/2016
43.	NC050	Phạm Văn Th.	Nam	1970	A13-0157861	17/05/2016
44.	NC052	Phan Thị H.	Nữ	1962	N16-0127798	17/05/2016
45.	NC053	Cao Thị Th.	Nữ	1966	N16-0128025	17/05/2016

46.	NC054	Dương Hán M.	Nam	1953	N16-0128173	17/05/2016
47.	NC055	Nguyễn Thị Th.	Nữ	1949	B08-0037789	17/05/2016
48.	NC056	Nguyễn Đức L.	Nam	1954	N16-0128048	17/05/2016
49.	NC057	Lê Hữu Đ.	Nam	1957	B08-0048338	17/05/2016
50.	NC058	Đỗ Thị Kim E.	Nữ	1953	N16-0130614	19/05/2016
51.	NC059	Nguyễn Thị T.	Nữ	1957	N16-0130920	19/05/2016
52.	NC060	Nguyễn Văn X.	Nam	1945	N15-0361440	19/05/2016
53.	NC061	Đỗ Thị Ph.	Nữ	1966	N16-0130907	19/05/2016
54.	NC062	Châu Thị S.	Nữ	1971	N16-0135655	24/05/2016
55.	NC063	Nguyễn Văn Kh.	Nam	1965	A12-0233301	24/05/2016
56.	NC064	Trương Thị T.	Nữ	1956	N15-0027204	31/05/2016
57.	NC065	Nguyễn Thị Ngọc L.	Nữ	1959	N16-0143539	31/05/2016
58.	NC066	Trịnh Thị Ng.	Nữ	1959	A10-0013899	31/05/2016
59.	NC067	Tạ A G.	Nữ	1960	N16-0143576	31/05/2016
60.	NC068	Nguyễn Thị Mỹ H.	Nữ	1963	N16-0143718	31/05/2016
61.	NC069	Nguyễn Mỹ D.	Nữ	1974	A05-0085395	31/05/2016
62.	NC070	Nguyễn Hữu Y.	Nam	1971	N16-0143922	31/05/2016
63.	NC071	Đỗ Thị Th.	Nữ	1967	N14-0142447	31/05/2016
64.	NC072	Nguyễn Thị A.	Nữ	1964	N16-0170510	21/06/2016
65.	NC073	Nguyễn Văn R.	Nam	1969	A02-0067224	21/06/2016
66.	NC074	Chu Thị Thu H.	Nữ	1970	A07-0162410	21/06/2016
67.	NC075	Nguyễn Thị Bé Ch.	Nữ	1969	N16-0170262	21/06/2016
68.	NC076	Nguyễn Kim Th.	Nữ	1930	N16-0170494	21/06/2016

69.	NC077	Trương Thị Ng.	Nữ	1967	N16-0170553	21/06/2016
70.	NC078	Nguyễn Quốc H.	Nam	1966	N15-0079332	23/06/2016
71.	NC079	Nguyễn Thị .	Nữ	1950	N14-0152051	23/06/2016
72.	NC080	Vũ Trọng H.	Nam	1977	A11-0263151	23/06/2016
73.	NC081	Nguyễn Thị Thanh Th.	Nữ	1966	N16-0173624	23/06/2016
74.	NC082	Bùi Thị Bé T.	Nữ	1960	N16-0173688	23/06/2016
75.	NC083	Mai Thị Thanh Ph.	Nữ	1963	N16-0173738	23/06/2016
76.	NC084	Nguyễn Thị Bích Th.	Nữ	1963	N16-0173752	23/06/2016
77.	NC085	Nguyễn Văn S.	Nam	1959	N16-0188090	05/07/2016
78.	NC086	Lê Thị M.	Nữ	1957	A06-0132849	05/07/2016
79.	NC087	Nguyễn Thị Ch.	Nữ	1953	N16-0187990	05/07/2016
80.	NC088	Huỳnh Thị Yến Ph.	Nữ	1973	N16-0187901	05/07/2016
81.	NC090	Đặng Thị D.	Nữ	1970	N16-0188255	05/07/2016
82.	NC091	Mai Phong Kh.	Nam	1969	N16-0191283	07/07/2016
83.	NC092	Lê Thị N.	Nữ	1974	N14-0293688	07/07/2016
84.	NC093	Phan Thị Thái H.	Nữ	1967	A10-0184520	12/07/2016
85.	NC094	Phan Cao T.	Nam	1977	N13-0072720	12/07/2016
86.	NC095	Huỳnh Văn Th.	Nam	1965	A06-0076744	12/07/2016
87.	NC096	Lê Thị Ng.	Nữ	1960	N16-0197740	12/07/2016
88.	NC097	Huỳnh Ơn L.	Nữ	1970	N16-0200464	14/07/2016
89.	NC098	Nguyễn Hữu V.	Nam	1975	A08-0176812	14/07/2016
90.	NC099	Đinh Thị Quế L.	Nữ	1972	N16-0200614	14/07/2016
91.	NC100	Nguyễn Thanh H.	Nam	1966	A12-0295129	14/07/2016
92.	NC101	Võ Văn V.	Nam	1969	N16-0200703	14/07/2016

93.	NC102	Nguyễn Thị L.	Nữ	1953	N16-0200825	14/07/2016
94.	NC103	Lê Lương Phương M.	Nữ	1965	N15-0195244	14/07/2016
95.	NC104	Hà Thị Th.	Nữ	1952	N15-0134521	14/07/2016
96.	NC105	Nguyễn Thị V.	Nữ	1958	N15-0145755	14/07/2016
97.	NC106	Trần Tấn Đ.	Nam	1969	N15-0088643	16/07/2016
98.	NC107	Nguyễn Thị Th.	Nữ	1953	N14-0119941	16/07/2016
99.	NC108	Lưu Huy H.	Nam	1960	N16-0203522	16/07/2016
100.	NC109	Huỳnh Văn T.	Nam	1968	A05-0070829	16/07/2016
101.	NC110	Lý Lê Kim C.	Nữ	1962	A07-0031871	16/07/2016
102.	NC111	Đinh Văn Đ.	Nam	1968	N16-0209965	16/07/2016
103.	NC112	Huỳnh Thị T.	Nữ	1966	N16-0206313	19/07/2016
104.	NC113	Lê Xuân Tr.	Nữ	1970	N16-0206292	19/07/2016
105.	NC114	Nguyễn Thị L.	Nữ	1966	N16-0206381	19/07/2016
106.	NC115	Vũ Thị Th.	Nữ	1958	N16-0206392	19/07/2016
107.	NC117	Nguyễn Văn Ph.	Nam	1957	N16-0206658	19/07/2016
108.	NC119	Phan Nhân Th.	Nam	1971	N16-0204136	23/07/2016
109.	NC120	Đậu Đình L.	Nam	1964	A13-0153859	23/07/2016
110.	NC121	Nguyễn Văn H.	Nam	1945	N16-0212845	23/07/2016
111.	NC122	Nguyễn Kiều V.	Nữ	1971	A11-0227651	23/07/2016
112.	NC123	Kiều Văn C.	Nam	1960	N16-0216224	26/07/2016
113.	NC124	Trịnh Việt Th.	Nữ	1966	N16-0216236	26/07/2016
114.	NC125	Trần Thị S.	Nữ	1969	N16-0216169	26/07/2016
115.	NC126	Lê Thị Thu M.	Nữ	1971	N16-0225922	02/08/2016
116.	NC127	Lê Bá Th.	Nam	1963	N16-0225581	02/08/2016

117.	NC128	Huỳnh Thị T.	Nữ	1966	N16-0225726	02/08/2016
118.	NC130	Nguyễn Ngọc T.	Nữ	1955	N16-0232240	06/08/2016
119.	NC131	Nguyễn Quang S.	Nam	1961	N16-0232152	06/08/2016
120.	NC132	Lê Văn Th.	Nam	1974	N16-0235570	09/08/2016
121.	NC133	Nguyễn Văn T.	Nam	1966	N14-0140355	09/08/2016
122.	NC134	Đoàn Thị H.	Nữ	1968	A06-0097983	09/08/2016
123.	NC135	Hà Thị Th.	Nữ	1963	N16-0235345	09/08/2016
124.	NC136	Đặng Thị T.	Nữ	1963	N16-0235755	09/08/2016
125.	NC137	Vũ Thị H.	Nữ	1973	N15-0018339	11/08/2016
126.	NC138	Trương Thị Kim D.	Nữ	1966	N16-0238786	11/08/2016
127.	NC139	Nguyễn Thị Thu H.	Nữ	1972	A13-0114083	11/08/2016
128.	NC140	Diệp Thị C	Nữ	1968	A12-0104962	11/08/2016
129.	NC141	Nguyễn Thị T.	Nữ	1971	N16-0239345	11/08/2016
130.	NC142	Phùng Thanh L.	Nam	1965	N16-0239317	11/08/2016
131.	NC143	Phạm Thúy H.	Nữ	1965	N16-0238841	11/08/2016
132.	NC144	Trần Kim Ph.	Nữ	1964	N16-0242178	13/08/2016
133.	NC145	Dương Kim C.	Nữ	1956	N13-0151534	13/08/2016
134.	NC146	Trương Thị Thủy T.	Nữ	1959	N16-0242659	13/08/2016
135.	NC147	Nguyễn Văn H.	Nam	1973	N16-0242669	13/08/2016
136.	NC148	Trần Đăng Kh.	Nam	1970	N16-0242698	13/08/2016
137.	NC149	Nguyễn Thị N.	Nữ	1961	N16-0242390	13/08/2016
138.	NC150	Trần Văn D.	Nam	1963	A10-0263854	13/08/2016
139.	NC151	Đặng Thị Hồng Y.	Nữ	1964	A05-0012375	13/08/2016
140.	NC152	Quách Việt H.	Nam	1962	N16-0244939	16/08/2016

141.	NC153	Trương Thanh U.	Nam	1970	N16-0244978	16/08/2016
142.	NC154	Trương Thị Tuyết Ng.	Nữ	1963	N16-0244949	16/08/2016
143.	NC155	Huỳnh Thị H.	Nữ	1966	N16-0245288	16/08/2016
144.	NC156	Dương Hữu Ch.	Nam	1962	N16-0245495	16/08/2016
145.	NC157	Bùi Tấn V.	Nam	1964	B05-0022294	18/08/2016
146.	NC158	Lê Thị Đ.	Nữ	1969	N16-0248416	18/08/2016
147.	NC159	Nguyễn Thị Th.	Nữ	1960	N16-0248772	18/08/2016
148.	NC160	Đinh Minh Tr.	Nam	1969	N16-0248376	18/08/2016
149.	NC161	Trần B.	Nam	1963	N16-0248045	18/08/2016
150.	NC162	Trần Thị H.	Nữ	1980	N16-0248170	18/08/2016
151.	NC163	Bùi Thị H.	Nữ	1974	N16-0231028	20/08/2016
152.	NC164	Nguyễn Thị C.	Nữ	1961	N1630134888	20/08/2016
153.	NC165	Nguyễn Thị D.	Nữ	1969	N16-0251538	20/08/2016
154.	NC166	Mai Bá H.	Nam	1966	N16-0251720	20/08/2016
155.	NC167	Lê Xuân Tr.	Nam	1966	N14-0241201	20/08/2016
156.	NC168	Ngô Anh Ch.	Nam	1970	N16-0251808	20/08/2016
157.	NC169	Đặng Thị Ng.	Nữ	1968	N16-0254144	23/08/2016
158.	NC170	Trần Thị Ph.	Nữ	1961	N16-0254322	23/08/2016
159.	NC171	Trần Thị L.	Nữ	1953	N16-0257772	25/08/2016
160.	NC172	Nguyễn Thị H.	Nữ	1966	A12-0205784	25/08/2016
161.	NC174	Nguyễn Thị Phương B.	Nữ	1972	N16-0257830	25/08/2016
162.	NC175	Trần Thị T.	Nữ	1957	B09-0065210	27/08/2016
163.	NC176	Lê Thị Ngọc D.	Nữ	1967	A11-0301346	27/08/2016
164.	NC177	Lê Thị D.	Nữ	1969	N16-0260088	27/08/2016

165.	NC178	Lý Ngọc H.	Nữ	1962	N16-0260208	27/08/2016
166.	NC179	Trần Hoàng R.	Nam	1955	N16-0260204	27/08/2016
167.	NC180	Huỳnh Thị Th.	Nữ	1950	N16-0260184	27/08/2016
168.	NC181	Trần Thị H.	Nữ	1968	N16-0260414	27/08/2016
169.	NC182	Nguyễn Thị Tr.	Nữ	1964	A12-0325653	26/07/2016
170.	NC183	Mai Xuân A.	Nam	1961	A05-0110583	30/08/2016
171.	NC184	Nguyễn Thị Ch.	Nữ	1946	N16-0263460	30/08/2016
172.	NC185	Hà Xuân Tr.	Nam	1970	A08-0163427	30/08/2016
173.	NC186	Phạm Thị Thu Th.	Nữ	1975	N16-0263470	30/08/2016
174.	NC187	Nguyễn Văn A.	Nam	1963	N16-0263353	30/08/2016
175.	NC188	Nguyễn Hoàng V.	Nam	1971	N16-0262936	30/08/2016
176.	NC189	Nguyễn Văn V.	Nam	1974	N16-0262983	30/08/2016
177.	NC190	Nguyễn Thị C.	Nữ	1964	N16-0269189	06/09/2016
178.	NC191	Bùi Văn T.	Nam	1969	N16-0269293	06/09/2016
179.	NC192	Trần Thị N.	Nữ	1967	N16-0268864	06/09/2016
180.	NC193	Đoàn Minh .	Nam	1971	A13-0009524	06/09/2016
181.	NC194	Vũ Thị T.	Nữ	1969	A11-0060341	06/09/2016
182.	NC195	Nguyễn Minh T.	Nam	1970	N16-0268727	06/09/2016
183.	NC196	Hoàng Thạch Qu.	Nam	1974	N16-0269088	06/09/2016
184.	NC197	Đỗ Thị Thu Ng.	Nữ	1970	N16-0269130	06/09/2016
185.	NC198	Lê Thị Th.	Nữ	1963	A11-0148696	06/09/2016
186.	NC199	Nguyễn Thị G.	Nữ	1957	A07-0102756	08/09/2016
187.	NC200	Đặng Thị D.	Nữ	1965	N16-0272353	08/09/2016
188.	NC201	Nguyễn Thị Tuyết M.	Nữ	1960	N14-0278282	08/09/2016

189.	NC202	Trần Thị T.	Nữ	1957	A07-0030113	08/09/2016
190.	NC203	Trương Vĩnh Ph.	Nam	1955	N16-0273129	08/09/2016
191.	NC204	Trương Thị Ngọc D.	Nữ	1961	N14-0099797	08/09/2016
192.	NC205	Lê Trương C.	Nam	1960	N14-0167360	08/09/2016
193.	NC206	La Thị M.	Nữ	1960	N16-0107130	26/04/2016
194.	NC208	Nguyễn Văn H.	Nam	1970	A11-0120053	19/05/2016
195.	NC209	Lê Văn Tr.	Nam	1974	N15-0113514	28/04/2016
196.	NC210	Ngô Văn L.	Nam	1958	N16-0170532	21/06/2016
197.	NC211	Võ Thị Thu Ng.	Nữ	1976	A05-0092378	23/06/2016
198.	NC212	Phạm Thị Ng.	Nữ	1971	A13-0154716	23/06/2016
199.	NC213	Du Văn H.	Nam	1957	N16-0173543	23/06/2016
200.	NC214	Tô Thị G.	Nữ	1972	A13-0129849	23/06/2016
201.	NC215	Nguyễn Thị Thanh Th.	Nữ	1969	A07-0021433	23/06/2016
202.	NC216	Lê Thị V.	Nữ	1957	A05-0129138	12/07/2016
203.	NC217	Đặng Văn Th.	Nam	1961	A11-0062488	07/07/2016
204.	NC218	Nguyễn Văn B.	Nam	1964	N15-0026853	05/07/2016
205.	NC219	Trần Văn Ng.	Nam	1973	N16-0200668	14/07/2016
206.	NC220	Nguyễn Văn V.	Nam	1962	N16-0203626	16/07/2016
207.	NC221	Phan Thị L.	Nữ	1955	N16-0232394	06/08/2016
208.	NC222	Hồ Hoàng T.	Nam	1964	A06-0124444	06/08/2016
209.	NC223	Nguyễn Thị L.	Nữ	1965	N16-0232210	06/08/2016
210.	NC224	Nguyễn Thị M.	Nữ	1960	A11-0020952	13/08/2016
211.	NC225	Trần Khánh Ng.	Nam	1972	A10-0129401	25/08/2016
212.	NC226	Dương Xuân B.	Nam	1958	N16-0269255	06/09/2016

213.	NC227	Phan Văn H.	Nam	1967	N13-0173361	30/12/2013
214.	NC228	Trương Thị Ng.	Nữ	1957	N16-0197164	12/07/2016
215.	NC229	Trần Thị Hồng Ng.	Nữ	1971	N14-0338917	30/08/2016
216.	NC231	Phùng Thị B.	Nữ	1972	N16-0284158	17/09/2016
217.	NC232	Huỳnh Văn Kh.	Nam	1968	A12-0012489	17/09/2016
218.	NC233	Lê Hữu Ph.	Nam	1961	N13-0045335	17/09/2016
219.	NC234	Lại Thị H.	Nữ	1965	N16-0286946	20/09/2016
220.	NC235	Phạm Văn X.	Nam	1964	N16-0287103	20/09/2016
221.	NC236	Vương Vay C.	Nữ	1962	N16-0290570	22/09/2016
222.	NC238	Nguyễn Thị M.	Nữ	1963	N16-0290105	22/09/2016
223.	NC239	Phạm Văn B.	Nam	1965	N16-0290393	22/09/2016
224.	NC240	Đỗ Văn H.	Nam	1965	A10-0199727	22/09/2016
225.	NC241	Nguyễn Thị V.	Nữ	1968	N16-0293260	24/09/2016
226.	NC242	Trương Thị Bích L.	Nữ	1963	N16-0293276	24/09/2016
227.	NC243	Lê Văn H.	Nam	1972	N14-0031003	24/09/2016
228.	NC244	Trần Hữu Ph.	Nam	1971	N13-0085327	24/09/2016
229.	NCA001	Lê Văn Võ	Nam	1975	A11-0266324	12/11/2013
230.	NCA002	Hoàng Thị Tr.	Nữ	1970	N13-0130224	12/11/2013
231.	NCA003	Nguyễn Thị Ngọc Th.	Nữ	1983	N13-0130204	12/11/2013
232.	NCA004	Trần Thị H.	Nữ	1958	N13-0130309	12/11/2013
233.	NCA005	Nguyễn Thị L.	Nữ	1961	A05-0038491	14/11/2013
234.	NCA006	Nguyễn Thị U.	Nữ	1950	N13-0118822	14/11/2013
235.	NCA007	Phan Thị B.	Nữ	1958	B07-0032681	14/11/2013
236.	NCA008	Cao Thị Kim D.	Nữ	1962	N13-0132556	14/11/2013

237.	NCA009	Nguyễn Văn N.	Nam	1974	N13-0132400	14/11/2013
238.	NCA010	Huỳnh Thị Ph.	Nữ	1957	N13-0135501	18/11/2013
239.	NCA011	Nguyễn Văn T.	Nam	1979	N13-0135397	18/11/2013
240.	NCA012	Trần Đức H.	Nam	1966	A12-0222951	18/11/2013
241.	NCA013	Lê Thị L.	Nữ	1959	A09-0055228	18/11/2013
242.	NCA014	Trần Thị Đ.	Nữ	1973	A12-0246846	18/11/2013
243.	NCA015	Lê Văn H.	Nam	1968	N13-0135469	18/11/2013
244.	NCA016	Phạm Thị Kim Ng.	Nữ	1969	N13-0139367	21/11/2013
245.	NCA017	Nguyễn Thị M.	Nữ	1948	N13-0139389	21/11/2013
246.	NCA019	Trần Thị H.	Nữ	1966	A09-0113628	30/12/2013
247.	NCA020	Nguyễn Thị Bích L.	Nữ	1979	N13-0173166	30/12/2013
248.	NCA021	Nguyễn Thanh L.	Nam	1985	N14-0005975	09/01/2014
249.	NCA022	Phan Đình Th.	Nam	1954	N14-0006090	09/01/2014
250.	NCA023	Trần Văn T.	Nam	1961	A10-0226626	09/01/2014
251.	NCA024	Nguyễn Văn D.	Nam	1969	N14-0006099	09/01/2014
252.	NCA025	Nguyễn Thị Ch.	Nữ	1950	N14-0006245	09/01/2014
253.	NCA026	Phạm Thị Bích Ng.	Nữ	1976	B08-0064186	09/01/2014
254.	NCA027	Nguyễn Thị Th.	Nữ	1963	A10-0094702	09/01/2014
255.	NCA028	Trần Thị Kim Ch.	Nữ	1969	A02-0086558	18/12/2013
256.	NCA029	Phạm Hồng L.	Nữ	1958	N13-0164465	18/12/2013
257.	NCA030	Nguyễn Thị Hồng H.	Nữ	1978	N13-0164473	18/12/2013
258.	NCA031	Lê Thị T.	Nữ	1964	A11-0282589	07/01/2014
259.	NCA032	Lê Đức T.	Nam	1949	A13-0068679	07/01/2014
260.	NCA033	Trần Thị U.	Nữ	1969	A08-0081892	05/05/2014

261.	NCA034	Bùi Văn T.	Nam	1970	A13-0010808	05/05/2014
262.	NCA035	Trần Minh Th.	Nam	1983	N14-0102546	05/05/2014
263.	NCA036	Thân Thị Ng.	Nữ	1963	A12-0330820	05/05/2014
264.	NCA037	Nguyễn Lệ Qu.	Nữ	1961	N14-0103209	05/05/2014
265.	NCA038	Từ Thị Kim L.	Nữ	1971	N14-0132611	02/06/2014
266.	NCA039	Nguyễn Thị Huyền Ng.	Nữ	1975	N14-0132207	02/06/2014
267.	NCA040	Trần Thị D.	Nữ	1958	N14-0117540	19/05/2014
268.	NCA041	Nguyễn Thị Trúc Ph.	Nữ	1978	N14-0117510	19/05/2014
269.	NCA042	Nguyễn Ngọc Đ.	Nam	1981	A11-0230243	19/05/2014
270.	NCA043	Đặng Thị S.	Nữ	1970	N14-0117392	19/05/2014
271.	NCA044	Lê Quý Th.	Nam	1965	N14-0117455	19/05/2014
272.	NCA045	Lê Mạnh H.	Nam	1966	A08-0049262	19/05/2014
273.	NCA046	Hồ Thanh Ph.	Nam	1987	A05-0057867	19/05/2014
274.	NCA047	Nguyễn Thị L.	Nữ	1958	N14-0117803	19/05/2014
275.	NCA048	Nguyễn Thị Thanh Th.	Nữ	1962	A06-0144506	05/05/2014

TP HCM, ngày 25 tháng 09 năm 2017

Xác nhận của bệnh viện Đại Học Y Dược TPHCM

BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP.HCM
PHÒNG
KẾ HOẠCH TỔNG HỢP

Vũ Trí Thanh
A06-062

ThS BS. Âu Thanh Tùng
A06-090

DANH SÁCH MẪU NGHIÊN CỨU
NHÓM CHỨNG

STT	Mã NC	Họ và tên	Giới	Năm sinh	Số hồ sơ	Ngày khám
1.	BT001	Vũ Tùng D.	Nam	1968	N14-0265358	14/04/2016
2.	BT002	Huỳnh Thị Thúy H.	Nữ	1993	N16-0094525	14/04/2016
3.	BT003	Nguyễn Kim Th.	Nữ	1976	B07-0067611	14/04/2016
4.	BT004	Trần Thị Đ.	Nữ	1955	N16-0094571	14/04/2016
5.	BT005	Trần Thị Kiều Ph.	Nữ	1987	N16-0094610	14/04/2016
6.	BT006	Cao Thành Tấn Ph.	Nam	1995	N16-0094536	14/04/2016
7.	BT007	Lê Thị Ph.	Nữ	1971	N16-0099133	18/04/2016
8.	BT008	Nguyễn Thị C.	Nữ	1977	N16-0098909	18/04/2016
9.	BT009	Nguyễn Thị N.	Nữ	1969	N14-0220985	18/04/2016
10.	BT010	Nguyễn Thị Ph.	Nữ	1981	N14-0049092	18/04/2016
11.	BT011	Văn Bé N.	Nữ	1963	A02-0105623	18/04/2016
12.	BT012	Trần Thị Kim L.	Nữ	1969	A09-0086349	18/04/2016
13.	BT013	Lưu Thị Th.	Nữ	1976	A12-0193634	18/04/2016
14.	BT014	Tô Thị C.	Nữ	1967	N16-0099293	18/04/2016
15.	BT015	Nguyễn Ngọc Nh.	Nữ	1966	N14-0005096	21/04/2016
16.	BT016	Nguyễn Thị U.	Nữ	1975	N16-0101853	21/04/2016
17.	BT017	Lê Thị Tuyết M.	Nữ	1976	A12-0317489	21/04/2016
18.	BT019	Trịnh Thị T.	Nữ	1975	N16-0101945	21/04/2016

BỆNH VIỆN
KẾ HO

19.	BT020	Đỗ Thị Minh H.	Nữ	1974	N14-0048914	21/04/2016
20.	BT021	Nguyễn Chí B.	Nam	1977	A12-0317501	21/04/2016
21.	BT023	Nguyễn Thị Bé T.	Nữ	1971	N16-0101851	21/04/2016
22.	BT024	Nguyễn Thị Ánh T.	Nữ	1970	N16-0104577	23/04/2016
23.	BT025	Nguyễn Ngọc Giao L.	Nữ	1967	B06-0022052	23/04/2016
24.	BT028	Phạm Thị Đ.	Nữ	1970	A09-0055825	26/04/2016
25.	BT029	Huỳnh Thị T.	Nữ	1971	N16-0107218	26/04/2016
26.	BT030	Lê Thị Q.	Nữ	1976	N16-0107193	26/04/2016
27.	BT031	Nguyễn Thị Tuyết M.	Nữ	1960	N16-0107076	26/04/2016
28.	BT032	Trương Văn L.	Nam	1974	N14-0234702	26/04/2016
29.	BT034	Nguyễn Thị Ngọc L.	Nữ	1953	N13-0172053	26/04/2016
30.	BT035	Trần Viết H.	Nam	1966	N16-0109911	28/04/2016
31.	BT036	Phạm Thị H.	Nữ	1965	N16-0109994	28/04/2016
32.	BT037	Lê Thị Th.	Nữ	1969	N16-0110129	28/04/2016
33.	BT038	Thạch Ngọc Th.	Nam	1974	N16-0114684	05/05/2016
34.	BT039	Nguyễn Văn T.	Nam	1973	N16-0114408	05/05/2016
35.	BT040	Đỗ Thị Bích H.	Nữ	1962	A07-0007516	05/05/2016
36.	BT041	Huỳnh Hữu T.	Nam	1975	N16-0114677	05/05/2016
37.	BT042	Nguyễn Hoài Ph.	Nam	1974	A07-0134877	05/05/2016
38.	BT043	Mã Tú Tr.	Nữ	1974	N16-0114832	05/05/2016

39.	BT044	Lê Thành Th.	Nam	1965	N14-0320588	07/05/2016
40.	BT045	Lê Thị Hồng Nh.	Nữ	1973	A12-0236433	07/05/2016
41.	BT046	Huỳnh Thị G.	Nữ	1975	N16-0117563	07/05/2016
42.	BT048	Diệp Văn H.	Nam	1969	N14-0181190	26/04/2016
43.	BT049	Trương Thị D.	Nữ	1963	N16-0098707	19/04/2016
44.	BT050	Trương Ngọc D.	Nữ	1953	A10-0025947	10/05/2016
45.	BT051	Trương Kim Tr.	Nữ	1965	A06-0034963	10/05/2016
46.	BT052	Diệp Thị L.	Nữ	1956	A07-0079577	10/05/2016
47.	BT053	Trần Thị C.	Nữ	1976	N16-0119843	10/05/2016
48.	BT054	Huỳnh Thị Cẩm Th.	Nữ	1971	N16-0119976	10/05/2016
49.	BT055	Trần Văn Nh.	Nam	1963	A09-0133087	10/05/2016
50.	BT056	Nguyễn Thị M.	Nữ	1964	N16-0119926	10/05/2016
51.	BT057	Phan Khắc Ph.	Nam	1977	N16-0122657	12/05/2016
52.	BT058	Trịnh Thị Th.	Nữ	1975	N16-0122827	12/05/2016
53.	BT060	Nguyễn Đức T.	Nam	1957	A07-0184251	12/05/2016
54.	BT061	Lê Văn B.	Nam	1973	N16-0127796	17/05/2016
55.	BT063	Lê Văn H.	Nam	1968	N16-0128133	17/05/2016
56.	BT065	Thiệu Ngọc L.	Nam	1974	N16-0131365	19/05/2016
57.	BT066	Phạm Thị Thanh T.	Nữ	1974	N16-0093283	19/05/2016
58.	BT068	Nguyễn Thị Kim H.	Nữ	1963	A07-0160016	19/05/2016
59.	BT069	Trần Thị N.	Nữ	1960	N16-0131085	19/05/2016

60.	BT071	Lương Thị T.	Nữ	1968	N13-0008070	24/05/2016
61.	BT073	Mai Thị Ngọc L.	Nữ	1971	N16-0143803	31/05/2016
62.	BT074	Phan Trung K.	Nam	1975	N16-0191442	07/07/2016
63.	BT075	Nguyễn T.	Nam	1975	N15-0335633	07/07/2016
64.	BT076	Đặng Thị L.	Nữ	1965	A12-0006902	12/07/2016
65.	BT077	Cao Văn Th.	Nam	1967	A12-0307588	14/07/2016
66.	BT078	Trương Quang V.	Nam	1952	N14-0083403	16/07/2016
67.	BT079	Nguyễn Thị Ánh H.	Nữ	1968	B07-0029246	16/07/2016
68.	BT080	Đinh Thị H.	Nữ	1975	A12-0275865	02/08/2016
69.	BT081	Huỳnh Ngọc N.	Nam	1967	N16-0232071	06/08/2016
70.	BT082	Trương Thị H.	Nữ	1974	N15-0243579	06/08/2016
71.	BT083	Trần Thị H.	Nữ	1965	N16-0235230	09/08/2016
72.	BT084	Lâm Thị Thu H.	Nữ	1981	N16-0235315	09/08/2016
73.	BT085	Trương Thị Th.	Nữ	1971	N16-0251558	20/08/2016
74.	BT086	Lê Văn G.	Nam	1958	N16-0251593	20/08/2016
75.	BT087	Lê Văn V.	Nam	1974	N16-0254421	23/08/2016
76.	BT088	Nguyễn Hồng V.	Nữ	1973	N16-0260631	27/08/2016
77.	BT089	Vũ Nguyễn Dung H.	Nữ	1975	N16-0269259	06/09/2016
78.	BT090	Văn Thị Thu U.	Nữ	1974	N16-0268935	06/09/2016
79.	BT091	Trần V.	Nam	1967	N16-0272599	08/09/2016
80.	BT092	Trương Đức C.	Nam	1958	N16-0143572	19/05/2016

81.	BT093	Phạm Thị Ph.	Nữ	1969	N16-0114793	19/05/2016
82.	BT094	Nguyễn C.	Nam	1961	N16-0101810	19/05/2016
83.	BT095	Cao Ngọc Ch.	Nam	1958	N16-0173343	19/05/2016
84.	BT096	Lư Kim Ph.	Nữ	1963	N16-0173684	19/05/2016
85.	BT097	Nguyễn Văn T.	Nam	1965	N15-0290138	19/05/2016
86.	BT098	Nguyễn Văn D.	Nam	1965	N16-0226218	19/05/2016
87.	BT099	Huỳnh Văn U.	Nam	1970	N16-0284173	01/10/2016
88.	BT101	Nguyễn Văn S.	Nam	1952	N16-0293486	24/09/2016
89.	BT102	Nguyễn Trung T.	Nam	1975	N16-0293113	24/09/2016
90.	BTa001	Nguyễn Thị Thanh H.	Nữ	1970	A12-0244009	25/10/2016
91.	BTa002	Trần Văn D.	Nam	1956	A09-0229081	12/11/2013
92.	BTa004	Lê Thành Th.	Nam	1956	N13-0130125	12/11/2013
93.	BTa005	Trần Văn H.	Nam	1970	N13-0130157	12/11/2013
94.	BTa006	Nguyễn Thị B.	Nữ	1964	A11-0200284	12/11/2013
95.	BTa008	Bùi Thị Thu Ng.	Nữ	1989	N13-0132827	14/11/2013
96.	BTa009	Nguyễn Thị Th.	Nữ	1987	N13-0132475	14/11/2013
97.	BTa010	Huỳnh Tấn Kh.	Nam	1954	N13-0132406	14/11/2013
98.	BTa012	Lâm Thanh L.	Nam	1982	N13-0135891	18/11/2013
99.	BTa013	Lâm Thị Bích Th.	Nữ	1969	N13-0135493	18/11/2013
100.	BTa014	Phạm Thành Ch.	Nam	1976	N13-0135491	18/11/2013

101.	BTa015	Lê Thành Th.	Nam	1981	N13-0135690	18/11/2013
102.	BTa016	K Nh.	Nam	1970	N13-0135797	18/11/2013
103.	BTa018	Lê Thị H.	Nữ	1961	A13-0126580	18/11/2013
104.	BTa020	Trần Thị Lệ T.	Nữ	1975	N13-0139449	21/11/2013
105.	BTa021	Nguyễn Thị N.	Nữ	1964	N13-0016734	21/11/2013
106.	BTa022	Dương Văn H.	Nam	1995	N13-0173106	30/12/2013
107.	BTa023	Lê Thị L.	Nữ	1965	N13-0173046	30/12/2013
108.	BTa025	Trương Văn A.	Nam	1963	N13-0164299	18/12/2013
109.	BTa031	Nguyễn Thị H.	Nữ	1978	N14-0004321	07/01/2014
110.	BTa032	Nguyễn Thị M.	Nữ	1959	N14-0004656	07/01/2014
111.	BTa033	Nguyễn Hải B.	Nam	1986	N14-0004343	07/01/2014
112.	BTa034	Phạm Thị Ngọc D.	Nữ	1972	N14-0004426	07/01/2014
113.	BTa035	Nguyễn Ngọc Th.	Nữ	1987	N14-0102357	05/05/2014
114.	BTa037	Đặng Hoàng H.	Nam	1984	N14-0102814	05/05/2014
115.	BTa038	Lý Thị D.	Nữ	1950	A07-0038389	02/06/2014
116.	BTa039	Võ Hùng N.	Nam	1977	N14-0132203	02/06/2014

TP HCM, ngày 25 tháng 09 năm 2017

Xác nhận của bệnh viện Đại Học Y Dược TPHCM

BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP.HCM
PHÒNG
KẾ HOẠCH TỔNG HỢP

Vũ Trí Thanh
A06-062

ThS BS. Âu Thanh Tùng
A06-090