

**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**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2019

**Công trình được hoàn thành tại Trường Đại học Y Dược,
Đại học Huế**

Người hướng dẫn khoa học:

GS. TS. NGUYỄN HẢI THỦY

Phản biện 1: PGS TS Nguyễn Thị Bích Đào

Phản biện 2: PGS TS Nguyễn Kim Lương

Phản biện 3: PGS TS Vũ Thị Thanh Huyền

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Đại học Huế
họp tại 03 Lê Lợi, TP Huế

Vào lúc ... giờ ... ngày.....tháng.....năm.....

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Trường Đại học Y Dược, Đại Học Huế
- Thư viện Quốc gia

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. Tính cấp thiết của đề tài

Tiền ĐTD là giai đoạn trung gian đầu tiên, sẽ dẫn đến ĐTD trong tương lai. Nhiều bằng chứng cho thấy ngay từ giai đoạn tiền ĐTD, 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. Bên cạnh các yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống như béo phì, rối loạn lipid máu và tăng huyết áp, 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 như hs-CRP, đề kháng insulin, fibrinogen, rối loạn chức năng nội mạc... Bên cạnh đó, vào năm 1994, các nhà khoa học phát hiện ra hormon leptin được bài tiết từ mô mỡ đóng vai trò quan trọng 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. Nhiều nghiên cứu cho thấy leptin có vai trò quan trọng trong việc điều hòa chuyển hóa glucose, đại tháo đường và các biến chứng tim mạch. Hiện tại Việt Nam đã có một vài công trình nghiên cứu khảo sát nồng độ leptin trên đối tượng bệnh nhân béo phì hoặc trên bệnh nhân đại tháo đường típ 2 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 đại tháo đường và do đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu ***“Khảo sát nồng độ leptin huyết thanh và một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân tiền đại 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

Mục tiêu 1: Đánh giá nồng độ leptin huyết thanh và một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân tiền đại tháo đường.

Mục tiêu 2: 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 đại tháo đường.

3. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn của luận án

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.

CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Luận án có 124 trang với 4 chương, 37 bảng, 10 hình, 2 sơ đồ, 10 biểu đồ, tài liệu tham khảo: 140 (tiếng Việt: 10, tiếng Anh: 130). Đặt vấn đề: 3 trang. Tổng quan: 35 trang. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 16 trang. Kết quả nghiên cứu: 33 trang. Bàn luận: 34 trang. Kết luận: 2 trang. Kiến nghị: 1 trang.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

1.1.1. Chẩn đoán

Tiền ĐTĐ là giai đoạn tăng glucose máu trung gian trước khi chuyển thành ĐTĐ thực sự, được chẩn đoán khi glucose máu đói từ 100–125 mg% (5,6–7,0 mmol/l) hoặc glucose máu 2 giờ sau NPDN glucose từ 140–199 mg% (7,8–11,1 mmol/l) hoặc HbA1c từ 5,7% - 6,4%.

1.1.2. Tiền ĐTĐ và nguy cơ tim mạch

Nhiều nghiên cứu 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 biến chứng tim mạch vẫn chưa được chứng minh rõ ràng.

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

1.2.1. Đại cương

Bên cạnh các yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống như tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, tiền sử gia đình có bệnh lý tim mạch và hút thuốc lá, các yếu tố nguy cơ khác như đề kháng insulin, rối loạn chức năng nội mạc, tăng phản ứng viêm, bất thường thành mạch... được xem là các yếu tố nguy cơ tim mạch không truyền thống và có vai trò quan trọng tương tác lẫn nhau làm nặng thêm các biến chứng tim mạch trên bệnh nhân ĐTĐ.

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

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, từ lâu đã được xem là một yếu tố nguy cơ đối với tim mạch. Hs-CRP (đo bằng phương pháp có độ nhạy cao để phát hiện với một ngưỡng rất thấp trong máu) cũng được một yếu tố nguy cơ tim mạch quan trọng trong thực hành lâm sàng và cũng giúp tiên đoán ĐTĐ trong tương lai. Độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh (IMT) giúp phát hiện xơ vữa động mạch ở giai đoạn sớm và được xem như một yếu tố nguy cơ tiên đoán các biến cố tim mạch trong tương lai

1.2.3. Hormon 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. 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 gen 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. Nhiều nghiên cứu cho thấy gia tăng leptin liên quan đến tình trạng rối loạn chuyển hóa glucose và đái tháo đường, cũng như làm gia tăng các biến chứng tim mạch như THA, xơ vữa động mạch và phì đại thất trái.

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 ĐTĐ theo ADA 2012

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

+ HbA1c: 5,7% – 6,4%. Trong nghiên cứu không thực hiện

NPDN 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 $\geq 140/90$ mmHg trong lần thăm khám hoặc 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.

+ Đối tượng nghiên cứu đang bị bệnh cấp tính, suy thận.

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. Thiết kế 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, 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:

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

C: là hằng số liên quan đến sai sót α và β
 Với $\alpha = 0,05$ và $\beta = 0,1$ thì $C(\alpha, \beta) = 10,51$
 $r = 0,31$ theo các nghiên cứu trước

Cỡ mẫu tính theo công thức trên $n = 227$ người.

Trong nghiên cứu này chúng tôi chọn 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 TPHCM.

Các đối tượng tham gia nghiên cứu được thu thập thông tin cần thiết và khám lâm sàng, và thực hiện các cận lâm sàng cần thiết.

2.2.4. Các biến số nghiên cứu

- + Tuổi, giới, tình trạng hút thuốc lá.
- + Tiền sử gia đình và bản thân có các bệnh lý chuyển hóa như THA, RLLP máu, ĐTD.
- + Huyết áp tâm thu, tâm trương, phân độ THA theo JNC VII.
- + Cân nặng, chiều cao, BMI, phân độ BMI theo khuyến cáo của WHO cho người châu Á.
- + Vòng eo, vòng hông, đánh giá béo bụng theo tiêu chí của Liên đoàn Đái tháo đường Quốc Tế 2005.
- + Glucose huyết tương đói, HbA1c.
- + Bilan lipid, đánh giá các chỉ số sinh xơ vữa Chol TP/HDL-c, TG/HDL-c, LDL-c/HDL-c.
- + Đánh giá hội chứng chuyển hóa theo tiêu chí IDF 2005.
- + Insulin huyết thanh, tính HOMA_IR, chỉ số QUICKI, HOMA1%B
- + Chẩn đoán kháng insulin khi HOMA_IR lớn hơn tứ phân vị trên của nhóm chứng (trong nghiên cứu này là 1,8).
- + Leptin huyết thanh, đánh giá tăng leptin khi leptin lớn hơn tứ phân vị trên của nhóm chứng (trong nghiên cứu này là 6,22 ng/mL).
- + Hs-CRP, fibrinogen.
- + IMT động mạch cảnh, định nghĩa tăng IMT khi $IMT \geq 0,9$ mm.
- + Siêu âm tim đánh giá khối cơ thất trái theo ASE 2005, định nghĩa phì đại thất trái khi $LVM/BSA \geq 95g/m^2$ ở nữ và $\geq 115 g/m^2$ 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.

+ Khảo sát sự khác biệt của các yếu tố nguy cơ tim mạch 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

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
Hút thuốc lá (n,%)	16 (13,8%)	41 (14,9%)	> 0,05
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
HATTrung (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

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.

Nhóm tiền ĐTĐ có tuổi trung bình cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê (50,5 ± 8,0 so với 45,3 ± 9,0). Không có sự khác biệt về giới, tỉ lệ hút thuốc lá giữa 2 nhóm. Nhóm tiền ĐTĐ có huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương, chỉ số BMI và vòng eo 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. 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 3.2. Bilan lipid và chỉ số sinh xơ vữa ở 2 nhóm nghiên cứu

Yếu tố	Nhóm chứng (n = 116)	Nhóm tiền ĐTĐ (n = 275)	p
Chol TP (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
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

Bảng 3.3. Nồng độ insulin và kháng insulin ở 2 nhóm nghiên cứu

Yếu tố	Nhóm chứng (n = 116)	Nhóm tiền ĐTD (n = 275)	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)	

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.

Nhóm tiền ĐTD 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 ĐTD thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Chỉ số HOMA1-%B ở nhóm tiền ĐTD cũng cao hơn nhóm chứng tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.4. Tỷ 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 ĐTD (n = 275)	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

Tỷ lệ đề kháng insulin ở nhóm tiền ĐTD 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 ĐTD có tỷ lệ tăng insulin máu là 25,8%, cao hơn nhóm chứng

(7,8%) có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ bệnh nhân có rối loạn chức năng tế bào beta ở 2 nhóm không khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nồng độ hs-CRP ở nhóm tiền ĐTD cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng, không có sự khác biệt về nồng độ fibrinogen ở 2 nhóm.

Bảng 3.5. Các yếu tố nguy cơ tim mạch khác ở 2 nhóm

Yếu tố	Nhóm chứng (n = 116)	Nhóm tiền ĐTD (n = 275)	p
Hs-CRP (mg/L)	1,79 (0,46-3,55)	2,81 (1,75-4,38)	< 0,01
Fibrinogen (g/L)	2,93 (2,55-3,40)	3,06 (2,59-3,59)	> 0,05
Phi đại thất trái(n,%)	8 (7,0%)	19 (7,0%)	> 0,05
Tăng IMT (n,%)	60 (54,0%)	174 (69,6%)	< 0,01

Tỷ lệ xơ vữa động mạch cảnh ở nhóm tiền ĐTD là 69,6%, cao hơn nhóm chứng (54,0%) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Tỷ lệ phi đại thất trái ở 2 nhóm là 7,0%, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3.2. KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ LEPTIN HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN TIỀN ĐTD

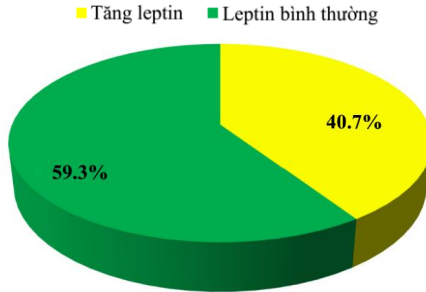
3.2.1. Nồng độ leptin huyết thanh

Bảng 3.6. Nồng độ leptin huyết thanh 2 nhóm

	Nhóm chứng (n = 116)	Nhóm tiền ĐTD (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%	2	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.

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 ($\geq 6,22$ ng/mL). Tỷ lệ tăng leptin huyết thanh ở nhóm bệnh nhân tiền ĐTD là 40,7%.



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ tăng leptin huyết thanh trên bệnh nhân tiền ĐTĐ

3.2.2. Các yếu tố liên quan đến tăng leptin ở bệnh nhân tiền ĐTĐ

Bảng 3.7. Các yếu tố liên quan đến tăng leptin

Yếu tố	OR (KTC 95%)	p
Lớn tuổi (tuổi ≥ 40)	0,67 (0,27 - 1,66)	$> 0,05$
Giới Nam	0,15 (0,08 - 0,27)	$< 0,01$
Hút thuốc lá	0,21 (0,08 - 0,51)	$< 0,05$
Béo bụng	3,53 (2,10 - 5,94)	$< 0,01$
Phân độ BMI		
+ Thừa cân	2,27 (1,28 - 4,03)	$< 0,001$
+ Béo phì	5,10 (2,36 - 11,01)	$< 0,001$

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 ($p < 0,01$). Ngoài ra 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 $OR = 5,10$ ($p < 0,001$).

3.2.3. Liên quan giữa tăng leptin và glucose máu, lipid máu.

Bảng 3.8. Liên quan giữa tăng leptin và glucose máu

Yếu tố	Không tăng leptin n=163	Tăng leptin n=112	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)	

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 3.9. Liên quan giữa tăng leptin và lipid máu

Yếu tố	Không tăng leptin n=163	Tăng leptin n=112	p
Chol TP (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

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.

Bảng 3.10. Liên quan giữa tăng leptin và xơ vữa động mạch

Đặc điểm	LDL-c/HDL-c $\geq 2,3$		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 $\geq 2,3$ với OR = 2,29 (p < 0,01).

Bảng 3.11. Liên quan giữa tăng leptin và RLLP kiểu HCCH

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).

Bảng 3.12. Liên quan giữa tăng leptin và hội chứng chuyển hóa

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).

3.3. LIÊN QUAN GIỮA TĂNG LEPTIN VÀ KHÁNG INSULIN

Kết quả ghi nhận leptin có mối liên quan chặt chẽ với insulin máu. Tỷ 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.

Bảng 3.13. Tỷ lệ tăng insulin, kháng insulin và rối loạn chức năng tế bào beta trên bệnh nhân tiền ĐTĐ kèm tăng leptin huyết thanh

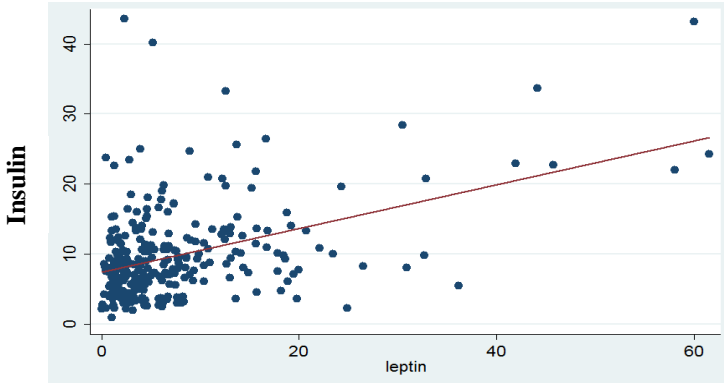
Yếu tố	Không tăng leptin n=163	Tăng leptin n=112	p
Insulin ≥ 12 U/mL (n,%)	32 (19,6%)	39 (34,8%)	< 0,01
HOMA_IR > 1,8 (n,%)	83 (50,9%)	86 (76,8%)	< 0,01
QUICKI < 0,27 (n,%)	85 (52,2%)	90 (80,4%)	< 0,01
HOMA%B > 116 (n,%)	25 (15,3%)	37 (33,0%)	< 0,01

Tỷ lệ bệnh nhân tăng insulin máu ở nhóm tăng leptin cao hơn nhóm không tăng leptin có ý nghĩa thống kê, không có sự khác biệt về rối loạn chức năng tế bào beta ở hai nhóm.

Bảng 3.14. Nồng độ insulin và các chỉ số đề kháng insulin theo tứ phân vị leptin

Nồng độ Leptin	Q1	Q2	Q3	Q4	p
Insulin (μ U/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	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 insulin, chỉ số HOMA-IR và tỷ 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 tỷ lệ kháng insulin cao nhất ở nhóm có nồng độ leptin ở tứ phân vị cao nhất.



Biểu đồ 3.2. Mối tương quan giữa leptin và insulin

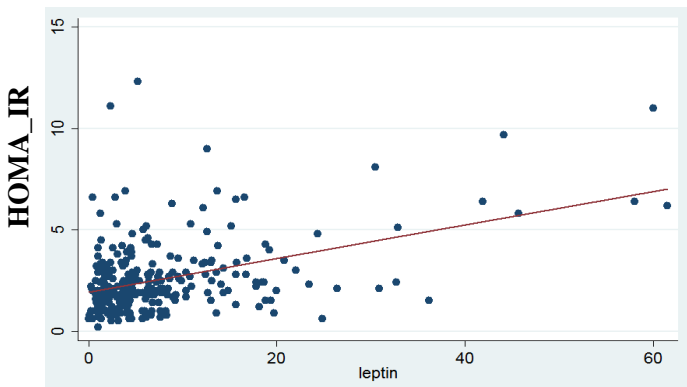
Nồng độ leptin huyết thanh và insulin có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với hệ số tương quan $r = 0,32$ ($p < 0,001$).

Phương trình hồi quy: $\text{Insulin} = 0,313 \times (\text{leptin}) + 7,4$

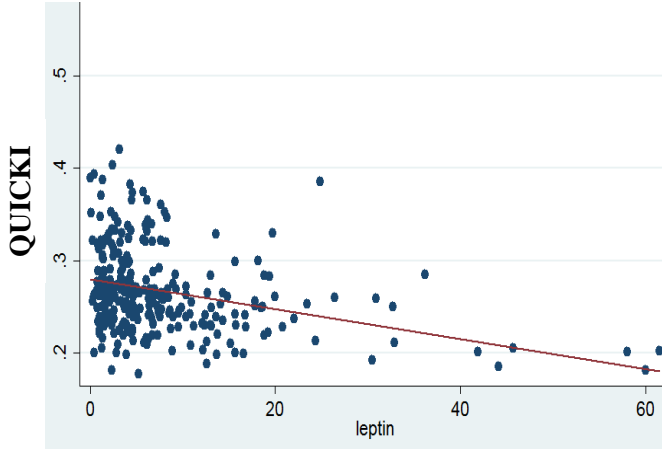
Tương tự các chỉ số về kháng insulin như HOMA-IR có tương quan thuận và chỉ số QUICKI có tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với nồng độ leptin huyết thanh với hệ số tương quan lần lượt là $0,29$ ($p < 0,001$) và $-0,29$ ($p < 0,001$). Các kết quả cho thấy leptin và kháng insulin có mối tương quan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

+ $\text{HOMA_IR} = 1,9 + 0,083 \times (\text{leptin})$ $p < 0,001$

+ $\text{QUICKI} = 0,28 - 0,002 \times (\text{leptin})$ $p < 0,001$

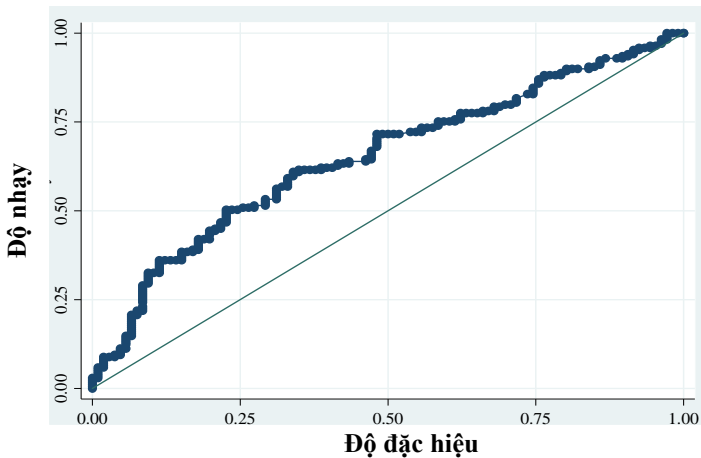


Biểu đồ 3.3. Mối tương quan giữa leptin và HOMA-IR

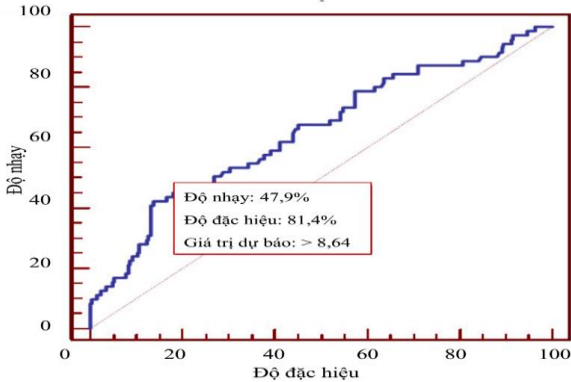


Biểu đồ 3.4. Mối tương quan giữa leptin và chỉ số QUICKI

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 3.5. Đường cong ROC giữa leptin và đề kháng insulin



Biểu đồ 3.6. Đường cong ROC giữa leptin và tăng insulin

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%. ($p < 0,001$).

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

3.4. LEPTIN VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ TIM MẠCH KHÁC

Bảng 3.15. 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	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)	

Nghiên cứu của chúng tôi 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. Ngoài ra kết quả nghiên cứu cũng cho thấy nồng độ leptin thấp có liên quan đến tăng IMT ở bệnh nhân tiền ĐTĐ với nồng độ leptin là 4,23 (2,00 – 7,64) ng/mL ở nhóm tăng IMT so với 6,27 (3,12 – 13,09) ng/mL ở nhóm không tăng IMT với $p < 0,05$. Trong nghiên cứu này không ghi nhận mối liên quan giữa leptin và 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

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 tễ học và các khuyến cáo, tuổi càng cao thì nguy cơ bị rối loạn glucose máu càng cao. 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. Các nghiên cứu khác cũng ghi nhận mức glucose máu sẽ tăng theo tuổi, 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.

Trong nghiên cứu chúng tôi ghi nhận chỉ số BMI trung bình của nhóm tiền ĐTĐ là 24 kg/m² cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng là 23 kg/m². 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 ĐTĐ típ 2, và nguy cơ ĐTĐ tăng dần theo mức BMI.

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%. 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.

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, kết quả này tương tự nhiều nghiên cứu trước đây. 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. 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. 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. 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.

Cũng giống như những yếu tố nguy cơ tim mạch khác, CIMT cũng thường gia tăng trên những bệnh nhân ĐTĐ. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ bệnh nhân có tăng IMT cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm tiền ĐTĐ so với nhóm chứng với các tỉ lệ tương ứng là 69,6% và 54%. 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 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. 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.

4.2. NỒNG ĐỘ LEPTIN Ở BỆNH NHÂN TIỀN 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 có rối loạn glucose máu (bao gồm ĐTĐ và tiền ĐTĐ) cao hơn nhóm glucose máu bình thường có ý nghĩa thống kê ở cả nam và nữ. 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. Và nhiều nghiên cứu khác đều ghi nhận nồng độ leptin cao ở bệnh nhân ĐTĐ. Tuy nhiên không phải hầu hết các nghiên cứu đều ghi nhận được nồng độ leptin huyết thanh gia tăng ở bệnh nhân ĐTĐ. Một vài nghiên cứu tại châu Á ghi nhận nồng độ leptin huyết thanh giảm ở các bệnh nhân ĐTĐ. 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. 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.

4.3. LEPTIN VÀ KHÁNG INSULIN Ở BỆNH NHÂN TIỀN ĐTĐ

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 $p < 0,05$. Nhiều nghiên cứu sau đó cũng cho kết quả tương tự. Tác giả Thiagarajan 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 insulin.

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. Nghiên cứu của tác giả Tsu-Nai Wang 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. Bên cạnh đó 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.

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

Một vài nghiên cứu trước đây ghi nhận leptin có liên quan với CRP, IMT và phì đại thất trái, tuy nhiên không phải hầu hết các nghiên cứu đều cho kết quả đồng nhất với nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận mối liên quan giữa leptin và hs-CRP, phì đại thất trái và nồng độ leptin huyết thanh thấp có liên quan với hiện tượng xơ vữa động mạch, tăng IMT. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi không đồng nhất với y văn trên thế giới, điều này có thể do khác biệt về đối tượng nghiên cứu, các đánh giá các biến số, và điều quan trọng là nhiều nghiên cứu trước đây cho thấy 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.

Một số hạn chế của đề tài

+ 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.

+ Nghiên cứu 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. Tỷ 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. 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 nhóm chứng 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.

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% với 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 $\geq 2,3$ với OR = 2,29 ($p < 0,01$), gia tăng nguy cơ RLLP theo kiểu HCCH (tăng triglyceride và giảm HDL-c) với OR = 1,87 ($p < 0,05$),

+ 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. Tuy nhiên cần nhiều nghiên cứu hơn nữa để đánh giá các ảnh hưởng của leptin trên tim mạch ở các giai đoạn khác.nhau.

CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC 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.

**HUE UNIVERSITY
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

TRAN MINH TRIET

**STUDY ON SERUM LEPTIN LEVEL
AND SOME CARDIOVASCULAR RISK FACTORS
IN PREDIABETIC PATIENTS**

Major: INTERNAL MEDICINE

Code: 972 01 07

SUMMARY OF MEDICAL PHD THESIS

HUE - 2019

**The thesis is completed at University of Medicine and Pharmacy,
Hue University**

Supervisor:

Prof NGUYEN HAI THUY

1st Thesis Reviewer: A.Prof Nguyen Thi Bich Dao

2nd Thesis Reviewer: A.Prof Nguyen Kim Luong

3rd Thesis Reviewer: A.Prof Vu Thi Thanh Huyen

This thesis will be defended at at the Board of Examiners of Hue University, 03 Le Loi, Hue city at ...

This thesis can be found at:

- University of Medicine and Pharmacy Library, Hue University
- National Library

INTRODUCTION

1. The necessity of the research

Pre-diabetes is the first intermediate stage, which can lead to future diabetes. Evidence suggests that even from pre-diabetes, cardiovascular events have begun to appear, and cardiovascular risks are increased at this stage.

In addition to traditional cardiovascular risk factors such as obesity, dyslipidemia and hypertension, Fonseca and Saito introduced the concept and emphasized the role of new cardiovascular risk factors, also called non-traditional cardiovascular risk factors like hs-CRP, insulin resistance, fibrinogen, endothelial dysfunction ...

In 1994, the discovery of leptin, a hormone secreted from adipose tissue, showed that leptin plays an important role in regulating energy homeostasis, food intake and energy expenditure, and since then leptin is thought to be an anti-obesity hormone.

Many studies showed that leptin might affect glucose metabolism, diabetes and cardiovascular complications. Currently, there are not many studies in Vietnam studied on the relationship between leptin, insulin resistance and cardiovascular risk factors, especially non-traditional factors in pre-diabetic patients, so that we conducted this study "*Study on serum leptin level and some cardiovascular risk factors in prediabetic patients*", in this study we focused on some non-traditional cardiovascular risk factors.

2. Research objectives

Objective 1: To evaluate serum leptin level and some cardiovascular risk factors in prediabetic patients.

Objective 2: To determine the relationship between serum leptin level with insulin resistance and some cardiovascular risk factors in pre-diabetic patients.

3. Scientific significance and practical meaning of the thesis

Scientific significance: This is the first study in Vietnam to evaluate the association between leptin and insulin resistance, some

cardiovascular risk factors in prediabetic subjects. The results of this study will provide meaningful scientific data on leptin concentration, characteristics of cardiovascular risk factors, and insulin resistance in both prediabetes and control groups. On the other hand, the study also determined the relationship between leptin and some cardiovascular risk factors in prediabetic subjects.

Practical meaning: The study results contribute to current understanding of the relationship between leptin and insulin resistance and cardiovascular risk factors in prediabetes in Vietnam. Leptin concentrations can be used to predict early insulin resistance, and cardiovascular risks in prediabetes.

STRUCTURE OF THE THESIS

The thesis has 124 pages with 4 chapters, 37 tables, 10 pictures, 2 diagrams, 10 figures, references: 140 (Vietnamese: 10, English: 130). Introduction: 3 pages. Literature review: 35 pages. Subjects and research methods: 16 pages. Research results: 33 pages. Discussion: 34 pages. Conclusion: 2 pages. Recommendation: 1 page.

Chapter 1 LITERATURE REVIEW

1.1. PREDIABETES

1.1.1. Diagnosis

Prediabetes is an intermediate stage of hyperglycemia, diagnosed with a fasting blood sugar of 100–125 mg% (5.6–7.0 mmol/l) or 2 hours blood sugar after glucose tolerance test of 140–199 mg% (7.8–11.1 mmol/l) or HbA1c range from 5.7% - 6.4%.

1.1.2. Prediabetes and cardiovascular diseases

Many studies have documented prediabetes as risk factor of cardiovascular diseases, but the causal link between prediabetes and cardiovascular complications has not been clearly demonstrated.

1.2. NON-TRADITIONAL CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN DIABETES

1.2.1. Introduction

In addition to traditional cardiovascular risk factors such as hypertension, dyslipidemia, family history of cardiovascular disease and smoking, other risk factors such as insulin resistance, endothelial dysfunction, increased inflammation, arterial wall abnormalities ... are considered as non-traditional cardiovascular risk factors that aggravate complication in diabetic patients.

1.2.2. Non-traditional cardiovascular risk factors

Insulin resistance is defined as a condition (the cell, organ, or body) that needs more insulin than normal to achieve a normal biological response, which has long been considered a risk factor of cardiovascular diseases.

Hs-CRP (measured by a highly sensitive method to detect a very low blood level) is also an important cardiovascular risk factor in clinical practice and also helps predict future diabetes.

The carotid intima-media thickness (IMT) can be used to detect atherosclerosis in the early stages and considered a risk factor for future cardiovascular events.

1.2.3. Leptin

Leptin is secreted mainly from white adipose tissues and considered to be an important hormone that plays a role in regulating energy homeostasis, food intake and energy expenditure. Leptin deficiency can lead to excessive eating, and cause obesity. However, the application of leptin in clinical practice is very complex because most obesity subjects are not due to congenital leptin insufficiency, but mainly due to over nutrition, lack of physical activities and environmental factors. These obesity cases are often accompanied by increased serum leptin, which has led to the emergence of clinical leptin resistance. Numerous studies have shown hyperleptinemia associated with impaired glucose metabolism and diabetes, as well as increased cardiovascular complications such as hypertension, atherosclerosis and left ventricular hypertrophy.

Chapter 2

SUBJECTS AND RESEARCH METHODS

2.1. STUDY SUBJECTS

2.1.1. Study subjects

Prediabetic patients are diagnosed at Endocrinology and General Clinic, University Medical Center at Ho Chi Minh City. Total 275 prediabetic patients were enrolled in this study.

Prediabetes diagnostic criteria according to the recommendation of ADA 2012

- + Fasting blood sugar: 100 - 125 mg% (5.6 - 6.9 mmol/L) or
- + HbA1c: 5.7% - 6.4%

2.1.2. Exclusion criteria

- + History of diabetes
- + History of hypertension, or blood pressure $\geq 140/90$ mmHg at visit or cardiovascular disease such as myocardial ischemia, myocardial infarction, stroke, valvular heart disease, cardiomyopathy.
- + Research subjects are suffering from acute disease, kidney failure.

2.1.3. Control group

The group had fasting blood glucose and HbA1c within normal range, and agreed to participate in the study. Total 116 subjects without blood glucose disorder participated in this study.

2.2. DESIGN AND METHODS

2.2.1. Study design

Descriptive cross-sectional study with control group.

2.2.2. Sample size

Currently, there are not many studies on the prevalence of hyperleptinemia in prediabetic patients, so we estimate the sample size based on the correlation between leptin and HOMA-IR.

Sample size is estimated based on the formula:

$$n = 3 + \frac{4C(\alpha, \beta)}{\left[\log \left(\frac{1+r}{1-r} \right) \right]^2} \quad \text{With } \alpha=0.05 \text{ and } \beta=0.1 \Rightarrow C(\alpha, \beta) = 10.51$$

$r = 0,31$ according to previous study

The sample size was 227 patients.

Total 275 prediabetic patients were enrolled in this study.

2.2.3. Methods

Subjects are those who have no symptoms, and come to the General Clinic of University Medical Center at Ho Chi Minh City for general check-ups.

Participants were asked to complete the medical investigation forms and undergo clinical examination and laboratory tests.

2.2.4. Study variables

- + Age, gender, smoking status.
- + Personal and family history of metabolic diseases such as hypertension, dyslipidemia, diabetes.
- + Systolic and diastolic blood pressure, hypertension classification according to JNC VII.
- + Weight, height, BMI, BMI classification according to WHO recommendations for Asians.
- + Waist circumference, hip circumference, abdominal obesity assessment according to criteria of IDF 2005.
- + Fasting blood sugar, HbA1c.
- + Lipid profile, total chol/HDL-c ratio, TG/HDL-c ratio and LDL-c / HDL-c ratio.
- + Metabolic syndrome is defined according to IDF 2005 criteria.
- + Serum insulin, HOMA_IR, QUICKI, HOMA1% B.
- + Insulin resistance is defined as HOMA_IR above the upper quartile of the control group (≥ 1.8)
- + Serum leptin, hyperleptinemia is dedined when leptin greater than the upper quartile of the control group (≥ 6.22 ng/mL).

- + Hs-CRP, fibrinogen.
- + Carotid IMT, definition of increased IMT when $IMT \geq 0.9$ mm.
- + Echocardiography is used to calculate left ventricular mass according to ASE 2005.
- + Left ventricular hypertrophy: $LVM/BSA \geq 95$ g/m² in women and ≥ 115 g/m² in men.

2.2.5. Statistical analysis

- + Data inputted with EXCEL 2007 software.
- + Data analyzed by STATA 12.0.
- + Evaluate the differences in cardiovascular risk factors in prediabetic patients compared to control group.
- + Determine serum leptin level in prediabetes group and related factors.
- + Investigate the relationship between leptin and insulin resistance in prediabetic patients, determine leptin cut-off to predict insulin resistance in prediabetic patients by the ROC curve.
- + Investigate the relationship between leptin and left ventricular hypertrophy, IMT.
- + The difference is considered to be statistically significant when $p < 0.05$.

2.2.6. Medical ethics

The study was conducted with the consent of patients in participation. Leptin, insulin, fibrinogen and carotid IMT measurements are completely free for all participants. There are no interventions that affect the health and psychology of participants in the study

Chapter 3

RESULTS

3.1. CARDIOVASCULAR RISK FACTORS

In this study, we collected 275 prediabetic patients and 116 people without blood glucose disorder agreed to participate in the study.

Table 3.1. Characteristics of both groups

Factors	Control (n = 116)	Prediabetes (n = 275)	p
Age	45,3 ± 9,0	50,5 ± 8,0	< 0,001
Gender (male) (n,%)	46 (39,7%)	110 (40,0%)	> 0,05
Smoking (n,%)	16 (13,8%)	41 (14,9%)	> 0,05
BMI (kg/m ²)	23,3 ± 3,0	24,3 ± 3,2	< 0,01
SBP (mmHg)	121,1 ± 10,3	125,1 ± 11,6	< 0,01
DBP (mmHg)	76,4 ± 8,1	78,2 ± 7,7	< 0,05
Waist (cm)	76,0 ± 7,8	79,4 ± 8,2	< 0,01
Hip (cm)	87,2 ± 6,1	88,5 ± 6,9	> 0,05

The prediabetic group had a higher mean age than the control group (50.5 ± 8.0 compared to 45.3 ± 9.0). There are no gender differences, smoking rates between the two groups. The prediabetic group had systolic and diastolic blood pressure, BMI and waist circumference significantly higher than the control group. Hip circumferences were similar in two groups. The concentrations of total cholesterol, LDL-c, triglyceride and non HDL-c in the prediabetic group was also significantly higher than the control group while HDL-c concentration was not different.

Table 3.2. Lipid profile and atherosclerosis index in both groups

Factors	Control (n = 116)	Prediabetes (n = 275)	p
Total chol (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
Total Chol /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

Table 3.3. Insulin levels and insulin resistance in both groups

Factors	Control (n = 116)	Prediabetes (n = 275)	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)	
Chi 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)	

The atherosclerosis index in prediabetes group such as total chol/HDL-c ratio, TG/HDL-c ratio and LDL-c/HDL-c ratio were also statistically significant higher than the control group.

Insulin levels and HOMA_IR in prediabetes group were statistically significant higher than the control group, while the QUICKI was significantly lower in prediabetes. The HOMA1-% B index in patients with prediabetes tended to be higher than the control group but not statistically significant.

Table 3.4. Hyperinsulinemia, insulin resistance and beta cell function in both groups

Factors	Control (n = 116)	Prediabetes (n = 275)	p
Insulin ≥ 12 $\mu\text{U/mL}$ (n,%)	9 (7,8%)	71 (25,8%)	< 0,001
HOMA_IR $\geq 1,8$ (n,%)	27 (23,3%)	169 (61,5%)	< 0,01
QUICKI $\leq 0,27$ (n,%)	29 (25,0%)	175 (63,6%)	< 0,01
HOMA1-%B ≥ 116 (n,%)	17 (14,7%)	62 (22,6%)	> 0,05

The rate of insulin resistance in prediabetic patients was also higher despite applying HOMA_IR ≥ 1.8 or QUICKI ≤ 0.27 criteria with 61.5% and 63.6% respectively compared to 23.3% and 25.0% in the control group. Prediabetic group had a statistically significant higher prevalence of hyperinsulinemia than control group with 25.8% compared to 7.8% respectively. The proportion of patients with beta cell dysfunction in two groups were not different. Hs-CRP in prediabetes was significantly higher than control group, while there was no difference in fibrinogen concentration.

Table 3.5. Other cardiovascular risk factors

Factors	Control (n = 116)	Prediabetes (n = 275)	p
Hs-CRP (mg/L)	1,79 (0,46-3,55)	2,81 (1,75-4,38)	< 0,01
Fibrinogen (g/L)	2,93 (2,55-3,40)	3,06 (2,59-3,59)	> 0,05
LVH (n,%)	8 (7,0%)	19 (7,0%)	> 0,05
Increased IMT (n,%)	60 (54,0%)	174 (69,6%)	< 0,01

The rate of carotid atherosclerosis evaluated by IMT in the prediabetic group was 69.6%, statistically significant higher than the control group (54.0%) with $p < 0.01$. The rate of left ventricular hypertrophy in the 2 groups was 7.0%, there was no significant difference.

3.2. LEPTIN LEVEL IN PREDIABETIC PATIENTS

3.2.1. Leptin level

Table 3.6. Leptin levels in both groups

	Control (n = 116)	Prediabetes (n = 275)	Giá trị p
Mean ± SD	4,62 ± 4,49	7,76 ± 9,30	< 0,01
Median	3,67*	4,58*	
25% percentile	1,38	2,35	
75% percentile	6,22	9,00	

Serum leptin level in prediabetic group was statistically significant higher than the control group with 4.58 (2.35 - 9.00) ng/mL vs 3.67 (1.38 - 6.22) ng/mL respectively.

In this study, hyperleptinemia is defined when leptin greater than the upper quartile of the control group (≥ 6.22 ng/mL). The prevalence of hyperleptinemia in prediabetes was 40.7%.

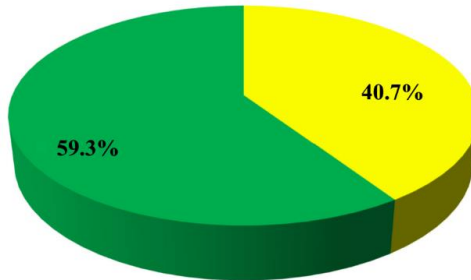


Figure 3.1. The prevalence of hyperleptinemia in prediabetes

3.2.2. Hyperleptinemia and related factors in prediabetes

Table 3.7. Associated factors of hyperleptinemia

Factors	OR (95% CI)	p
Elderly (≥ 40 yrs)	0,67 (0,27 - 1,66)	> 0,05
Male	0,15 (0,08 - 0,27)	< 0,01
Smoking	0,21 (0,08 - 0,51)	< 0,05
Abdominal obesity	3,53 (2,10 - 5,94)	< 0,01

BMI classification		
+ Overweight	2,27 (1,28 – 4,03)	< 0,001
+ Obesity	5,10 (2,36 – 11,01)	< 0,001

In our study, age and family history of metabolic disorders were not related to the risk of elevated leptin levels. Women had a statistically significant association with increased serum leptin ($p < 0.01$). In addition, we noted that smoking reduced serum leptin concentration with $OR = 0.21$ ($p < 0.05$). Abdominal obesity increased the risk of hyperleptinemia statistically significant with $OR = 3.53$ ($p < 0.01$). In particular, the higher of BMI, the higher leptin levels were found. The risk of hyperleptinemia increased with overweight and obesity, with $OR = 2.27$ ($p < 0.001$) and $OR = 5.10$ ($p < 0.001$), respectively.

3.2.3. Hyperleptinemia and blood sugar and lipid profile.

Table 3.8. Hyperleptinemia and blood sugar

Factors	Normal leptin n=163	Hyperleptinemia n=112	p
Blood sugar (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)	

The blood sugar were similar in both group while HbA1c in the hyperleptinemia group was significant higher than normal leptin group.

Table 3.9. Hyperleptinemia and lipid profile

Factors	Normal leptin n=163	Hyperleptinemia n=112	p
Total Chol (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

Triglyceride (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

Our study also found that prediabetic patients with hyperleptinemia had total cholesterol, LDL-c, and non HDL-c statistically significantly higher than those with normal leptin level. There were no differences in HDL-c and triglycerides in the two groups. The Chol/HDL-c and TG/HDL-c ratio were not different in two groups while the LDL-c/HDL-c ratio in hyperleptinemia group was higher than those with prediabetes and normal leptin level.

Table 3.10. Hyperleptinemia and atherosclerosis

Factors	LDL-c/HDL-c ≥ 2,3		OR (95% CI)	p
	No (n = 61)	Yes (n = 214)		
Hyperleptinemia				
No	45 (73,8%)	118 (55,1%)	1,00	< 0,01
Yes	16 (26,2%)	96 (44,9%)	2,29 (1,22 – 4,30)	

Hyperleptinemia increased the risk of atherosclerosis (LDL-c/HDL-c ratio ≥ 2,3) with OR = 2.29 (p < 0.01).

Table 3.11. Hyperleptinemia and dyslipidemia

Factors	Dyslipidemia		OR (95% CI)	p
	No (n = 187)	Yes (n = 88)		
Hyperleptinemia				
No	120 (64,1%)	43 (48,9%)	1,00	< 0,05
Yes	67 (35,8%)	45 (51,1%)	1,87 (1,12 – 3,13)	

Hyperleptinemia increased the risk of dyslipidemia (high triglyceride and low HDL-c) with OR = 1.87 (p <0.05).

Table 3.12. Hyperleptinemia and metabolic syndrome

Factors	Metabolic syndrome		OR (95% CI)	p
	No (n = 197)	Yes (n = 78)		
Hyperleptinemia				
No	132 (67,0%)	31 (39,7%)	1,00	< 0,001
Yes	65 (33,0%)	47 (60,3%)	3,08 (1,79 – 5,29)	

Hyperleptinemia increased the risk of metabolic syndrome in prediabetic patients with OR = 3.08 (p <0.001).

3.3. HYPERLEPTINEMIA AND INSULIN RESISTANCE

The results noted that leptin is closely related to insulin level. The proportion of insulin resistance using HOMA-IR or QUICKI criteria were statistically significantly higher in the hyperleptinemia group compared to the prediabetic patients with normal leptin level.

Table 3.13. Hyperinsulinemia, insulin resistance and beta cell function in prediabetes with hyperleptinemia

Factors	Normal leptin n=163	Hyperleptinemia n=112	p
Insulin ≥ 12 U/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

The proportion of hyperinsulinemia in was significant higher in the hyperleptinemia group than in normal leptin group, and there was no difference in beta cell dysfunction in two groups.

Table 3.14. Insulin level and insulin resistance according to leptin quartiles

Leptin quartiles	Q1	Q2	Q3	Q4	p
Insulin (μ U/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
Insulin resistance	36 (52,2%)	33 (47,1%)	44 (64,7%)	56 (82,4%)	< 0,01

Insulin level and insulin resistance were evaluated according to leptin level quartiles. We found that insulin, HOMA-IR and insulin resistance increased with increasing leptin quartiles. Also QUICKI decreased with increasing leptin quartiles. All of differences were significant. Agreeably, insulin level and the rate of insulin resistance were highest at the highest leptin quartile.

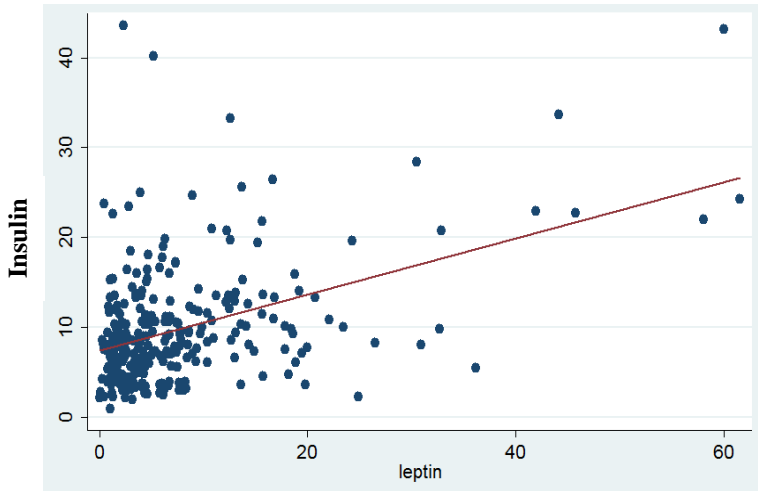


Figure 3.2. The correlation between leptin and insulin

The concentration of serum leptin and insulin were positively correlated with the correlation coefficient $r = 0.32$ ($p < 0.001$).

Regression equation: $\text{Insulin} = 0,313 \times (\text{leptin}) + 7,4$

Similarly, HOMA-IR had positive correlation and QUICKI had a statistically significant negative correlation with serum leptin level with correlation coefficient of 0.29 ($p < 0.001$).) and -0.29 ($p < 0.001$) respectively. The results showed that leptin and insulin resistance are strongly correlated and leptin might predict insulin resistance through the regression equation:

$$+ \text{HOMA_IR} = 1,9 + 0,083 \times (\text{leptin}) \quad p < 0,001$$

$$+ \text{QUICKI} = 0,28 - 0,002 \times (\text{leptin}) \quad p < 0,001$$

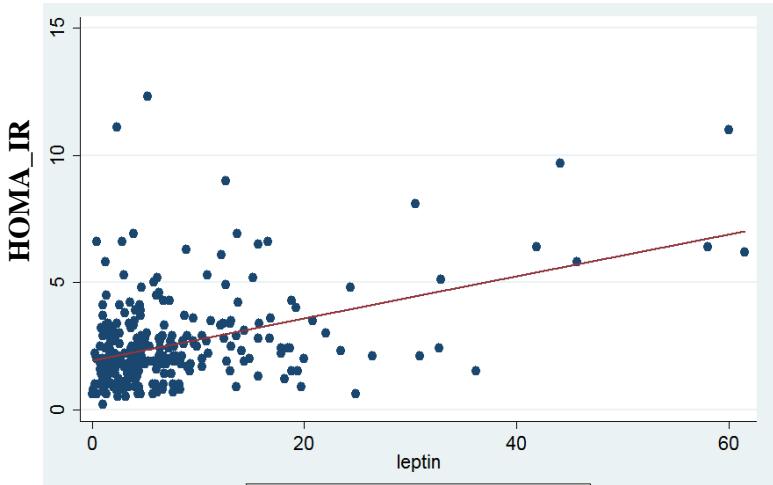


Figure 3.3. The correlation between leptin and HOMA-IR

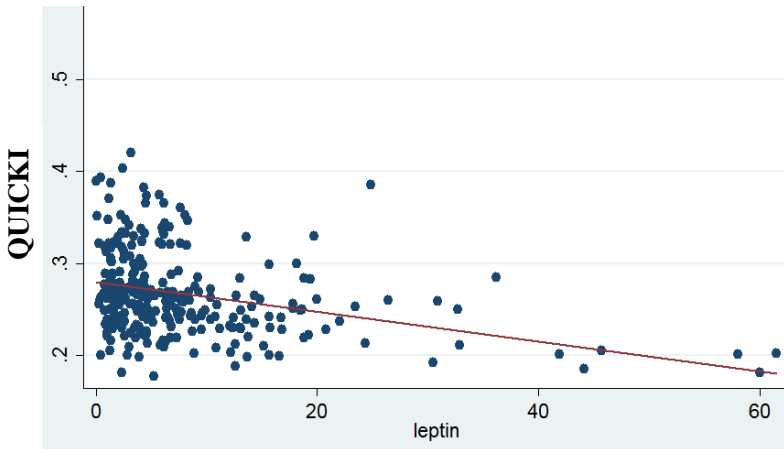


Figure 3.4. The correlation between leptin and QUICKI

Predictive values of insulin resistance and beta cell dysfunction with leptin concentration in prediabetic patients

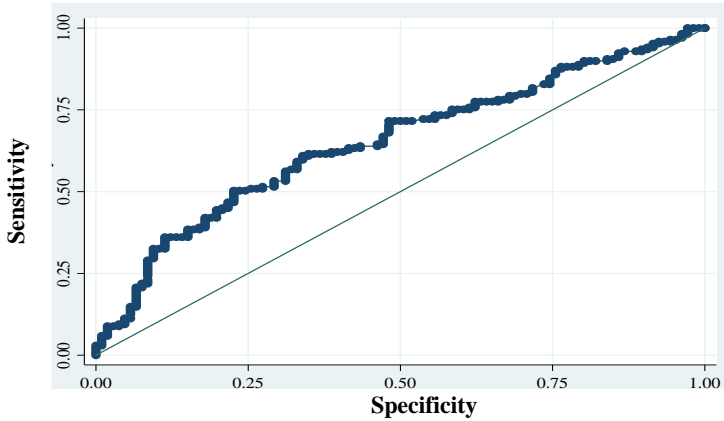


Figure 3.5. ROC curve for the association between leptin and IR resistance

At the level of 4,45 ng/mL, leptin can predict insulin resistance in prediabetic patients with the area under ROC curve was 65% (62% sensitivity and 65% specificity).

At the level of 8,64 ng/ml, leptin can predict hyperinsulinemia in prediabetic patients with the area under ROC curve was 65% (47,9% sensitivity and 81,4% specificity).

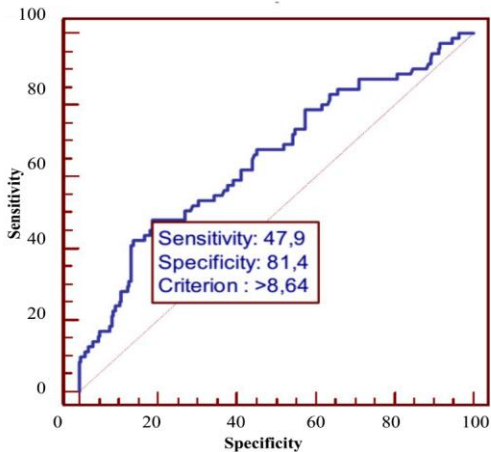


Figure 3.6. ROC curve for the association between leptin and hyperinsulinemia

3.4. LEPTIN AND OTHER CARDIOVASCULAR RISK FACTORS

Table 3.15. Hyperleptinemia and hs-CRP, fibrinogen

Factors	Normal leptin N=163	Hyperleptinemia N=112	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)	

Our study found that fibrinogen level in prediabetic patients with hyperleptinemia were statistically significantly higher those without increased leptin, while the differenc in hs-CRP levels were not significant. The study also showed that low leptin levels related to increased IMT increase in prediabetic patients with leptin level of 4.23 (2.00 -7.64) ng/mL in increased IMT group compared to 6.27 (3.12 - 13.09) ng/mL in the normal IMT group. There was no association between leptin and left ventricular hypertrophy prediabetes.

Chapter 4

DISCUSSION

4.1. CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PREDIABETES

Prediabetes is an intermediate hyperglycemia stage between normal blood glucose metabolism and type 2 diabetes. The cardiovascular risk factors of prediabetes are also the risk factors of diabetes. As in many epidemiological studies and recommendations, the higher age, the higher the risk of blood glucose disorders. In this study, the prediabetes group had an average age of 50 years, statistically significant higher than the control group (45 years). Other studies also noted that blood glucose level would increase with age. For every 10 years of age, the random blood glucose level and 2-hour postprandial blood glucose increased by 0.15 mmol/L and 0.26 mmol/L respectively. Our results found that mean BMI of prediabetes group was 24 kg/m² and significantly higher than the control group of 23 kg/m². This result was similar to the previous studies. BMI had long been considered a strong risk factor of type 2 diabetes.

The prevalence of hypertension in prediabetic group was statistically significant higher than the control group (78% compared to 60% respectively with $p < 0.001$). In this study, patients with hypertension were excluded in order to avoid the impacts of hypertension on left ventricular mass and other cardiovascular risk factors. The study by Shyam Sundar Ganguly and colleagues also noted that the prevalence of hypertension in prediabetic patients was also relatively high at about 54.1%. Prediabetes and hypertension are two factors that often exist together and aggravate cardiovascular risks of patients. In this study, hs-CRP in prediabetic group was statistically significant higher than the control group, and this was similar to previous studies. Sabanayagam and his colleagues also found that high hs-CRP level could increase the risk of prediabetes after adjusting age,

sex, weight, BMI and some other factors, and the risk of prediabetes was double when hs-CRP above 3 mg/L. Other studies in China and India also reported elevated hs-CRP in the IFG and IGT group compared to those without blood glucose disorder, and hs-CRP might be a risk factor of future diabetes. There was no significant difference between fibrinogen concentrations in 2 groups. Previous studies often showed that fibrinogen level was consistently higher in patients with diabetes compared to normal groups. The discrepancy in the two studies may be due to population characteristics in the research group.

Like other cardiovascular risk factors, CIMT was also often increased in diabetic patients. Our study found that the prevalence of increased IMT was significantly higher in prediabetic group compared to the control group with 69.6% and 54% respectively. Many recent studies also found an early increasing in CIMT and atherosclerosis in patients with abnormal glucose metabolism. Antonino Di Pino's study concluded that CIMT was increased in patients with prediabetes when HbA1c above 5.7%. And in prediabetic patients diagnosed according to HbA1c criteria, whether or not IGT or IFG, CIMT was statistically significant higher than the normal HbA1c group. Our study could not find the difference between left ventricular mass in prediabetic and control patients. The rate of left ventricular hypertrophy was similar in both groups (about 7.0%). This may be due to the research population included at early stage, hypertension was excluded in both group, so the prevalence of left ventricular hypertrophy was relative low.

4.2. LEPTIN LEVEL IN PREDIABETES

There was not so many studies about serum leptin level in prediabetes, most of them were performed in diabetic patients. In this study, serum leptin concentration in the prediabetic group was 4.58 (2.35 - 9.00) ng/mL, statistically significant higher than the control group (3.67 (1.38 - 6.22)) ng/mL). In 2007, Nasser M Al-Daghri conducted a study in prediabetic patients and showed that leptin level

in patients with blood glucose disorders (including diabetes and prediabetes) was higher than normal groups. The results was statistically significant in both men and women. Another study in China focused on normal weight patients also found that leptin concentration was directly related to insulin level and high serum leptin level could increase the risk of prediabetes. The patients with high or medium leptin level had a higher risk of prediabetes than those with lower level. As the same results, many studies showed an increased leptin level in diabetic patients. However, not all studies found an increased serum leptin level in diabetic patients. Several studies in Asia showed that leptin was low in diabetic patients. The study of Nguyen Van Hoan in 2018 on type 2 diabetic patients with and without overweight concluded leptin was lower in diabetes than control group statistically significant. The results were 1202.75 pg/ml in diabetic group compared to 1715.4 pg/ml in control group. The discrepancy in those studies may be due to different study populations such as stages of diabetes, time at diagnosis, prediabetes as well as the differences in BMI, and insulin resistance.

4.3. LEPTIN AND INSULIN RESISTANCE IN PREDIABETES

The results of our study found that insulin level and insulin resistance were statistically significant correlated with leptin level and hyperleptinemia. The higher serum leptin level group had statistically significant higher HOMA-IR and lower QUICKI than normal group, the prevalence of insulin resistance according to HOMA-IR or QUICKI criteria were also significantly higher in hyperleptinemia group. This result was consistent with all previous findings. The study by Mohiti since 2005 had showed a statistically significant direct relationship between insulin and leptin concentration in type 2 diabetes patients with $r = 0.598$ and $p < 0.05$. Many later studies also showed similar results. Thiyagarajan and his colleagues also showed that leptin concentration was statistically significant correlated with insulin and HOMA-IR in diabetic patients with $r = 0.35$; $p < 0.01$ and $r = 0.31$;

$p < 0.05$ respectively. The author also concluded that leptin may play an important role in insulin resistance.

Most studies showed that leptin had a strong association with insulin resistance regardless of BMI, waist circumference or other factors. The question is whether leptin directly affects insulin resistance, or insulin resistance promotes leptin synthesis, or both are the direct consequence of overweight or obesity. The study of Tsu-Nai Wang showed that leptin may play an important role in the regulation and improvement of insulin resistance following weight loss. In addition, Kieffer and colleagues discovered leptin receptors located on the surface of pancreatic beta cells, and leptin could directly affect on insulin secretion.

4.4. LEPTIN AND OTHER CARDIOVASCULAR RISK FACTORS

Several previous studies reported that leptin was associated with CRP, IMT and left ventricular hypertrophy, but not all studies showed consistent results. In our study, we did not find an association between leptin and hs-CRP, left ventricular hypertrophy but low leptin level was associated with atherosclerosis and increased IMT. These results might be due to the differences in research subjects, variables evaluation. Many previous studies showed that the impacts of leptin on cardiovascular complications were complex and depended on many factors, especially the level of leptin resistance.

Limitations of the thesis

+Prediabetic group were included according to criteria of fasting blood sugar and HbA1c, not performed glucose tolerance test, so it might underestimate all patients with prediabetes. Hypertension was excluded in the study so that the prevalence of left ventricular hypertrophy were very low in both groups (7.0%) and it were difficult for further evaluation. Some factors evaluated through questionnaires such as personal history, family history of metabolic diseases or smoking status could not fully analyzed.

CONCLUSION

1. Cardiovascular risk factors and leptin level in prediabetes

+ Serum leptin level in prediabetic group was statistically significant higher than the control group, 4.58 (2.35 - 9.00) ng/mL vs 3.67 (1.38 - 6.22) ng/mL respectively. The prevalence of hyperleptinemia in prediabetes was 40.7%.

+ In this study, prediabetic patients had age, blood pressure, waist, hip circumference and BMI higher than those with normal blood sugar.

+ Insulin, hs-CRP and leptin were statistically significant higher in prediabetes than control group. The prevalence of insulin resistance, dyslipidemia, metabolic syndrome, atherosclerosis and increased IMT in prediabetes was statistically significant higher than control group.

+ There was no statistically significant difference in LVM index, LV hypertrophy, IMT and fibrinogen between 2 groups.

2. Relationship between leptin and cardiovascular risk factors

+ The concentration of serum leptin and insulin were positively correlated with $r = 0.32$ ($p < 0.001$). Similarly, HOMA-IR had positive correlation and QUICKI had a statistically negative correlation with serum leptin concentration with correlation coefficient of 0.29 ($p < 0.001$) and -0.29 ($p < 0.001$) respectively. At the level of 4,45 ng/mL, leptin could predict insulin resistance in prediabetic patients with the area under ROC curve was 65% (62% sensitivity and 65% specificity).

+ Hyperleptinemia increased the risk of atherosclerosis (LDL-c/HDL-c $\geq 2,3$) with OR = 2.29 ($p < 0.01$), dyslipidemia (high triglyceride and low HDL-c) with OR = 1.87 ($p < 0.05$).

+ Hyperleptinemia increased the risk of metabolic syndrome in prediabetic patients with OR = 3.08 ($p < 0.001$).

+ Elevated serum leptin concentration tends to be related to IMT reduction in prediabetic patients. In this study, we did not find the relationship between leptin and other traditional and non-traditional cardiovascular risk factors such as hypertension, left ventricular hypertrophy, hs-CRP.

RECOMMENDATION

Leptin may play an important role in the pathogenesis of insulin resistance in prediabetic subjects. Evaluate leptin level in the early stage of overweight and obesity may detect insulin resistance and predict the risk of future prediabetes and diabetes. However, more further research were needed to assess the impacts of leptin on cardiovascular at different stages.

PUBLICATIONS RELATED TO THE THESIS

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.