

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

NGUYỄN TRỌNG NGHĨA

**NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA
NỒNG ĐỘ 25-HYDROXYVITAMIN D HUYẾT TƯƠNG
VỚI TÌNH TRẠNG KHÁNG INSULIN
VÀ HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2021

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

NGUYỄN TRỌNG NGHĨA

**NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA
NỒNG ĐỘ 25-HYDROXYVITAMIN D HUYẾT TƯƠNG
VỚI TÌNH TRẠNG KHÁNG INSULIN
VÀ HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Ngành: NỘI KHOA

Mã số: 9 72 01 07

**Người hướng dẫn khoa học:
PGS.TS. NGUYỄN THỊ NHẬN
PGS.TS. ĐÀO THỊ DỪA**

HUẾ - 2021

Lời Cảm Ơn

Để hoàn thành luận án này, tôi chân thành cảm ơn:

Ban Giám đốc Đại học Huế, Ban Giám Hiệu Trường Đại học Y Dược Huế, Ban Giám đốc Bệnh viện Trung ương Huế, đã tạo điều kiện cho tôi thực hiện nghiên cứu sinh tại Đại Học Huế.

Ban Đào tạo và Công tác Sinh viên–Đại học Huế, Phòng Đào tạo Sau Đại học, Trường Đại học Y Dược Huế, Ban Chủ nhiệm Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược Huế, Ban Chủ nhiệm khoa Nội tiết–Thần kinh–Hô hấp, khoa Hóa Sinh, Labo Hóa Sinh–Huyết học–Trung tâm điều trị theo Yêu cầu và Quốc tế, Bệnh viện Trung ương Huế đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi được thực hiện luận án.

GS.TS. Cao Ngọc Thành, nguyên Hiệu Trưởng Trường Đại học Y Dược Huế, GS.TS Nguyễn Vũ Quốc Huy, Hiệu Trưởng Trường Đại học Y Dược Huế đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập nghiên cứu và thực hiện luận án.

GS.TS. Phạm Như Hiệp, Giám đốc Bệnh viện Trung ương Huế đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập nghiên cứu và thực hiện luận án.

PGS.TS. Lê Văn Bàng, nguyên Trưởng Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược Huế, nguyên Trưởng khoa Nội tiết–Thần kinh –Hô hấp, Bệnh viện Trung ương Huế, đã luôn quan tâm, giúp đỡ và động viên giúp tôi hoàn thành luận án.

GS.TS. Hoàng Khánh, nguyên Trưởng phòng Đào tạo Sau Đại học, Phó Trưởng khoa Nội tiết–Thần kinh–Hô hấp, Bệnh viện Trung ương Huế, PGS.TS. Hoàng Bùi Bảo, Phó Hiệu trưởng Trường Đại học Y Dược Huế, Trưởng phòng Đào tạo Sau Đại học, phó Trưởng Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược Huế đã hướng dẫn và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập nghiên cứu.

GS.TS. Võ Tam, Phó Chủ tịch Hội Thận–Tiết niệu Việt Nam, Phó Chủ tịch Hội Thấp khớp Việt Nam, ủy viên Thường vụ Hội Ghép tạng Việt Nam, nguyên Phó Hiệu trưởng Trường Đại học Y Dược Huế đã tận tình động viên, giúp đỡ cho tôi để hoàn thành luận án.

GS.TS. Trần Hữu Dàng, Chủ tịch Hội Nội tiết–ĐTD Việt Nam, nguyên Phó Hiệu trưởng Trường Đại học Y Dược Huế đã tận tình động viên, giúp đỡ cho tôi để hoàn thành luận án.

GS.TS. Nguyễn Hải Thủy, Phó Chủ tịch Hội Nội tiết–ĐTD Việt Nam, nguyên Phó Trưởng Bộ môn Nội Trường Đại học Y Dược Huế, người thầy nhiệt tâm, luôn động viên, chia sẻ

mọi khó khăn, hướng dẫn tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện luận án.

PGS.TS. Nguyễn Thị Nhạn, giảng viên chính Bộ môn Nội Trường Đại học Y Dược Huế, là người trực tiếp hướng dẫn luận án của tôi, đã luôn quan tâm, giúp đỡ, tạo mọi điều kiện, tận tình chỉ bảo và dành nhiều công sức giúp tôi hoàn thành luận án này.

PGS.TS. Đào Thị Dừa, nguyên Trưởng khoa Nội tiết – Thần kinh – Hô hấp, Bệnh viện Trung ương Huế, là người trực tiếp hướng dẫn luận án của tôi, đã luôn quan tâm, giúp đỡ, tạo mọi điều kiện, tận tình chỉ bảo và dành nhiều công sức giúp tôi hoàn thành luận án này.

GS.TS. Trần Văn Huy, Trưởng Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược Huế đã giúp đỡ và tạo mọi điều kiện tốt nhất cho tôi để hoàn thành công tác học tập và nghiên cứu.

TS. Lê Văn Chi, Phó Chủ tịch Hội Nội tiết – ĐTD Việt Nam, Phó Trưởng Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược Huế, phó Trưởng khoa Nội tiết – Thần kinh – Hô hấp, Bệnh viện Trung ương Huế đã giúp đỡ và tạo mọi điều kiện tốt nhất cho tôi để hoàn thành công tác học tập và nghiên cứu.

ThS.BSCKII. Hoàng Thị Lan Hương, Phó Giám đốc, Trưởng khoa Nội tiết – Thần kinh – Hô hấp, Bệnh viện Trung ương Huế và Ban Chủ nhiệm cùng toàn thể nhân viên trong khoa đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình thực hiện nghiên cứu.

ThS.BS. Trần Thị Cẩm Tú, Trưởng khoa Khám bệnh –Trung tâm điều trị theo Yêu cầu và Quốc tế, Bệnh viện Trung ương Huế cùng toàn thể nhân viên trong khoa đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình thực hiện nghiên cứu.

ThS.BSCKII. Trần Hữu An, Trưởng khoa Hóa sinh, Bệnh viện Trung ương Huế, Ban chủ nhiệm cùng toàn thể nhân viên trong khoa đã tạo mọi điều kiện thuận lợi và giúp đỡ cho tôi trong quá trình thực hiện nghiên cứu.

ThS.BS. Lê Thị Diệu Phương, Phụ Trách Labo Hóa sinh – Huyết học – Trung tâm điều trị theo Yêu cầu và Quốc tế, Bệnh viện Trung ương Huế cùng toàn thể nhân viên trong khoa đã tạo mọi điều kiện thuận lợi và giúp đỡ cho tôi trong quá trình thực hiện nghiên cứu.

BSCKII. Hoàng Bách Thảo, nguyên Trưởng Phòng Kế hoạch Tổng hợp, BSCKII. Phạm Như Vĩnh Tuyên, Trưởng Phòng Kế hoạch Tổng hợp, Bệnh viện Trung ương Huế đã tạo mọi điều kiện thuận lợi và giúp đỡ cho tôi trong quá trình thực hiện nghiên cứu.

Ban Chủ nhiệm khoa Y tế công cộng cùng tập thể nhân viên đơn vị tư vấn và phân tích số liệu đã tận tình hướng dẫn và giúp đỡ tôi trong việc hoàn thành số liệu luận án.

Quý Thầy, Cô giáo trong Bộ môn Nội Trường Đại học Y Dược Huế, Quý đồng nghiệp đã động viên, giúp đỡ cho tôi để hoàn thành luận án.

Thư viện Trường Đại học Y Dược Huế, đã tạo điều kiện giúp đỡ nhiều tài liệu và thông tin quý giá phục vụ cho nghiên cứu.

Xin chân thành cảm ơn các người tình nguyện tham gia nghiên cứu đã cho tôi lấy mẫu nghiệm để nghiên cứu, hoàn thành luận án này.

Một phần không nhỏ của thành công luận án là nhờ sự giúp đỡ, động viên của cha mẹ, vợ, các con, anh chị em, bạn bè, đồng nghiệp gần xa đã sẵn sàng tạo mọi điều kiện thuận lợi, dành cho tôi sự ủng hộ nhiệt tình trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu.

Xin gửi đến tất cả mọi người với lòng biết ơn vô hạn.

Huế, ngày.....tháng.....năm 2021

Tác giả luận án

Nguyễn Trọng Nghĩa

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu, kết quả nêu trong luận án là trung thực và chưa từng được ai công bố trong bất kỳ công trình nào khác, có gì sai sót tôi xin chịu hoàn toàn trách nhiệm.

Tác giả luận án

Nguyễn Trọng Nghĩa

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

AUC	Area Under The Curve Diện tích dưới đường cong
BMI	Body Mass Index Chỉ số khối cơ thể
CYP7B1	Cytochrome P450 family 7 subfamily B member 1
ĐTĐ	Đái tháo đường
FGF	Fibroblast growth factor Yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi
HATT	Huyết áp tâm thu
HATTr	Huyết áp tâm trương
HCCH	Hội chứng chuyển hóa
HDL-C	High Density Lipoprotein-Cholesterol Cholesterol của lipoprotein tỷ trọng cao
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance Mô hình xác định kháng insulin bằng hằng định nội môi
hs-CRP	High-sensitivity C-reactive Protein Protein phản ứng C độ nhạy cao
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
ROS	Reactive Oxygen Species Các dạng oxy hoạt động
PTH	Parathyroid Hormone Hormon tuyến cận giáp
THA	Tăng huyết áp
TNF	Tumor Necrosis Factor Yếu tố hoại tử u

TG	Triglycerid
VDBP	Vitamin D Binding Protein Protein liên kết vitamin D
VDR	Vitamin D Receptor Thụ thể vitamin D
VDRE	Vitamin D-Responsive Elements Các thành phần đáp ứng với vitamin D
25(OH)D	25-hydroxyvitamin D
1,25(OH) ₂ D	1,25-dihydroxyvitamin D

MỤC LỤC

	Trang
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN	4
1.1. Đại cương vitamin D.....	4
1.2. Vitamin D và kháng insulin	12
1.3. Vitamin D và hội chứng chuyển hóa	24
1.4. Các nghiên cứu liên quan.....	31
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	37
2.1. Đối tượng nghiên cứu	37
2.2. Phương pháp nghiên cứu	39
2.3. Đạo đức trong y học.....	52
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	54
3.1. Đặc điểm chung ở đối tượng nghiên cứu.....	54
3.2. Đặc điểm nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương, kháng insulin và hội chứng chuyển hóa	57
3.3. Mối liên quan giữa nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương với kháng insulin và hội chứng chuyển hóa.....	69
Chương 4. BÀN LUẬN	90
4.1. Đặc điểm chung ở đối tượng nghiên cứu.....	90
4.2. Đặc điểm nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương, kháng insulin và hội chứng chuyển hóa	90
4.3. Mối liên quan giữa nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương với kháng insulin và hội chứng chuyển hóa.....	104
KẾT LUẬN	124
NHỮNG HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI.....	126
KIẾN NGHỊ.....	127
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN LUẬN ÁN	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC BẢNG

	Trang
Bảng 1.1. Tình trạng vitamin D theo nồng độ 25(OH)D huyết tương.....	8
Bảng 2.1. Phân loại tình trạng vitamin D theo Hội Nội tiết Mỹ (2011)	37
Bảng 2.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán béo phì của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2000 dành cho người trưởng thành châu Á	48
Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi ở đối tượng nghiên cứu	55
Bảng 3.2. Đặc điểm thể trọng theo giới ở đối tượng nghiên cứu.....	56
Bảng 3.3. Nồng độ 25(OH)D huyết tương ở đối tượng nghiên cứu	57
Bảng 3.4. Nồng độ 25(OH)D huyết tương theo giới ở đối tượng nghiên cứu...	58
Bảng 3.5. Nồng độ 25(OH)D huyết tương theo nhóm tuổi ở đối tượng nghiên cứu.....	59
Bảng 3.6. Nồng độ 25(OH)D huyết tương theo thể trọng ở đối tượng nghiên cứu.....	60
Bảng 3.7. Nồng độ insulin, chỉ số HOMA1-%B và HOMA-IR ở đối tượng nghiên cứu.....	61
Bảng 3.8. Tỷ lệ tăng nồng độ insulin, giảm chức năng tế bào β và kháng insulin ở đối tượng nghiên cứu	61
Bảng 3.9. Nồng độ insulin, chỉ số HOMA1-%B và HOMA-IR theo giới ở đối tượng nghiên cứu	62
Bảng 3.10. Nồng độ insulin, chỉ số HOMA1-%B và HOMA-IR theo nhóm tuổi ở đối tượng nghiên cứu.....	63
Bảng 3.11. Đặc điểm các thành tố của HCCH ở đối tượng nghiên cứu	65
Bảng 3.12. Trị trung bình các thành tố của HCCH ở đối tượng nghiên cứu	66
Bảng 3.13. Tỷ lệ các thành tố của HCCH ở đối tượng nghiên cứu	67
Bảng 3.14. Nồng độ 25(OH)D huyết tương trên đối tượng kháng insulin ...	69

Bảng 3.15.	Liên quan giữa thiếu vitamin D với nồng độ insulin, chỉ số HOMA1-%B và HOMA-IR ở đối tượng nghiên cứu.....	70
Bảng 3.16.	Liên quan giữa tỷ lệ thiếu vitamin D với nồng độ insulin, chỉ số HOMA1-%B và HOMA-IR ở đối tượng nghiên cứu.....	71
Bảng 3.17.	Liên quan giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương theo kháng insulin và $G_0 \geq 7$ mmol/L ở đối tượng nghiên cứu.....	72
Bảng 3.18.	Liên quan giữa tỷ lệ thiếu vitamin D theo kháng insulin và $G_0 \geq 7$ mmol/L ở đối tượng nghiên cứu	73
Bảng 3.19.	Điểm cắt các yếu tố nguy cơ trong dự báo kháng insulin ở đối tượng nghiên cứu	75
Bảng 3.20.	Hồi quy logistic nhị phân đơn biến giữa các yếu tố nguy cơ với kháng insulin ở đối tượng nghiên cứu	76
Bảng 3.21.	Hồi quy logistic nhị phân đa biến giữa các yếu tố nguy cơ với kháng insulin ở đối tượng nghiên cứu	77
Bảng 3.22.	Nồng độ 25(OH)D huyết tương trên đối tượng HCCH.....	78
Bảng 3.23.	Liên quan giữa thiếu vitamin D với các thành tố của HCCH ở đối tượng nghiên cứu	79
Bảng 3.24.	Liên quan giữa tỷ lệ thiếu vitamin D với các thành tố của HCCH ở đối tượng nghiên cứu	80
Bảng 3.25.	Điểm cắt nồng độ 25(OH)D huyết tương trong dự báo các thành tố của HCCH ở đối tượng nghiên cứu	82
Bảng 3.26.	Điểm cắt các yếu tố nguy cơ trong dự báo HCCH ở đối tượng nghiên cứu.....	82
Bảng 3.27.	Hồi quy logistic nhị phân đơn biến giữa các yếu tố nguy cơ với HCCH ở đối tượng nghiên cứu.....	83
Bảng 3.28.	Hồi quy logistic nhị phân đa biến giữa các yếu tố nguy cơ với HCCH ở đối tượng nghiên cứu.....	84

Bảng 3.29.	Nồng độ 25(OH)D huyết tương theo kháng insulin và HCCH ở đối tượng nghiên cứu.....	85
Bảng 3.30.	Liên quan giữa tỷ lệ thiếu vitamin D theo kháng insulin và HCCH ở đối tượng nghiên cứu	86
Bảng 3.31.	Điểm cắt các yếu tố nguy cơ trong dự báo thiếu vitamin D ở đối tượng nghiên cứu	87
Bảng 3.32.	Hồi quy logistic nhị phân đơn biến giữa các yếu tố nguy cơ với thiếu vitamin D ở đối tượng nghiên cứu.....	88
Bảng 3.33.	Hồi quy logistic nhị phân đa biến giữa các yếu tố nguy cơ với thiếu vitamin D ở đối tượng nghiên cứu.....	89
Bảng 4.1.	Nồng độ 25(OH)D (nmol/mL) trên thế giới theo tuổi và khu vực ...	94

DANH MỤC CÁC HÌNH, SƠ ĐỒ

Trang

Hình 1.1.	Sự điều hòa tổng hợp và chuyển hóa vitamin D.....	5
Hình 1.2.	Con đường tín hiệu insulin trong điều kiện sinh lý	14
Hình 1.3.	Sự suy giảm con đường tín hiệu insulin trong kháng insulin.....	15
Hình 1.4.	Vitamin D có tác dụng duy trì nồng độ thấp của Ca^{2+} và ROS....	20
Hình 1.5.	Vitamin D gây cảm ứng quá trình chết tế bào mỡ theo chương trình	21
Hình 1.6.	Ảnh hưởng của thiếu vitamin D lên chuyển hóa	31
Hình 1.7.	Mối liên quan giữa vitamin D với kháng insulin, béo phì, đái tháo đường típ 2 và hội chứng chuyển hóa.....	36
Hình 2.1.	Máy AU680-Beckman Coulter	42
Hình 2.2.	Máy ARCHITECT i2000SR.....	44
Sơ đồ 2.1.	Thiết kế nghiên cứu	53

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

	Trang
Biểu đồ 3.1. Đặc điểm giới ở đối tượng nghiên cứu	54
Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ thiếu vitamin D ở đối tượng nghiên cứu	57
Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ thiếu vitamin D theo giới ở đối tượng nghiên cứu	58
Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ thiếu vitamin D theo nhóm tuổi ở đối tượng nghiên cứu .	59
Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ thiếu vitamin D theo thể trọng ở đối tượng nghiên cứu	60
Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ tăng nồng độ insulin, giảm chức năng tế bào β và kháng insulin theo giới ở đối tượng nghiên cứu	62
Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ tăng nồng độ insulin, giảm chức năng tế bào β và kháng insulin theo nhóm tuổi ở đối tượng nghiên cứu	64
Biểu đồ 3.8. Tỷ lệ HCCH ở đối tượng nghiên cứu	64
Biểu đồ 3.9. Đặc điểm HCCH theo giới ở đối tượng nghiên cứu	68
Biểu đồ 3.10. Đặc điểm HCCH theo nhóm tuổi ở đối tượng nghiên cứu	68
Biểu đồ 3.11. Tỷ lệ thiếu vitamin D trên đối tượng kháng insulin	70
Biểu đồ 3.12. Đường cong ROC của nồng độ 25(OH)D huyết tương trong dự báo kháng insulin ở đối tượng nghiên cứu	74
Biểu đồ 3.13. Tỷ lệ thiếu vitamin D trên đối tượng HCCH	78
Biểu đồ 3.14. Đường cong ROC của nồng độ 25(OH)D huyết tương trong dự báo HCCH ở đối tượng nghiên cứu	81

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI

Vitamin D là một trong các dưỡng chất thiết yếu để duy trì sức khỏe con người, là thành viên của gia đình hormon, có vai trò kinh điển trong điều hòa chuyển hóa calci và thêm vai trò mới trong ảnh hưởng đến tăng sinh và biệt hóa tế bào [139]. Gần đây, sự phát hiện hàng nghìn thụ thể vitamin D liên kết các vị trí thông qua bộ gen kiểm soát hoạt động của hàng trăm gen và việc tìm thấy các thụ thể vitamin D trong hầu hết tất cả các mô, từ đó, cơ chế tác động đối với nhiều quá trình sinh học của vitamin D đã được chứng minh bởi các nghiên cứu [47]. Tác dụng của vitamin D bao gồm giải độc hóa chất, giảm stress oxy hóa, chức năng bảo vệ thần kinh, tính kháng khuẩn, điều hòa miễn dịch, tác dụng chống viêm, chống ung thư và lợi ích tim mạch [65].

Hội chứng chuyển hóa (HCCH) làm tăng đáng kể nguy cơ xuất hiện ĐTĐ típ 2 và bệnh tim mạch, từ đó liên quan chặt chẽ đến quá trình lão hóa và một loạt các kết cục xấu. Ước tính hiện tại có khoảng 20 – 25% dân số thế giới bị ảnh hưởng bởi HCCH, tỷ lệ mắc HCCH tăng theo độ tuổi và có hơn 45% số người trên 60 tuổi có HCCH. Béo phì, đặc biệt là béo bụng hay béo phì trung tâm với sự lắng đọng lipid trong gan là một đặc điểm cốt lõi của HCCH [88]. Năng lượng được dự trữ quá mức trong mô mỡ và các cơ quan khác dưới dạng lipid, dễ gây ngộ độc lipid và tình trạng viêm chuyển hóa, từ đó hoạt hóa các protein kinase trong tế bào và gây tổn thương các thành phần tín hiệu của insulin, và hậu quả là gây kháng insulin. Kháng insulin là nguyên nhân chủ yếu gây HCCH, một nhóm các rối loạn có mối tương quan với nhau, bao gồm béo phì, rối loạn lipid máu, tăng huyết áp và tăng glucose máu [116].

Hoạt động phân tử của vitamin D có liên quan đến duy trì nồng độ khi nghỉ bình thường của các dạng oxy hoạt động và Ca^{2+} , không chỉ trong các tế bào, mà còn trong các mô đáp ứng với insulin. Cả hai hoạt động qua gen và không qua gen của vitamin D đều hướng đến tín hiệu insulin. Qua đó, vitamin D làm giảm mức độ bệnh lý liên quan đến kháng insulin như stress oxy hóa và viêm. Gần đây, một số nghiên cứu đã chứng minh vitamin D ngăn ngừa sự biến đổi di truyền ngoài gen liên quan đến kháng insulin và đái tháo đường (ĐTĐ) [130]. Các khuyến cáo hiện tại hướng dẫn chúng ta sử dụng nồng độ 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] lưu hành trong máu để đánh giá tình trạng vitamin D [78]. Trên thế giới, nhiều nghiên cứu đã xác định mối liên quan giữa giảm nồng độ 25(OH)D với kháng insulin và HCCH. Nghiên cứu của Tepper và cộng sự (2014) ghi nhận mối tương quan nghịch giữa nồng độ 25(OH)D trong máu với insulin và HOMA-IR [132]. Một nghiên cứu trên người cao tuổi sống ở miền Bắc Phần Lan (2019) ghi nhận các đối tượng HCCH có nồng độ 25(OH)D thấp hơn các đối tượng không có HCCH, nồng độ 25(OH)D trong máu có mối tương quan nghịch với vòng bụng, glucose, insulin và HOMA-IR [104]. Gần đây, một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng của Bhatt SP và cộng sự (2020) ghi nhận giảm nồng độ glucose máu đói, glucose máu 2 giờ sau ăn, HbA1c và mỡ dưới da sau khi bổ sung vitamin D [45]. Tuy nhiên, kết quả của một số nghiên cứu khác còn mâu thuẫn và tranh luận [37], [84], [140].

Ở Việt Nam, đã có các công trình nghiên cứu nồng độ 25(OH)D trong máu ở người bệnh nhồi máu cơ tim cấp, ở người ĐTĐ típ 2 và với kháng insulin ở phụ nữ mắc ĐTĐ thai kỳ [7], [15], [18]. Việc xác định mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D trong máu với kháng insulin, hội chứng chuyển hóa...giúp cung cấp thêm thông tin về vai trò của vitamin D trong một số khía cạnh bệnh lý còn mới mẻ này, qua đó có thể góp phần vào việc theo dõi và điều trị bệnh. Xuất phát từ bối cảnh thực tế trên, chúng tôi tiến

hành đề tài "*Nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương với tình trạng kháng insulin và hội chứng chuyển hóa*".

2. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. Xác định tỷ lệ thiếu vitamin D, kháng insulin và hội chứng chuyển hóa ở đối tượng đến khám sức khỏe tổng quát tại Trung tâm điều trị theo Yêu cầu và Quốc tế – Bệnh viện Trung ương Huế.

2. Khảo sát mối liên quan giữa nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương với kháng insulin và hội chứng chuyển hóa ở đối tượng nghiên cứu.

3. Ý NGHĨA KHOA HỌC VÀ THỰC TIỄN

3.1. Ý nghĩa khoa học

HCCH là một nhóm các yếu tố nguy cơ về chuyển hóa tim mạch có liên quan đến tình trạng kháng insulin đang trở thành một mối quan tâm đặc biệt. Các đối tượng có kháng insulin, HCCH sẽ tăng nguy cơ phát triển bệnh tim mạch và ĐTĐ.

Đã có nhiều nghiên cứu chứng minh nồng độ 25(OH)D trong máu có mối tương quan nghịch với kháng insulin và HCCH. Tuy vậy, mối quan hệ nhân quả giữa giảm nồng độ 25(OH)D trong máu với kháng insulin và HCCH vẫn chưa được chứng minh rõ ràng. Kết quả của nghiên cứu đã cung cấp dữ liệu khoa học quan trọng về nồng độ 25(OH)D trong máu trên đối tượng có kháng insulin, HCCH, và ủng hộ giả thuyết về mối liên quan giữa thiếu vitamin D với kháng insulin và HCCH, nhất là ở Việt Nam.

3.2. Ý nghĩa thực tiễn

Kết quả của nghiên cứu đã xác định nồng độ 25(OH)D huyết tương trên đối tượng kháng insulin, HCCH, và khẳng định mối liên quan giữa thiếu vitamin D với kháng insulin và HCCH.

Cần thực hiện xét nghiệm 25(OH)D huyết tương ở người có kháng insulin hoặc HCCH. Chúng tôi đề xuất các nghiên cứu tiến cứu và can thiệp vitamin D trên đối tượng có kháng insulin và HCCH.

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. ĐẠI CƯƠNG VITAMIN D

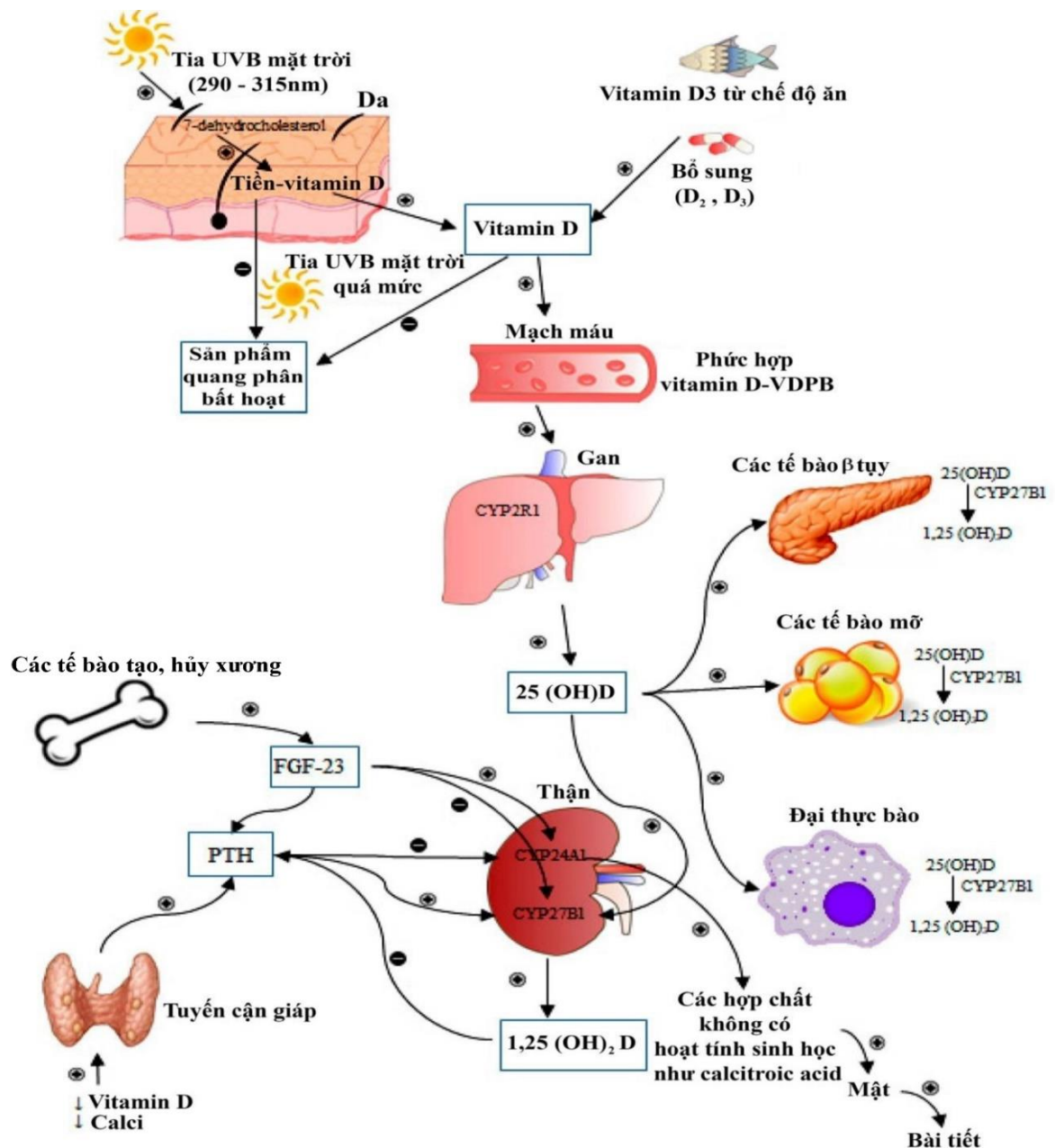
1.1.1. Sự điều hòa tổng hợp và chuyển hóa vitamin D

Vitamin D là chất mô tả chung cho tất cả các steroid mang hoạt tính sinh học của cholecalciferol, gồm 2 loại: Vitamin D₂ là dẫn xuất của ergocalciferol, được sản xuất tổng hợp bởi sự quang phân của các sterol thực vật. Vitamin D₃ là dẫn xuất của cholecalciferol, được sản xuất chuyển hóa thông qua quá trình quang phân tự nhiên của tiền vitamin D₃ (7-dehydrocholesterol) được chuyển hóa thành vitamin D₃ trên bề mặt của da tiếp xúc với tia cực tím như ánh nắng mặt trời [50].

Cả vitamin D₂ và vitamin D₃ có nguồn gốc từ sự tổng hợp trong da và chế độ ăn uống được vận chuyển bởi protein liên kết vitamin D (VDBP) theo dòng máu hoặc được lưu trữ trong tế bào mỡ và sau đó giải phóng vào tuần hoàn. Bước tiếp theo của quá trình chuyển hóa vitamin D bao gồm hai phản ứng hydroxyl hóa enzym liên tiếp dẫn đến hoạt hóa vitamin D. Bước đầu tiên của hoạt hóa vitamin D là sự hình thành 25(OH)D trong gan bởi vitamin D-25-hydroxylase, là một loại enzym cytochrom P450 (chủ yếu là CYP2R1) [65]. Kế tiếp, 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D] hình thành do kết quả của quá trình hydroxyl hóa 25(OH)D được thực hiện bởi 25(OH)D-1 α -hydroxylase (CYP27B1). Enzym này không chỉ hiện diện trong ống thận, mà còn ở nhiều tế bào bao gồm đại thực bào, tế bào mỡ và tế bào β tuyến tụy [130].

1,25(OH)₂D (calcitriol) gây ra sự thoái hóa của chính nó thông qua 25(OH)D-24-hydroxylase (CYP24A1). CYP24A1 là một enzym chịu trách nhiệm cho sự thoái hóa của cả 1,25(OH)₂D và 25(OH)D thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính sinh học, tức là acid calcitroic được bài tiết qua mật. Nồng độ thấp của vitamin D và calci kích thích tuyến cận giáp giải phóng hormon tuyến cận giáp (PTH) và cảm ứng sự tổng hợp CYP27B1, dẫn đến

tăng hoạt hóa $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. $1,25$ -dihydroxyvitamin D có thể giảm tổng hợp của chính nó thông qua cơ chế điều khiển ngược và giảm cả tổng hợp và tiết PTH. Hormon tuyến cận giáp cũng có khả năng ức chế CYP24A1 và cảm ứng tổng hợp yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi-23 (FGF-23). FGF-23 điều hòa cân bằng nội môi vitamin D thông qua ức chế biểu hiện CYP27B1 ở thận và kích thích biểu hiện CYP24A1 dẫn đến giảm nồng độ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ trong máu [130].



Hình 1.1. Sự điều hòa tổng hợp và chuyển hóa vitamin D [130]

1.1.2. Cơ chế và vai trò hoạt động của vitamin D

1.1.2.1. Cơ chế hoạt động của vitamin D

Cơ chế hoạt động của vitamin D qua gen: trung gian bởi thụ thể vitamin D (VDR), thuộc họ thụ thể hạt nhân và hoạt động như một yếu tố phiên mã được hoạt hóa bởi phối tử (ligand). Dạng hoạt động của vitamin D, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, liên kết với VDR, từ đó tạo thành phức hợp 2 chuỗi không đồng nhất (heterodimer) với thụ thể retinoid X (RXR: Retinoid X receptor). Sau đó, phức hợp $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -VDR-RXR được chuyển vào nhân, nơi nó liên kết với các thành phần đáp ứng với vitamin D (VDREs) trong vùng khởi động của các gen đáp ứng vitamin D. Sự tương tác giữa $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -VDR-RXR và VDRE dẫn đến việc tuyển dụng các phức hợp đồng điều chỉnh hoạt động enzym đa dạng, giúp điều hòa thuận hoặc nghịch sự biểu hiện của gen đích, bao gồm sự tăng sinh và biệt hóa tế bào, hoạt động điều hòa miễn dịch và tân sinh mạch [130].

Cơ chế hoạt động của vitamin D không qua gen: được biểu hiện bằng sự hoạt hóa của nhiều phân tử tín hiệu như phosphatidylinositol-3 kinase, phospholipase C (PLC), Ca^{2+} -calmodulin kinase II (CaMPKII), protein kinase A (PKA), mitogen-activated protein kinases (MAPKs), src, protein kinase C (PKC). Mục tiêu của các kinase này là các yếu tố phiên mã (protein đặc hiệu SP1, SP3 và RXR) lần lượt tương tác với VDRE trên vùng khởi động các gen đáp ứng vitamin D. Vitamin D cũng tham gia vào việc sản xuất tín hiệu truyền tin thứ hai (AMP vòng, Ca^{2+} , các acid béo và 3-phosphoinositid) [76].

1.1.2.2. Vai trò hoạt động của vitamin D

Vai trò hoạt động kinh điển của vitamin D: Điều hòa cân bằng nội môi calci và phosphat. Vitamin D tham gia vào việc điều hòa nồng độ calci và

phosphat ion hóa trong máu bằng cách tác động vào sự hấp thu ở ruột, bài tiết qua thận và huy động calci từ xương [65].

Các vai trò hoạt động mới của vitamin D: Điều hòa sự tăng sinh, biệt hóa tế bào và các đáp ứng của hệ thống miễn dịch và thần kinh. Các nghiên cứu quan sát cho thấy nồng độ vitamin D trong máu cao giúp chống lại bệnh tim mạch, ĐTĐ và ung thư đại trực tràng [65]. Gần đây, sự phát hiện hàng nghìn thụ thể vitamin D liên kết các vị trí thông qua bộ gen kiểm soát hoạt động của hàng trăm gen và việc tìm thấy các thụ thể vitamin D trong hầu hết tất cả các mô, từ đó, tác động đối với nhiều quá trình sinh học của vitamin D đã được chứng minh bởi các nghiên cứu [47]. Bằng chứng về tác dụng ngoài xương của vitamin D bao gồm giải độc hóa chất, giảm stress oxy hóa, chức năng bảo vệ thần kinh, tính kháng khuẩn, điều hòa miễn dịch, tác dụng chống viêm, chống ung thư và lợi ích tim mạch [65].

1.1.3. Đánh giá tình trạng vitamin D

Các khuyến cáo hiện tại hướng dẫn chúng ta sử dụng nồng độ 25(OH)D lưu hành trong máu để đánh giá tình trạng vitamin D. Thời gian bán hủy của 25(OH)D là 2 – 3 tuần, dài hơn rất nhiều so với 1,25(OH)₂D là khoảng 4 giờ. Nồng độ 25(OH)D trong máu liên quan trực tiếp với tổng lượng vitamin D được tạo thành ở da và hấp thu từ thức ăn, trong khi nồng độ 1,25(OH)₂D được kiểm soát chủ yếu bởi nồng độ calci, phosphat, FGF-23, PTH máu và nó không phản ánh dự trữ vitamin D. Sử dụng 1,25(OH)₂D trong đánh giá tình trạng vitamin D bị hạn chế do người thiếu vitamin D thường gây cường cận giáp thứ phát làm tăng biểu hiện 1 α -hydroxylase ở thận. Vì thế, nồng độ 1,25(OH)₂D trong máu ở người thiếu vitamin D thường ở ngưỡng bình thường và thậm chí có thể tăng [74].

Một số hiệp hội, tổ chức y học đã phát triển các hướng dẫn về tình trạng vitamin D nhằm xác định tình trạng thiếu nặng, thiếu nhẹ và đủ vitamin D.

Bảng 1.1. Tình trạng vitamin D theo nồng độ 25(OH)D huyết tương

Viện Y học Mỹ [118]	Hội Nội tiết Mỹ [78]	Viện lâm sàng Mayo [87]
Thiếu nặng: ≤ 12 ng/mL	Thiếu nặng: ≤ 20 ng/mL	Thiếu nặng: ≤ 10 ng/mL
Thiếu nhẹ: 12 – 20 ng/mL	Thiếu nhẹ: 20 – 29 ng/mL	Thiếu nhẹ đến vừa: 10 – 24 ng/mL
Đủ: ≥ 20 ng/mL	Đủ: ≥ 30 ng/mL	Đủ: 25 – 80 ng/mL

1.1.4. Thiếu vitamin D

1.1.4.1. Nguyên nhân của thiếu vitamin D

Thiếu vitamin D có nguyên nhân nguyên phát và thứ phát.

+ Nguyên nhân nguyên phát liên quan đến việc cung cấp vitamin D không đủ [50]:

- Tiếp xúc không đủ với ánh sáng mặt trời.
- Tiêu thụ không đủ thực phẩm có chứa vitamin D (các loài cá béo, sản phẩm từ sữa và thực phẩm tăng cường).

+ Nguyên nhân thứ phát liên quan đến giảm hấp thu, chuyển hóa hoặc liên kết nhân tế bào của vitamin D [50]:

- Các bệnh về đường tiêu hóa (bệnh ruột non, cắt dạ dày, viêm tụy) liên quan đến kém hấp thu vitamin.
- Bệnh gan mạn tính (xơ gan mật, viêm gan): Làm giảm hoạt động của 25-hydroxylase.

- Bệnh thận: Làm giảm hoạt động của 1-hydroxylase (viêm thận, suy thận) hoặc gây mất 25(OH)D vào nước tiểu (hội chứng thận hư).
- Do thuốc (phenobarbital, diphenylhydantoin): Gây ra sự dị hóa của cả 25(OH)D và 1,25(OH)₂D.
- Suy tuyến cận giáp: Làm giảm khả năng đáp ứng với calci máu cao bằng cách tăng hoạt động của 1-hydroxylase.
- Đột biến CYP27B1: Dẫn đến mất hoạt tính 1-hydroxylase đối với 25(OH)D trong bệnh còi xương típ 1 phụ thuộc vitamin D.
- Đột biến VDR: Kìm giảm sự phiên mã của gen điều hòa vitamin D trong bệnh còi xương típ 2 phụ thuộc vitamin D.
- Kháng PTH: Dẫn đến bệnh giả suy giáp, tức là giảm calci máu mà không được bù bằng cách tăng lưu giữ calci tại thận hoặc huy động từ xương, mặc dù tiết PTH bình thường.
- Kháng vitamin D: Khiếm khuyết ở cả hấp thu tại ruột và tái hấp thu tại ống thận của phosphat, quá mẫn cảm với PTH, và giảm quá trình 1-hydroxyl hóa 25(OH)D.

1.1.4.2. Liên quan của thiếu vitamin D với các bệnh mạn tính

Thiếu vitamin D có liên quan chặt chẽ đến sự xuất hiện và phát triển của nhiều bệnh mạn tính như:

+ **Vitamin D và bệnh tim mạch:** Một số tế bào và mô của hệ thống tim mạch biểu hiện phong phú cả vitamin D hoặc VDR. Hoạt hóa VDR trong các tế bào nội mạc có thể điều hòa sự phát triển của chúng thông qua điều chỉnh các yếu tố thúc đẩy tăng trưởng nội mạc mạch máu. Hơn nữa, biểu hiện VDR cao hơn đã được quan sát thấy trong các tế bào nội mạc bị stress và gia tăng nồng độ vitamin D đã được chứng minh là làm giảm các cytokin tiền viêm và biểu hiện phân tử kết dính. Vitamin D điều hòa sự

trưởng thành và xâm nhập của đại thực bào vào mạch máu, sau đó điều hòa sự biểu hiện của các cytokin tiền viêm và các phân tử kết dính, là thành tố quan trọng trong sự tiến triển của xơ động mạch [105].

+ **Vitamin D và bệnh ĐTĐ:** Thiếu vitamin D có thể góp phần vào sự khởi phát của ĐTĐ, điều này được chứng minh bởi việc phát hiện các đa hình của VDR có liên quan đến ĐTĐ [125]. Vitamin D kiểm soát nhiều quá trình khởi đầu cho sự khởi phát ĐTĐ như sự hình thành của các dạng oxy hoạt động (ROS) và Ca^{2+} . Vitamin D còn kiểm soát biểu hiện của các gen có chức năng đảm bảo nồng độ Ca^{2+} và ROS được duy trì ở nồng độ sinh lý thấp bình thường của chúng. Vitamin D làm giảm viêm chuyển hóa giúp kiểm soát kháng insulin là nguyên nhân chính gây ra bệnh ĐTĐ [44].

+ **Vitamin D và bệnh ung thư:** Các nghiên cứu cho thấy nồng độ protein liên kết vitamin D (VDBP) thấp liên quan đến ung thư vú, tiền liệt tuyến và đại trực tràng. Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy nồng độ 25(OH)D thấp có liên quan đến tăng nguy cơ mắc ung thư đại tràng, tuyến tiền liệt và vú từ 30 – 50%, cùng với tỷ lệ tử vong cao hơn từ các bệnh ung thư này. Nồng độ 25(OH)D giảm trong quá trình phát triển của xơ gan đến ung thư gan [139].

+ **Vitamin D và các bệnh hệ miễn dịch:** Vitamin D có vai trò trong điều hòa chức năng miễn dịch, ức chế phản ứng viêm và bệnh tự miễn. Nhiều tế bào miễn dịch trong cơ thể người như các bạch cầu đơn nhân, đại thực bào, tế bào đuôi gai, tế bào T và B có biểu hiện VDR. Vitamin D kết hợp với VDR trong tế bào T có thể ức chế hoạt động của tế bào Th1, do đó, giảm tế bào T CD4^{+} , từ đó giảm sản xuất interleukin-2, interferon γ , và yếu tố hoại tử u giúp làm chậm tiến triển của bệnh tự miễn viêm mạn tính. Vitamin D còn thúc đẩy sự biệt hóa của các tế bào đơn nhân thành đại thực bào, tăng cường sản xuất các chemokin và tăng khả năng

kiểm soát nhiễm trùng. Vitamin D ức chế sự biểu hiện của phức hợp hòa hợp mô chủ yếu lớp II trên các tế bào trình diện kháng nguyên để dự phòng hoạt hóa hệ thống miễn dịch. Vitamin D cũng gây ra tăng sinh tế bào B và tiết globulin miễn dịch E và M, dẫn đến hình thành tế bào B nhớ và thúc đẩy quá trình chết tế bào theo chương trình [139].

+ Vitamin D và các rối loạn tâm thần kinh: Vitamin D liên quan mật thiết tới chuyển hóa của CYP27B1, được biểu hiện ở tế bào thần kinh và tế bào thần kinh đệm ở cả thai nhi và người lớn, đặc biệt ở liềm đen trên thị và mô cạnh não thất dưới đồi thị. VDR được biểu hiện cao ở vùng dưới đồi, cầu não, nhân nền, hải mã, cũng như trong sự phát triển của mô não, gợi ý rằng vitamin D có thể liên quan đến sự phát triển và chức năng của não bộ. Vitamin D còn tham gia vào quá trình tổng hợp chất dẫn truyền thần kinh, quá trình viêm và cân bằng calci. Các nghiên cứu cho thấy vitamin D có thể bảo vệ tế bào thần kinh bởi tác động chống oxy hóa của nó. Có nhiều nghiên cứu ghi nhận mối liên quan giữa thiếu 25(OH)D trong máu với tăng nguy cơ trầm cảm, bệnh Alzheimer, động kinh và suy giảm nhận thức thần kinh [139].

+ Vitamin D và các bệnh khác: Kết cục của thiếu vitamin D trong bệnh loãng xương, nhuyễn xương và tăng nguy cơ gãy xương đã được biết. Vitamin D còn có liên quan sinh bệnh học của bệnh gan mạn do tác động trên hệ thống miễn dịch và chống xơ hóa. Một tỷ lệ cao của người mắc viêm gan C mạn (46 – 92%) có nồng độ 25(OH)D thấp và hơn 25% thiếu vitamin D nặng. Ngoài ra, vitamin D còn có vai trò trong các bệnh khác như xơ cứng rải rác, bệnh vẩy nến, viêm xương khớp và bệnh thận mạn [139].

1.1.4.3. Tình hình thiếu vitamin D trên thế giới và Việt Nam

Các dữ liệu dân số hạn chế về tình trạng vitamin D từ các nước thu nhập thấp và trung bình, nhưng dữ liệu có sẵn cho thấy tình trạng thiếu vitamin D có thể lan rộng trên toàn cầu, đặc biệt là ở các khu vực không có chương trình bổ sung vitamin D [119].

Tỷ lệ thiếu vitamin D trong dân số nam giới Ả Rập Xê Út là 76,1% [56], trong nghiên cứu đa trung tâm ở Trung Quốc lên tới 94,6% [146], ở Mông Cổ là 80,1% có thiếu vitamin D nặng vào mùa đông và ở Ấn Độ từ 80 – 90% [35]. Tỷ lệ thiếu vitamin D lên đến 81,6% trong quần thể dân cư ở khu vực Nam Á [30]. Khảo sát kiểm tra sức khỏe và dinh dưỡng quốc gia Hàn Quốc công bố tỷ lệ thiếu vitamin D trong năm 2008 là 51,8% ở nam giới và 68,2% ở nữ giới nhưng đã tăng lên tương ứng 75,2% và 82,5% trong năm 2014 [108]. Kiểm tra quy mô lớn nhất về tình trạng vitamin D ở người Thái Lan đã báo cáo tỷ lệ thiếu vitamin D là 45,2% [51].

Ở Việt Nam, tỷ lệ thiếu vitamin D của phụ nữ sống tại Hà Nội và Hải Dương là 48% [75], của người dân sống ở thành phố Hồ Chí Minh ở nam giới có tỷ lệ là 20% và nữ giới là 46% [79]. Một nghiên cứu cắt ngang được thực hiện bởi Arnaud Laillou và cộng sự trên 595 phụ nữ trong độ tuổi sinh sản và 535 trẻ em dưới 5 tuổi đến từ 19 tỉnh của Việt Nam, với tỷ lệ thiếu vitamin D là 57% ở phụ nữ và 58% tương ứng ở trẻ em [90].

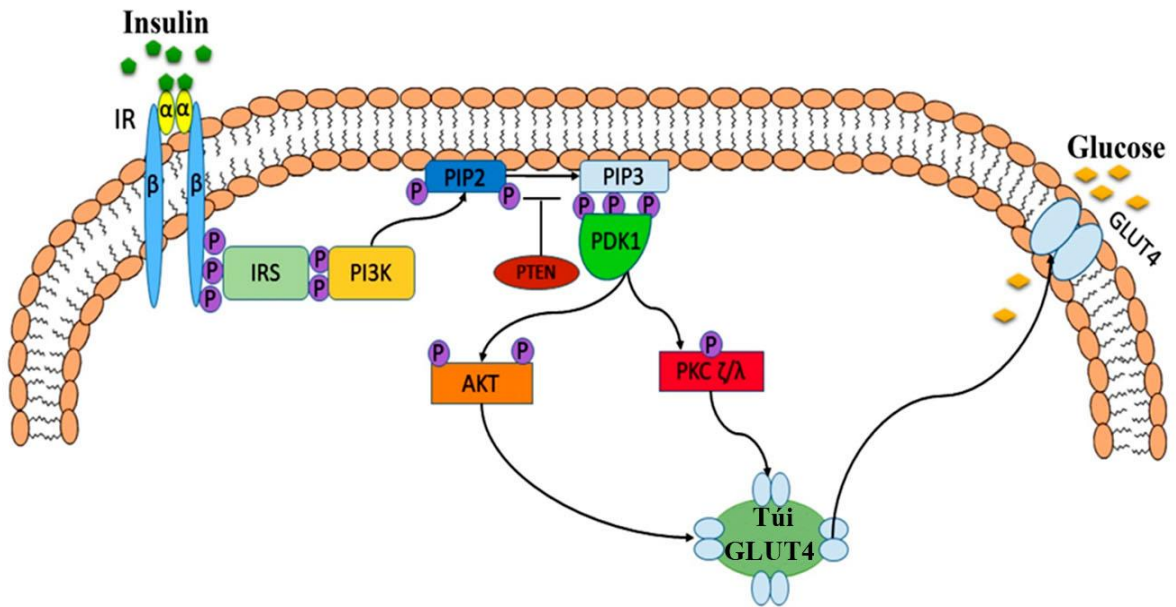
1.2. VITAMIN D VÀ KHÁNG INSULIN

1.2.1. Cơ chế bệnh sinh kháng insulin

1.2.1.1. Hoạt động của insulin trong điều kiện sinh lý

Insulin được tiết từ tế bào β tuyến tụy làm giảm nồng độ glucose máu và kích thích quá trình đồng hóa và sự sống của các mô đích khác nhau [116].

Hoạt động của insulin được bắt đầu thông qua liên kết với thụ thể insulin (IR: Insulin receptor). Sự hoạt hóa IR góp phần vào quá trình dimer hóa của thụ thể và tạo ra dạng heterotetramer (protein chứa bốn tiểu đơn vị không liên kết cộng hóa trị, trong đó các tiểu đơn vị không giống nhau). Tự phosphoryl hóa IR dẫn đến hình thành nhiều phần dư phosphotyrosin là vị trí ghép tiềm năng cho thành tố của các con đường tín hiệu khác. Quá trình phosphoryl hóa nhiều loại protein cơ chất, bao gồm cả protein cơ chất thụ thể insulin (IRS: Insulin receptor substrate) thông qua nhiều phosphotyrosin. Phosphoryl hóa các IRS giúp hoạt hóa và chuyển vị phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) tới màng sinh chất, và PI3K phosphoryl hóa phosphatidylinositol 4,5-biphosphat (PIP2) thành phosphatidylinositol-3,4,5-phosphat (PIP3), một phân tử tín hiệu lipid máu chốt. Mức độ PIP3 nằm dưới sự kiểm soát của phosphatase và chất tương đồng tenin (PTEN) và inositol 5-phosphatase-2 chứa SH2 (Src homology) (SHIP2) thực hiện quá trình khử phospho PIP3. Tăng nồng độ PIP3 qua trung gian insulin gây ra bởi nhóm serine hoặc threonine của protein kinase phụ thuộc phosphoinositide-1 (PDK: Phosphoinositide - dependent protein kinase), do đó dẫn đến sự phosphoryl hóa và hoạt hóa protein kinase C (PKC ζ/λ) và protein kinase B (PKB còn được gọi là AKT). Một trong những hoạt động của chúng là chuyển vị chất vận chuyển glucose-4 (GLUT: Glucose transporter) sang màng tế bào và do đó, gia tăng hấp thu glucose. AKT cũng kích thích tổng hợp protein, glycogen và tạo mỡ, nhưng ức chế quá trình thoái hóa lipid và glycogen, tạo ra glucose từ các chất nền carbon không carbohydrat và thoái hóa protein [130].



Hình 1.2. Con đường tín hiệu insulin trong điều kiện sinh lý [130]

1.2.1.2. Kháng insulin trong chuyển hóa

+ Khái niệm: Kháng insulin là bất thường đáp ứng sinh học với insulin, cho dù là nguồn gốc nội sinh hay ngoại sinh, có khả năng hạn chế để đảo ngược tình trạng chuyển hóa tăng glucose máu [122].

+ Ảnh hưởng của kháng insulin lên chuyển hóa:

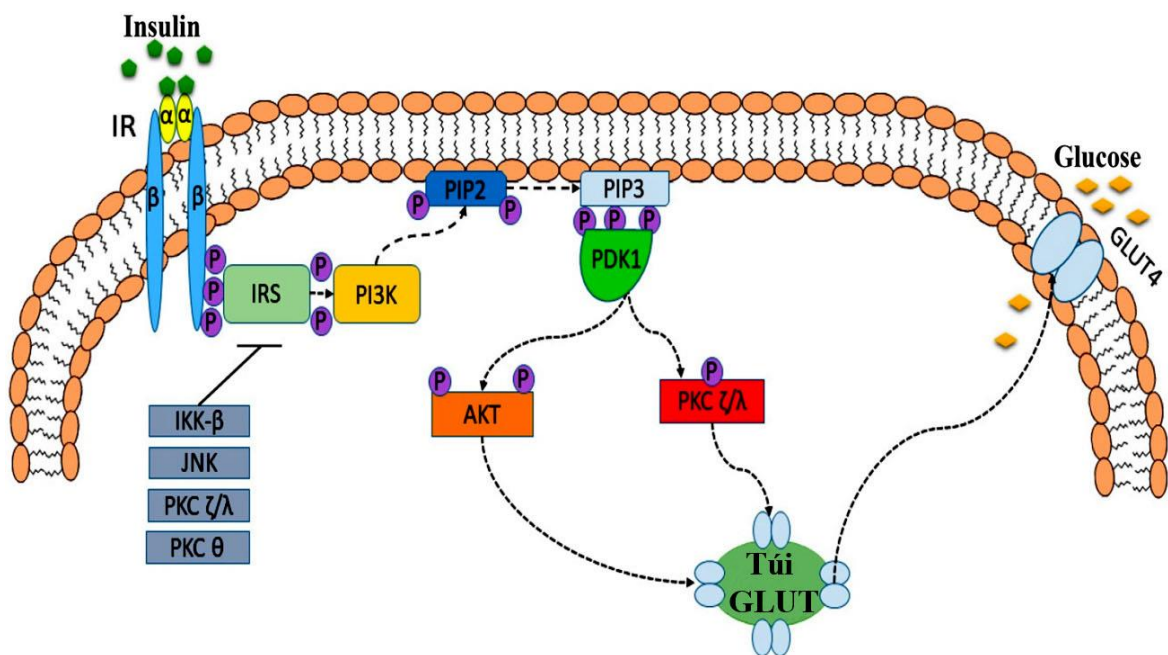
- Hầu hết các tế bào sử dụng glucose làm cơ chất chính, hấp thu glucose của tế bào cần insulin. Giảm nhạy cảm insulin do gián đoạn các con đường phân tử khác nhau gây ra kháng insulin. Từ đó, kháng insulin gây ra các rối loạn chuyển hóa như ĐTĐ típ 2 và HCCH, do suy giảm các con đường tín hiệu insulin làm gián đoạn glucose đi vào tế bào mỡ và cơ vân [144].

- Tích lũy lipid quá mức trong chất béo hoặc trong gan, cơ vân, tim và các mạch máu có thể gây phản ứng viêm mô. Các acid béo bão hòa dư gây ra viêm chuyển hóa và thúc đẩy kháng insulin. Việc lưu trữ năng lượng quá mức có khả năng làm suy yếu tín hiệu insulin dần dần trong các mô ngoại vi, như mô mỡ, gan và cơ vân, kích thích các tế bào β tuyến tụy làm tăng tiết insulin và khả năng chống lại tăng glucose máu. Tăng insulin máu diễn ra trước khi

khởi phát bệnh ĐTĐ và có thể có tác động gây kháng insulin khi béo phì [116]. Kích thích quá mức tế bào β tuyến tụy trong kháng insulin góp phần làm tăng nồng độ Ca^{2+} và gây tiết insulin quá mức. Do đó, tín hiệu Ca^{2+} quá mức có liên quan đến chết tế bào β tuyến tụy [130].

- Kháng insulin ở mô không mỡ phát triển do ngộ độc lipid. Một số con đường phân tử đóng vai trò quan trọng trong rối loạn này. Acid béo tự do và các chất chuyển hóa có liên quan bao gồm ceramide, acyl-CoA, diacylglycerol thông qua hoạt động trên nhiều protein kinase, tức là yếu tố nhân-kappa B (NF- κ B) kinase- β [IkB kinase- β (IKK- β)], jun kinase (JNK), PKC ζ/λ , PKC θ góp phần vào quá trình phosphoryl hóa cơ chất thụ thể insulin từ đó làm suy giảm tín hiệu insulin [130].

- Kháng insulin làm tăng glucose mạn tính, từ đó kích hoạt stress oxy hóa gây ra phản ứng viêm làm tổn thương tế bào và gây rối loạn lipid máu [106]. ROS kích hoạt các phân tử gây viêm như IKK, PKC, Ser kinase gây gián đoạn tín hiệu insulin và cuối cùng phá vỡ tín hiệu insulin [68].



Hình 1.3. Sự suy giảm con đường tín hiệu insulin trong kháng insulin [130]

1.2.2. Cơ chế tác động của vitamin D đối với kháng insulin

1.2.2.1. Vitamin D duy trì chức năng tế bào β tuyến tụy

Kết quả của các nghiên cứu tiền lâm sàng ghi nhận vitamin D là một yếu tố điều hòa tiềm năng đối với tiết insulin, nồng độ Ca^{2+} và sự sống của các tế bào β tuyến tụy. Một số nghiên cứu đã chứng minh rằng thiếu vitamin D góp phần làm suy giảm tiết insulin qua trung gian glucose trong các tế bào β tuyến tụy. Các nghiên cứu cho thấy tiết insulin qua trung gian glucose được phục hồi thông qua việc bổ sung vitamin D. Kết quả của một số nghiên cứu lâm sàng cũng đã chỉ ra rằng bổ sung vitamin D có liên quan đến việc cải thiện tiết insulin [130].

+ Thụ thể vitamin D và CYP27B1 được biểu hiện trong các tế bào β tuyến tụy. Hoạt động của vitamin D trong các tế bào β tuyến tụy được tác động trực tiếp thông qua sự liên kết của vitamin D với VDR. Vitamin D có thể kích thích trực tiếp tiết insulin vì VDRE được xác định trong vùng khởi động gen insulin trong tế bào β tuyến tụy. VDRE không chỉ tạo ra sự phiên mã của gen insulin mà còn nhiều gen khác liên quan đến tổ chức tế bào, liên kết nội bào và sự tăng trưởng của tế bào β . Vitamin D có ảnh hưởng đến sự nhạy cảm insulin thông qua điều hòa nồng độ Ca^{2+} ngoại bào và dòng chảy của nó qua màng tế bào. Thiếu vitamin D góp phần làm tăng nồng độ Ca^{2+} , từ đó có thể làm giảm hoạt động GLUT-4 dẫn đến kháng insulin [130].

+ Cơ chế hoạt động không qua gen của vitamin D làm tăng nồng độ Ca^{2+} trong tế bào chất, kích thích tiết insulin. Hiệu ứng này thông qua trung gian hoạt hóa hai con đường tín hiệu. Đầu tiên là quá trình hoạt hóa PKA để phosphoryl hóa các protein khác nhau tham gia với vai trò của các kênh Ca^{2+} phụ thuộc điện thế tít L liên quan đến gia tăng tiết insulin. Các đường tín hiệu

thứ hai này bao gồm hoạt hóa tổng hợp inositol trisphosphat (IP3) và phospholipase C (PLC), góp phần giải phóng Ca^{2+} từ lưới nội chất và diacylglycerol (DAG) để lần lượt kích hoạt PKC. Các PKC được kích hoạt có trách nhiệm phosphoryl hóa các kênh K_{ATP} và Ca^{2+} phụ thuộc điện thế tít L. Tất cả các quá trình này dẫn đến khử cực màng tế bào chất và mở các kênh Ca^{2+} tít L và tít T, làm tăng Ca^{2+} nội bào, sau đó kích thích tiết insulin. PKC cũng có thể huy động các vi túi bào tiết ra cùng với nồng độ Ca^{2+} tăng cao thúc đẩy tiết insulin. Gia tăng nồng độ Ca^{2+} gây tiết insulin thông qua hoạt hóa CaMKII (Ca^{2+} /calmodulin (CaM)-dependent protein kinase II). CaMKII là một protein kinase threonine serine được định vị trong các vi túi bào tiết insulin. Chức năng chính của nó là thúc đẩy quá trình phosphoryl hóa các protein liên quan đến cả việc huy động và xuất bào của các vi túi bào tiết insulin. Gia tăng nồng độ Ca^{2+} nội bào có thể gây ra biểu hiện của gen insulin thông qua protein liên kết với yếu tố đáp ứng AMP vòng (CREB: cAMP-responsive Element-binding Protein) [32].

+ Vitamin D làm tăng biểu hiện của các thành tố giúp duy trì nồng độ Ca^{2+} khi nghỉ thấp, như bộ đệm calbindin- $\text{D}_{9\text{k}}$, calbindin- $\text{D}_{28\text{k}}$ và parvalbumin, các bơm Ca^{2+} , chất trao đổi Na/Ca (NCX: Sodium/calcium exchanger) và Ca^{2+} -ATPase 1b màng tế bào (PMCA1b: Plasma membrane Ca^{2+} -ATPase 1b). Các tín hiệu Ca^{2+} quá mức gây chết tế bào β tuyến tụy [44].

1.2.2.2. Vitamin D tác động lên tín hiệu và nhạy cảm insulin

Vitamin D làm tăng nhạy cảm insulin thông qua liên kết của $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ với VDR, cảm ứng biểu hiện các VDR trên mô đích, cũng như hoạt hóa thụ thể được hoạt hóa bởi yếu tố biệt hóa ở peroxisome delta (PPAR- δ). Vitamin D có khả năng kích thích các VDR trong các mô đích đáp ứng với

insulin. Trong các tế bào đáp ứng với insulin, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ tương tác với VDR, từ đó liên kết với RXR. Sau đó, phức hợp $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -VDR-RXR liên kết với VDRE ở vùng gen khởi động thụ thể insulin, gây hoạt hóa phiên mã gen thụ thể insulin được tăng cường và gia tăng số lượng thụ thể insulin. Sự tăng cường hoạt động của gen mã hóa thụ thể insulin duy trì con đường tín hiệu insulin thích hợp. Do đó, chất chuyển hóa hoạt động của vitamin D là chất kích thích biểu hiện thụ thể insulin, từ đó cải thiện nhạy cảm insulin [130].

Vitamin D cải thiện quá trình chuyển hóa glucose thông qua tăng điều hòa dòng thác tín hiệu SIRT1/IRS1/GLUT-4 và hấp thu glucose trong các ống cơ C2C12. Sirtuin 1 (SIRT1) một chất điều hòa quan trọng của quá trình chuyển hóa glucose thông qua sự điều hòa quá trình phosphoryl hóa thụ thể insulin và cơ chất thụ thể insulin một cách độc lập với insulin [94].

Thiếu vitamin D cũng liên quan đến tăng nồng độ PTH liên kết với kháng insulin. PTH có thể làm tăng nồng độ Ca^{2+} tự do nội bào trong các mô đáp ứng với insulin, bao gồm cả cơ vân và mô mỡ. PTH gây kháng insulin thông qua giảm số lượng GLUT-1 và GLUT-4 ở màng tế bào, từ đó làm giảm hấp thu glucose. PTH thúc đẩy kháng insulin thông qua giảm hấp thu glucose ở mô mỡ, gan và cơ vân [130].

Vitamin D cải thiện nhạy cảm insulin thông qua hệ thống renin-angiotensin-aldosterone. Angiotensin-2 được cho là góp phần vào kháng insulin ở cơ vân thông qua hoạt hóa NF- κ B. Thiếu vitamin D có liên quan đến sự gia tăng chất béo trong cơ vân, không phụ thuộc vào khối lượng cơ thể, có thể góp phần làm giảm tác dụng của insulin [34].

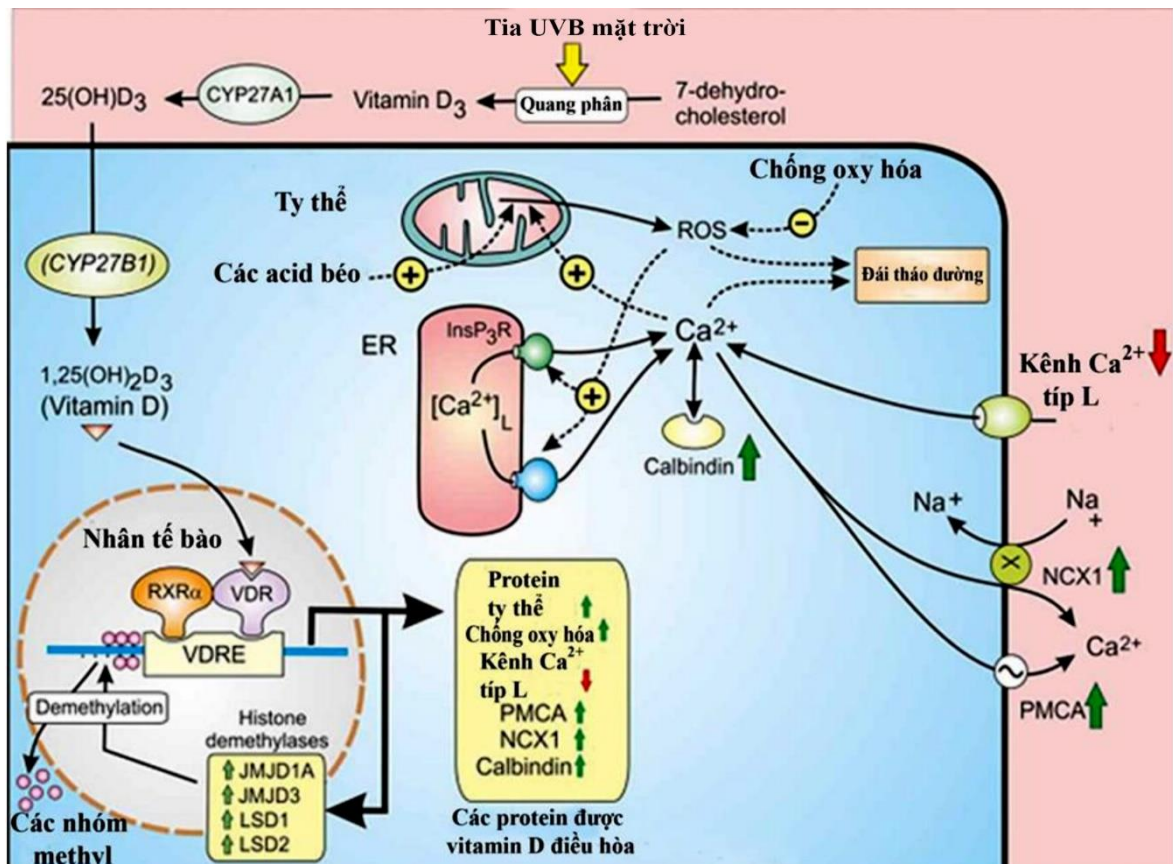
Vitamin D tác động đối với quá trình tạo mỡ và tân tạo glucose ở gan. Hoạt động này có được trung gian thông qua các con đường khác nhau được điều hòa bởi vitamin D bao gồm protein kinase được hoạt hóa bởi adenosin monophosphat (AMPK), tín hiệu calmodulin và AKT/NOTCH [130].

Vitamin D điều hòa chức năng ty thể thông qua hai tác động. Đầu tiên, thông qua VDR trong hạt nhân để tăng biểu hiện của nhiều thành tố chịu trách nhiệm về chức năng ty thể. Thứ hai, VDR vào ty thể qua các các lỗ bán thấm của màng trong ty thể, nơi nó có thể hoạt động trực tiếp để điều hòa chức năng ty thể. Sự gia tăng ROS và giảm hình thành ATP sẽ có tác động lớn đến cân bằng nội môi Ca^{2+} có thể giải thích cho sự giảm tiết insulin của các tế bào β tuyến tụy [44].

Vitamin D hoạt động cùng với Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) và Kloto (protein xuyên màng, kiểm soát về độ nhạy cảm của sinh vật với insulin và liên quan đến lão hóa) có thể điều hòa biểu hiện của nhiều hệ thống chống oxy hóa làm giảm stress oxy hóa bằng cách loại bỏ ROS và cũng bằng cách đảo ngược các thay đổi oxy hóa xảy ra trong quá trình truyền tín hiệu ROS quá mức. Vitamin D đã được ghi nhận điều hòa giảm NADPH oxydase (NOX) tạo ra ROS, trong khi điều hòa tăng superoxide dismutase (SOD) chịu trách nhiệm chuyển superoxide thành hydro peroxide. Hơn nữa, vitamin D làm tăng sản xuất glutathione (GSH), bộ đệm oxi hóa khử chính thông qua điều hòa tăng glutamate cysteine ligase, glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) và glutathione reductase. Vitamin D giúp duy trì nồng độ khi nghỉ bình thường của cả Ca^{2+} và ROS nên khi thiếu 25(OH)D có liên quan đến sự khởi phát ĐTĐ [44].

1.2.2.3. Vitamin D ngăn ngừa sự biến đổi di truyền ngoài gen đối với các gen demethylase DNA

Ở người béo phì, sự methyl hóa DNA gia tăng và được xác định là một trong các yếu tố nguy cơ phát triển bệnh ĐTĐ. Scavenger Receptor Class A Member 3 (SCARA3) và Peroxiredoxin-2 (PRDX2) là các gen bị bất hoạt do tăng methyl hóa, dẫn đến tăng ROS. Các gen SCARA3 và PRDX2 mã hóa các protein làm giảm nồng độ ROS. Vitamin D giúp duy trì sự biểu hiện các gen demethylase DNA thông qua cơ chế hoạt động qua gen. Theo cách này, vitamin D điều hòa sự biểu hiện demethylase DNA phụ thuộc vitamin D, tức là demethylase đặc hiệu lysine 1 và 2 (LSD1 và LSD2) và protein chứa miền Jumonji 1A và 3 (JMJD1A và JMJD3). Các enzym này ngăn chặn quá trình tăng methyl hóa của các vùng gen khởi động [130].



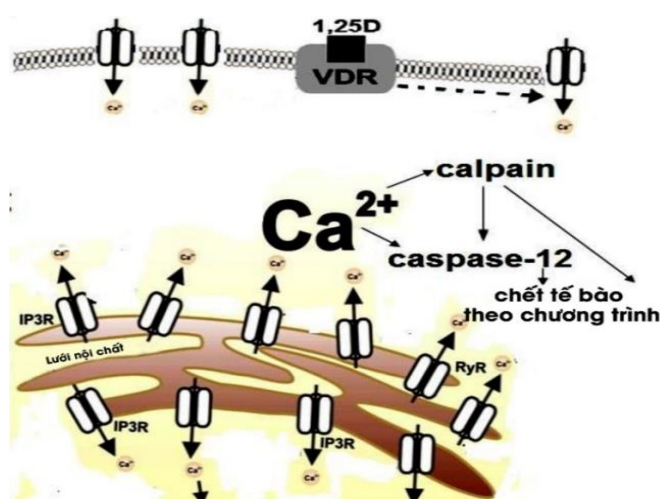
Hình 1.4. Vitamin D có tác dụng duy trì nồng độ thấp của Ca²⁺ và ROS [44]

1.2.2.4. Vitamin D tác động lên quá trình tạo tế bào mỡ

Vitamin D điều hòa quá trình tạo mỡ ở các cấp độ khác nhau của quá trình biệt hóa. Nhiều phân tử tín hiệu, bao gồm các thành viên của gia đình WNT (tập hợp các con đường dẫn truyền tín hiệu tế bào khởi đầu bằng loại protein WNT và sẽ kết thúc khi protein WNT này được tiếp nhận bởi thụ thể bề mặt tế bào) được tiết ra ở giai đoạn biệt hóa tiền tế bào mỡ. Tác dụng chống tạo mỡ của vitamin D đã được phát huy thông qua việc duy trì con đường WNT/-catenin, thường được điều hòa giảm trong quá trình tạo mỡ. Ngoài ra, vitamin D cũng ức chế phiên mã mRNA và phosphoryl hóa của kinase được điều hòa ngoại bào, một trong các tín hiệu protein kinase hoạt hóa phân bào và do đó, ức chế sự biệt hóa tế bào mỡ [22].

1.2.2.5. Vitamin D đối với chết tế bào mỡ theo chương trình

Dạng hoạt tính sinh học của vitamin D kích thích cả dòng Ca^{2+} phụ thuộc điện thế và không nhạy cảm điện thế trong các tế bào mỡ trưởng thành, dẫn đến việc giải phóng Ca^{2+} từ lưới nội chất thông qua các thụ thể ryanodin và thụ thể inositol trisphosphat. Tăng nồng độ Ca^{2+} nội bào gây hoạt hóa chết tế bào mỡ theo chương trình thông qua calpain protease phụ thuộc Ca^{2+} dẫn đến hoạt hóa caspase-12 phụ thuộc Ca^{2+} /calpain [130].



Hình 1.5. Vitamin D gây cảm ứng quá trình chết tế bào mỡ theo chương trình [22]

1.2.2.6. Vitamin D tác động lên quá trình viêm liên quan với kháng insulin

Vitamin D làm giảm viêm liên quan đến kháng insulin, hiệu ứng này được kết nối với điều hòa tiết các adipokin như adiponectin và leptin. Béo phì được đặc trưng bởi sự phì đại của mô mỡ, từ đó dẫn đến sự xâm nhập của đại thực bào, thiếu oxy và viêm. Các tế bào mỡ bị phì đại tăng giải phóng các cytokin gây viêm như IL-8, IL-6, TNF- α , MCP1 và resistin, cũng như giảm tiết adiponectin. Do đó, một trong các hậu quả của béo phì là sự thay đổi tiết adipokin. Sự rối loạn điều hòa của nhiều con đường trong mô mỡ phì đại dẫn đến khởi phát kháng insulin [130].

Vitamin D kích thích sự chuyển vị của GLUT-4 vào màng tế bào, thúc đẩy tiết adiponectin. Adiponectin là một hormon chống viêm và nhạy cảm với insulin, đây là loại adipokin chính được tiết ra bởi các tế bào mỡ [120].

Vitamin D ảnh hưởng đến cân bằng nội môi năng lượng bằng cách điều hòa trực tiếp biểu hiện leptin. Sự hiện diện của con đường tín hiệu giữa leptin và 1,25(OH) $_2$ D và/hoặc phosphat xảy ra trong tế bào chất thông qua các con đường phosphoryl hóa. Leptin ức chế hoạt hóa ở thận của vitamin D thành 1,25(OH) $_2$ D gián tiếp thông qua việc kích thích sản xuất FGF-23 ở tế bào xương hoặc nguyên bào xương, hoặc cả hai. FGF-23 ngăn chặn sự tổng hợp 1,25(OH) $_2$ D thông qua ức chế CYP27B1 ở thận [22].

Vitamin D có chức năng điều hòa miễn dịch. Kết quả của một số nghiên cứu cho thấy vitamin D ngăn chặn viêm mạn tính ở tế bào mỡ người và dòng tế bào 3T3-LI chuột. Mô mỡ trắng tích lũy các đại thực bào giải phóng các cytokin viêm, bao gồm TNF- α có vai trò quan trọng trong sự phát triển của kháng insulin. Vitamin D ức chế tiết protein hóa hướng động bạch cầu đơn nhân-1 (MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1) gây ra

bởi TNF- α . Hơn nữa, 1,25(OH) $_2$ D làm giảm phiên mã của các gen viêm như IL-6, IL-8 và MCP-1 gây ra bởi IL-1 β [130].

Vitamin D có tác dụng chống viêm bằng cách ức chế các con đường truyền tín hiệu NF- κ B và MAP kinase. Ngoài ra, vitamin D làm giảm biểu hiện thụ thể toll-like, gây tăng ở cả tế bào miễn dịch và mô mỡ từ các đối tượng thừa cân và béo phì. Thụ thể toll-like là một protein xuyên màng hoạt hóa các yếu tố phiên mã gen, như sản xuất NF κ B và cytokin. Hoạt hóa con đường tín hiệu NF κ B là điều cần thiết trong sự truyền tín hiệu của các cytokin tiền viêm trong tế bào mỡ. Vitamin D làm tăng biểu hiện I κ B α , giảm quá trình phosphoryl hóa, chuyển vị trí của NF κ B p65 vào nhân tế bào và dẫn đến sự khử phosphor của p38 [22].

Vitamin D làm giảm viêm mô mỡ tác động lên sự xâm nhập bạch cầu và sự trưởng thành của tế bào mỡ. Tác dụng của nó đối với các tế bào đuôi gai bao gồm tăng sản xuất IL-10 kháng viêm và giảm giải phóng các cytokin gây viêm như TNF- α , IL-12 và interferon-gamma (IFN- γ). Hơn nữa, các tế bào đuôi gai có được các đặc tính dung nạp và vai trò điều hòa miễn dịch do tác động của vitamin D. Trong bạch cầu đơn nhân, vitamin D làm giảm biểu hiện và sản xuất các cytokin tiền viêm như IL-1 β , TNF- α , IL-6 và IL-8. Trong các tế bào lympho, vitamin D tham gia chuyển từ đáp ứng viêm nhiều hơn của T-helper 1 (Th1)/Th17 sang Th2/Treg ít viêm hơn. Hai cơ chế quan trọng liên quan đến kháng insulin đã được làm rõ, phụ thuộc và không phụ thuộc vào béo phì. Kháng insulin liên quan đến béo phì được cho là do viêm bởi đại thực bào. Không phụ thuộc béo phì, kháng insulin liên quan đến tuổi, được điều hòa thông qua các tế bào T điều tiết cư trú ở mô mỡ (aTregs). Vitamin D làm giảm viêm do khả năng tăng cường hoạt động ức chế của Tregs [130].

1.3. VITAMIN D VÀ HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA

1.3.1. Cơ chế bệnh sinh hội chứng chuyển hóa

Nguyên nhân cơ bản của HCCH là thừa cân, béo phì, thiếu hoạt động thể lực và khuynh hướng di truyền. Mấu chốt của HCCH là sự tích tụ của mô mỡ dẫn đến kháng insulin. Các cytokin gây viêm như yếu tố hoại tử u, leptin, adiponectin, chất ức chế hoạt hóa plasminogen và resistin, được giải phóng từ mô mỡ phì đại, làm thay đổi và tác động xấu đến hoạt động của insulin. Kháng insulin có thể mắc phải hoặc do yếu tố di truyền. Suy giảm đường dẫn tín hiệu, khiếm khuyết tiết insulin và thụ thể insulin đều có thể góp phần vào kháng insulin. Theo thời gian, đỉnh điểm của các nguyên nhân này gây ra HCCH. Sự tích tụ chất béo ở trong mô nội tạng và dưới da đóng vai trò quan trọng trong phát triển kháng insulin. Ở người béo phì, nồng độ các acid béo không ester hóa cao được giải phóng từ mô mỡ khiến tích lũy lipid ở các cơ quan khác của cơ thể như gan và cơ vân, tiếp tục duy trì kháng insulin [129].

1.3.1.1. Béo phì

Mô mỡ gồm các tế bào mỡ, tiền tế bào tạo mỡ, tế bào miễn dịch, nội mạc và có sự phì đại và tăng sản tế bào mỡ khi năng lượng cơ thể dư thừa. Khi đó, sự cung cấp máu cho tế bào mỡ bị giảm gây hoại tử và xâm nhập đại thực bào vào mô mỡ dẫn đến sản xuất quá mức các chất chuyển hóa có hoạt tính sinh học được gọi là adipocytokin bao gồm glycerol, các acid béo tự do, chất trung gian hóa học tiền viêm như interleukin-6, TNF- α , chất ức chế hoạt hóa plasminogen-1 và protein phản ứng C. Điều này gây viêm do chuyển hóa có liên quan đến phát triển các bệnh lý đi kèm với béo phì [85]. Béo phì gây hậu quả thiếu tương đối insulin, chủ yếu do giảm số lượng

thụ thể ở các tổ chức phụ thuộc insulin. Do giảm số lượng thụ thể insulin ở tế bào mỡ và cơ vân nên giảm tính thấm màng tế bào đối với glucose ở tổ chức mỡ và cơ vân, ức chế quá trình phosphoryl hóa glucose giảm hoạt tính men hexokinase và oxy hóa glucose, làm chậm quá trình chuyển hóa gây tăng glucose máu [13].

+ Acid béo tự do: Tế bào mỡ dưới da tạo ra phần lớn các acid béo tự do lưu hành, trong khi hàm lượng mỡ bụng có tương quan thuận với mức acid béo tự do nội tạng có thể góp phần vào sự tích lũy mỡ ở gan thường thấy ở người béo bụng. Hơn nữa, gia tăng acid béo tự do ở cơ vân gây kháng insulin do ức chế hấp thu glucose bởi insulin, trong khi tăng acid béo tự do mạn tính gây suy giảm chức năng tế bào β tuyến tụy. Các acid béo tự do còn làm tăng sản xuất fibrinogen và chất ức chế hoạt hóa plasminogen-1 [85].

+ Yếu tố hoại tử α (TNF- α): Là một chất trung gian cận tiết trong tế bào mỡ và làm giảm nhạy cảm với insulin của tế bào mỡ. TNF- α gây chết tế bào mỡ theo chương trình và thúc đẩy kháng insulin bằng cách ức chế tín hiệu protein cơ chất thụ thể insulin-1. Hoạt động cận tiết này làm tăng giải phóng các acid béo tự do, gây vữa xơ động mạch do rối loạn lipid máu. TNF- α trong máu có tương quan thuận với BMI, chu vi vòng bụng và triglycerid, trong khi, tương quan nghịch với HDL-C [85].

+ Protein phản ứng C (CRP: C reactive protein): Nồng độ CRP trong máu tăng cao có liên quan đến tăng chu vi vòng bụng, kháng insulin, BMI, glucose máu và với các thành tố của HCCH. Nồng độ CRP giúp dự báo độc lập bệnh tim mạch trong tương lai ở người có HCCH và là yếu tố dự báo độc lập của kết cục không thuận lợi trong HCCH [85].

+ Interleukin-6 (IL-6): Được giải phóng bởi mô mỡ và cơ vân ở người. Thụ thể IL-6 biểu hiện trong một số vùng của não, như vùng dưới đồi, kiểm soát sự thèm ăn và hấp thu năng lượng. IL-6 là một adipokin toàn thân, có cả hoạt tính viêm và chống viêm, không chỉ làm suy giảm nhạy cảm insulin và là yếu tố chính quyết định sự sản xuất CRP của gan. IL-6 có khả năng ức chế lipoprotein lipase và được chứng minh có tương quan thuận với BMI, insulin máu, phát triển của ĐTĐ típ 2 và tương quan nghịch với HDL-C [85].

+ Chất ức chế hoạt hóa plasminogen-1 (PAI-1: Plasminogen activator inhibitor-1): Là một chất ức chế protease serine được tiết ra từ tế bào mỡ bụng, tiểu cầu và nội mạc mạch máu. PAI-1 có tác dụng ức chế chất hoạt hóa plasminogen mô và do đó được xem là chất chỉ điểm của suy giảm tiêu sợi huyết và vữa xơ động mạch [85].

+ Adiponectin: Có tác dụng điều hòa chuyển hóa lipid và glucose, tăng nhạy cảm insulin, điều hòa lượng thức ăn, trọng lượng cơ thể và bảo vệ chống lại viêm chuyển hóa. Nồng độ adiponectin có tương quan nghịch với huyết áp, LDL-C và triglycerid. Biểu hiện và tiết adiponectin bị giảm bởi TNF- α . Adiponectin không chỉ là yếu tố bảo vệ đối với các thành tố của HCCH mà còn thông qua sự đối kháng với hoạt động của TNF- α [85].

+ Leptin: Là một adipokin liên quan đến điều hòa cảm giác no và hấp thu năng lượng. Nồng độ leptin tăng trong béo phì và suy giảm trong quá trình giảm cân. Các thụ thể leptin biểu hiện chủ yếu ở vùng dưới đồi và thân não. Các tín hiệu thông qua các thụ thể kiểm soát cảm giác no, tiêu hao năng lượng và chức năng thần kinh nội tiết [85].

1.3.1.2. Rối loạn lipid máu

Kháng insulin dẫn đến rối loạn lipid máu theo nhiều cách. Đầu tiên, insulin ức chế quá trình phân giải lipid trong tế bào mỡ, khi suy giảm tín hiệu insulin gây tăng phân giải lipid, dẫn đến tăng acid béo tự do (FFA: Free fatty acid). Ở gan, các FFA đóng vai trò là cơ chất để tổng hợp triglycerid. FFA gây tăng sản xuất apoB, là lipoprotein chính của các hạt lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL: Very Low Density Lipoprotein), dẫn đến sản xuất VLDL nhiều hơn. Thứ hai, insulin làm suy giảm apoB thông qua con đường phụ thuộc PI3K, do đó kháng insulin gây tăng trực tiếp sản xuất VLDL. Thứ ba, insulin điều hòa hoạt tính của lipoprotein lipase, chất trung gian chính và giới hạn giới tốc độ thanh thải VLDL. Cuối cùng, tăng triglycerid máu trong kháng insulin là kết quả của cả tăng sản xuất và giảm thải VLDL. VLDL được chuyển hóa thành lipoprotein dư và LDL nhỏ-đậm đặc, cả hai đều có thể thúc đẩy hình thành mảng vữa [85].

1.3.1.3. Tăng huyết áp

Tăng huyết áp thường liên quan đến một số bất thường về chuyển hóa như béo phì, rối loạn dung nạp glucose và rối loạn lipid máu. Các nghiên cứu cho thấy tăng glucose và insulin máu gây hoạt hóa hệ thống renin angiotensin bằng cách tăng biểu hiện của angiotensinogen, angiotensin-2 và thụ thể angiotensin-1 có thể góp phần vào sự phát triển của THA ở người kháng insulin. Tăng insulin máu và kháng insulin gây hoạt hóa hệ thống thần kinh giao cảm và do đó, tăng tái hấp thu natri ở thận, làm tăng cung lượng tim và co thắt của các mạch máu, gây THA. Gần đây, người ta đã phát hiện các tế bào mỡ cũng sản xuất aldosteron đáp ứng với angiotensin-2. Tế bào mỡ có thể được coi là một hệ thống renin-angiotensin-aldosteron thu nhỏ [85].

1.3.1.4. Chức năng nội mạc mạch máu

Chức năng nội mạc mạch máu được đặc trưng bởi suy giảm giãn mạch phụ thuộc vào nội mạc, tăng độ cứng động mạch và quá trình tăng vữa xơ động mạch. Các yếu tố khác nhau như stress oxy hóa, tăng glucose máu, các sản phẩm cuối bậc cao của glycat hóa, acid béo tự do, các cytokin viêm, hoặc adipokin gây rối loạn chức năng nội mạc mạch máu. Các tế bào miễn dịch đóng vai trò quan trọng trong tất cả các giai đoạn của quá trình vữa xơ động mạch. Giảm tổng hợp nitric oxide, là chất điều hòa chính của cân bằng nội mạc, và sự gia tăng ROS dẫn đến rối loạn chức năng nội mạc và thúc đẩy vữa xơ mạch máu [85].

1.3.1.5. Stress và hoạt động glucocorticoid

Stress có thể đóng một vai trò chính trong phát triển và duy trì béo phì ở những người có sử dụng hoặc nhạy cảm với glucocorticoid. Các đối tượng dễ bị tổn thương hơn trong mối quan hệ hai chiều giữa stress và béo phì. Qua trung gian là tăng hoạt động glucocorticoid, bị ảnh hưởng bởi sự nhạy cảm của từng đối tượng và mức độ thay đổi của các loại glucocorticoid, cả hai đều có liên quan đến thành phần cơ thể và rối loạn tâm thần trong các nghiên cứu gần đây [135].

1.3.2. Vitamin D và hội chứng chuyển hóa

1.3.2.1. Béo phì

Mối liên quan giữa thiếu vitamin D và béo phì đã được chứng minh bởi các nghiên cứu. Phân tích tổng hợp đầu tiên khẳng định mối tương quan thuận giữa BMI và thiếu vitamin D đã được công bố vào năm 2015 trong số 23 bài báo. Tỷ lệ thiếu vitamin D cao hơn 35% ở người béo phì và hơn 24% ở nhóm thừa cân, và có tới 37% trẻ em và thanh thiếu niên béo phì bị

thiếu vitamin D, trong khi ở người trưởng thành và người già béo phì, tỷ lệ này là 33%. Kết quả phân tích tổng hợp này nhấn mạnh đến tỷ lệ thiếu vitamin D ở người thừa cân và béo phì [110]. Vào cuối năm 2015, một phân tích tổng hợp khác từ các quần thể khác nhau đã được công bố, xem xét 15 nghiên cứu, ở 3867 đối tượng béo phì và 9342 đối tượng khỏe mạnh. Kết quả cho thấy tỷ lệ thiếu vitamin D có sự khác biệt giữa nhóm béo phì và nhóm chứng, và tỷ lệ thiếu vitamin D có liên quan đến béo phì ở người Mỹ gốc châu Âu và châu Á [143].

Các cách giải thích khác nhau đã được đề xuất cho thiếu vitamin D liên quan đến béo phì bao gồm: a) Pha loãng thể tích có nghĩa là nồng độ vitamin D trong máu giảm khi tăng kích thước cơ thể và tăng dự trữ ở mô mỡ. b) Khác biệt trong lối sống giữa người béo phì và người không béo phì: người béo phì ngại cảm về hình thể, tham gia các hoạt động ngoài trời ít hơn và mặc nhiều quần áo hơn người không béo phì và điều này làm giảm tiếp xúc với ánh nắng mặt trời. c) Khác biệt về khả năng hoạt hóa vitamin D giữa người béo phì và người không béo phì: mức độ biểu hiện của các enzym hoạt hóa vitamin D như CYP2J2 và CYP27B1 thấp hơn. d) Cô lập vitamin D trong mô mỡ: hấp thu vitamin D qua ăn uống và tổng hợp ở da được lưu trữ trong mô mỡ và do đó không được giải phóng thích hợp vào tuần hoàn để cung cấp cho 25(OH)D lưu hành. Các báo cáo cho rằng các đối tượng béo phì có đáp ứng yếu hơn với liều tia cực tím tiêu chuẩn so với người không béo phì [22].

1.3.2.2. Rối loạn lipid máu

Một số nghiên cứu ghi nhận mối liên quan giữa thiếu vitamin D và xơ động mạch do rối loạn lipid máu đặc trưng bởi tăng triglycerid, giảm HDL-C. Các phát hiện gần đây về mối liên quan giữa tăng lipid máu có yếu tố gia đình,

rối loạn lipid máu nguyên phát liên quan chặt chẽ với HCCH và giảm nồng độ 25(OH)D. Các cơ chế giải thích mối liên quan giữa thiếu vitamin D và rối loạn lipid máu bao gồm tác dụng điều hòa của vitamin D đối với biệt hóa mô mỡ, ức chế lipoprotein lipase và ảnh hưởng của vitamin D trên kháng insulin và các chất điều hòa chính của chuyển hóa lipid như PPAR- δ [96].

1.3.2.3. Tăng huyết áp

Vitamin D còn hoạt hóa vùng gen khởi động renin, tăng biểu hiện mRNA renin làm tăng renin máu gây THA [81]. Một số phân tích tổng hợp cho thấy mối liên quan giữa THA và thiếu vitamin D. Các cơ chế chứng minh điều này gồm mối tương quan nghịch của nồng độ 25(OH)D với hoạt động hệ thống renin-angiotensin-aldosteron và tác dụng của vitamin D trong việc cải thiện chức năng nội mạc mạch máu và ngăn ngừa cường cận giáp thứ phát. Nồng độ PTH cao là một dấu hiệu của thiếu vitamin D và có liên quan đến phì đại cơ tim và THA [114].

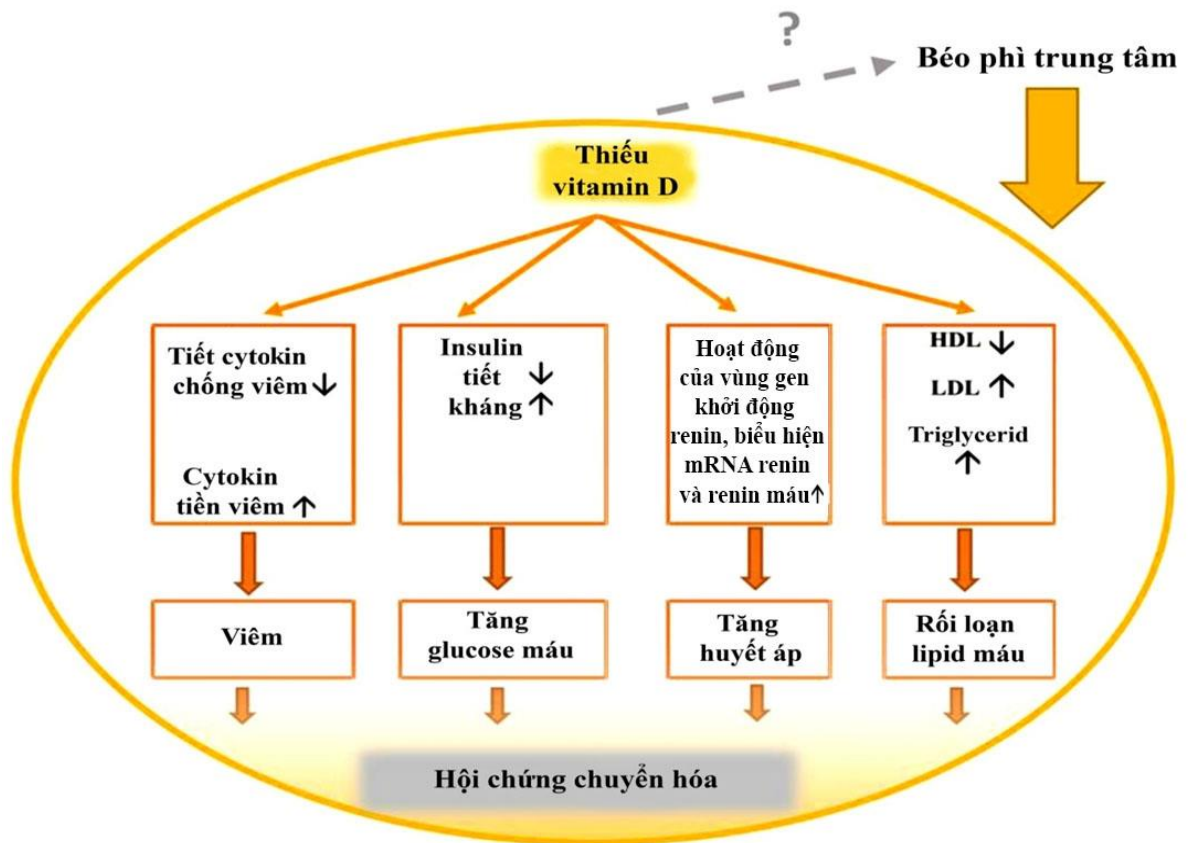
1.3.2.4. Glucose máu tăng

Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy thiếu vitamin D góp phần vào sự khởi phát của bệnh ĐTĐ, điều này được chứng minh bởi việc phát hiện các đa hình của thụ thể vitamin D có liên quan đến ĐTĐ [125]. Các cơ chế của vitamin D tác động lên cân bằng nội môi glucose bao gồm [102]:

+ Tác động lên tế bào β tuyến tụy làm tăng tiết insulin: Giảm quá trình chết tế bào β tuyến tụy theo chương trình, điều chỉnh dòng calci vào tế bào β và điều hòa chức năng protein liên kết với calci.

+ Tác động lên mô mỡ làm tăng nhạy cảm insulin: Kích thích biểu hiện thụ thể insulin, hoạt hóa thụ thể PPAR- δ và điều hòa tăng trưởng và tái tạo mô mỡ.

- + Tác động lên cơ làm tăng nhạy cảm insulin: Kích thích biểu hiện thụ thể insulin, hoạt hóa thụ thể PPAR- δ , cải thiện quá trình phosphoryl oxy hóa ở cơ vân và thay đổi nồng độ calci nội bào.
- + Tác động lên viêm chuyển hóa: Bảo vệ chống lại chết tế bào β theo chương trình gây ra bởi các cytokin và điều hòa giảm yếu tố hạt nhân NF- κ B.



Hình 1.6. Ảnh hưởng của thiếu vitamin D lên chuyển hóa [82]

1.4. CÁC NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN

1.4.1. Nghiên cứu trong nước

Lê Quang Toàn (2016) đã nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương với kháng insulin và hiệu quả bổ sung vitamin D đối với kháng insulin trong ĐTĐ thai kỳ. Kết quả nghiên cứu ghi nhận nồng độ 25(OH)D huyết tương có tương quan nghịch với kháng insulin ở phụ nữ mắc ĐTĐ thai kỳ [18].

1.4.2. Nghiên cứu ngoài nước

1.4.2.1. Nghiên cứu thuận chiều

Một cuộc khảo sát cắt ngang trên một mẫu đại diện quốc gia của dân số Mỹ (6228 người, có 2766 người Mỹ da trắng không gốc Tây Ban Nha, 1736 da đen không gốc Tây Ban Nha và 1726 gốc Mêxico), Scragg R, Sowers M và Bell C (2004) đã kết luận nồng độ 25(OH)D trong máu có mối tương quan nghịch với kháng insulin ở người Mỹ gốc Mêxico và da trắng không gốc Tây Ban Nha [123].

Hyppönen E và cộng sự (2008) đã khảo sát trên 6810 người Anh da trắng độ tuổi 45 ghi nhận nồng độ 25(OH)D trong máu có mối tương quan nghịch với HCCH và có liên quan với tăng HbA1c, TG máu và huyết áp [81].

Lu L và cộng sự (2009) nghiên cứu nồng độ 25(OH)D trong máu và HCCH ở người trung niên và cao tuổi Trung Quốc ghi nhận thiếu vitamin D phổ biến ở người trung niên và cao tuổi, và nồng độ 25-OH-D thấp có liên quan với tăng nguy cơ mắc HCCH và kháng insulin [92].

Kayaniyil S và cộng sự (2010) đã tìm hiểu mối liên quan giữa vitamin D với kháng insulin và rối loạn chức năng tế bào β ở 712 đối tượng có nguy cơ mắc ĐTĐ típ 2. Kết quả nghiên cứu ghi nhận vitamin D có thể đóng một vai trò trong sinh bệnh học của ĐTĐ típ 2, vì nồng độ 25(OH)D trong máu có liên quan độc lập với cả nhạy cảm insulin và chức năng tế bào β ở những người có nguy cơ mắc ĐTĐ típ 2 [86].

Phetkrajaysang N và cộng sự (2013) ghi nhận người HCCH có tỷ lệ thiếu vitamin D cao, trong đó vòng bụng, nồng độ cholesterol toàn phần và HATT cao có liên quan với gia tăng nguy cơ thiếu vitamin D [115].

Tepper S và cộng sự (2014) ghi nhận BMI, vòng bụng, TG, HATT và HATTr có mối tương quan nghịch với nồng độ 25(OH)D trong máu. Đề xuất ngưỡng nồng độ 25(OH)D trong máu là 11 – 14 ng/mL có liên quan đến các chỉ số chuyển hóa tim [132].

Nghiên cứu của Lu Y và cộng sự (2015) ghi nhận thiếu vitamin D thường gặp ở người trưởng thành Trung Quốc và người có nồng độ 25(OH)D trong máu thấp có nguy cơ mắc HCCH cao hơn, xác định điểm cắt của nồng độ 25(OH)D trong máu là 15,6 ng/mL để dự báo nguy cơ phát triển HCCH với độ nhạy 67,0%, độ đặc hiệu 39,0% [93].

Nghiên cứu của Al-Dabhani K và cộng sự (2017) ghi nhận nồng độ 25(OH)D trong máu thấp hơn 8% ở các đối tượng có HCCH so với các đối tượng không có HCCH, vòng bụng, nồng độ HDL-C, TG đều có liên quan với thiếu vitamin D [28].

Piantanida E và cộng sự (2017) đã ghi nhận có mối tương quan nghịch giữa nồng độ 25(OH)D trong máu với BMI, vòng bụng, glucose máu đói và HATT. Ở người có HCCH, nồng độ 25(OH)D trong máu thấp có liên quan đến tăng nguy cơ THA và tăng glucose máu [111].

Nghiên cứu của Fu J và cộng sự (2018) ghi nhận nồng độ 25(OH)D trong máu thấp hơn đáng kể ở các đối tượng tham gia có béo phì, nồng độ triglycerid cao, ĐTĐ típ 2 hoặc HCCH. Các đối tượng có nồng độ 25(OH)D trong máu thấp nhất có nguy cơ mắc HCCH cao hơn 2,5 lần [59].

Yun Gao và cộng sự (2018) ghi nhận thiếu vitamin D có liên quan đến nguy cơ phát triển tiền ĐTĐ và ĐTĐ. Trong phân tích hồi quy tuyến tính đa biến, nồng độ 25(OH)D trong máu thấp là một yếu tố dự báo độc lập tăng kháng insulin [61].

Nghiên cứu của Carnero R, Antonio E (2019) đã xác định điểm cắt của nồng độ 25(OH)D trong máu là 26 ng/mL để dự báo nguy cơ phát triển HCCH với độ nhạy 72,2%, độ đặc hiệu 66,4% [49].

Trong một thử nghiệm lâm sàng mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng của Tabesh M, Azadbakht L và Faghihimani E (2014) về hiệu quả của bổ sung calci-vitamin D lên thông số chuyển hóa ở người thiếu vitamin D mắc ĐTĐ típ 2, đã kết luận bổ sung calci-vitamin D dẫn đến giảm nồng độ insulin, HbA1c, HOMA-IR, LDL-C và cholesterol toàn phần, có sự gia tăng đáng kể đối với QUICKI, HOMA- β và HDL-C [131].

Tepper S và cộng sự (2016) đã nghiên cứu nồng độ insulin và HOMA-IR sau khi bổ sung vitamin D ở 130 nam giới ở độ tuổi 20 – 65 có nồng độ 25(OH)D trong máu dưới 20 ng/mL đã ghi nhận nồng độ insulin và HOMA-IR vẫn ổn định trong suốt thời gian nghiên cứu ở nhóm điều trị nhưng tăng 16% ở nhóm chứng [133].

Nghiên cứu của Mashahit MA, Ezzat EM (2017) trên 90 người có HCCH được điều trị 200000 IU vitamin D tiêm bắp mỗi 4 tuần trong 12 tuần, sau khi can thiệp ghi nhận giảm đáng kể HOMA-IR ($3,05 \pm 0,34$ và $2,08 \pm 0,25$, $p = 0,003$) so với trước khi can thiệp [95].

Nghiên cứu của El Hajj C và cộng sự (2018) ghi nhận sau bổ sung 30000 IU cholecalciferol mỗi tuần làm giảm đáng kể HOMA-IR, nồng độ cholesterol toàn phần và LDL-C và glucose máu đói ở nhóm can thiệp so với giả dược [55].

Một phân tích tổng hợp các nghiên cứu can thiệp của Hu Z và cộng sự (2019) về hiệu quả của bổ sung vitamin D trong kiểm soát glucose máu ở người ĐTĐ típ 2. Tổng cộng 19 nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng liên quan đến 747 đối tượng can thiệp và 627 đối chứng giả dược.

Kết quả phân tích tổng hợp ghi nhận nhóm bổ sung vitamin D ngắn hạn giúp giảm HbA1c, insulin và kháng insulin so với nhóm chứng [80].

Nghiên cứu của Mutt SJ và cộng sự (2019) ghi nhận nồng độ 25(OH)D trong máu có mối tương quan nghịch với BMI, vòng bụng, nồng độ insulin, glucose máu đói, cholesterol toàn phần, TG và HOMA-IR. Các đối tượng bổ sung vitamin D có tỷ lệ mắc HCCH và các thành tố của HCCH thấp hơn đáng kể (42,6% so với 57,4%) khi so với các đối tượng không được bổ sung vitamin D [104].

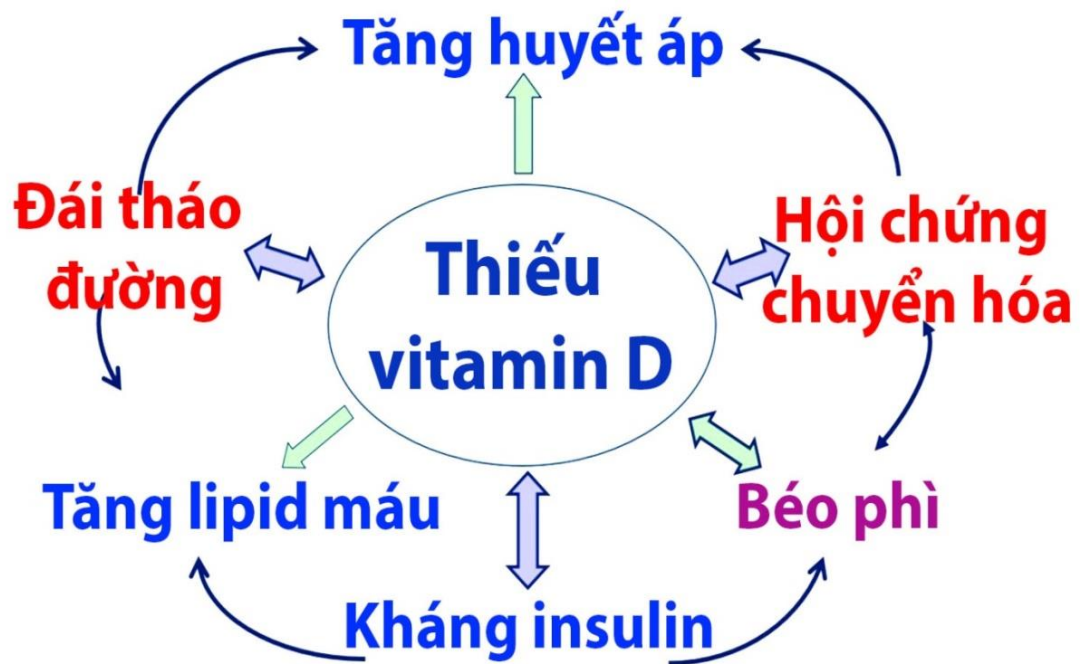
1.4.2.2. Nghiên cứu trái chiều

Một phân tích tổng hợp của Ju SY, Jeong HS và Kim DH (2014) ghi nhận mối tương quan nghịch giữa nồng độ 25(OH)D trong máu với tỷ lệ mắc HCCH trong dân số trưởng thành được thiết lập trong các nghiên cứu cắt ngang, tuy nhiên, mối tương quan đã không được tái tạo trong các nghiên cứu dọc [84].

Wimalawansa SJ (2018) nhận định mặc dù có một số lượng lớn các nghiên cứu quan sát ghi nhận cải thiện ĐTĐ típ 2, kháng insulin, béo phì và HCCH với bổ sung đủ vitamin D, nhưng vẫn chưa đủ bằng chứng từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng cho thấy, các rối loạn này được ngăn chặn sau khi tối ưu hóa nồng độ 25(OH)D trong máu [140].

Phân tích tổng hợp của Pramono A và cộng sự (2020) ghi nhận không có bằng chứng khi bổ sung vitamin D có ảnh hưởng có lợi đến nhạy cảm insulin ngoại vi ở các đối tượng có nguy cơ hoặc kháng insulin [113].

Aquino SLS và cộng sự (2020) ghi nhận không có bằng chứng cho thấy nồng độ 25(OH)D trong máu ở đối tượng HCCH là nguyên nhân hoặc hậu quả của HCCH và bổ sung vitamin D cũng không có lợi ích trên các thành tố của HCCH [37].



Hình 1.7. Mối liên quan giữa thiếu vitamin D với kháng insulin, béo phì, đái tháo đường típ 2 và hội chứng chuyển hóa [140]

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

+ Đối tượng nghiên cứu là những người đến khám sức khỏe tổng quát tại Trung tâm điều trị theo Yêu cầu và Quốc tế – Bệnh viện Trung ương Huế, đồng ý tham gia nghiên cứu và không có các yếu tố của tiêu chuẩn loại trừ.

+ Các đối tượng tham gia nghiên cứu được chúng tôi khám lâm sàng kết hợp với cận lâm sàng để đánh giá tình trạng vitamin D, kháng insulin và HCCH.

+ Nghiên cứu thu nhận được 330 đối tượng tham gia nghiên cứu.

2.1.1.1. Tiêu chuẩn đánh giá tình trạng vitamin D

Đối tượng nghiên cứu có thiếu vitamin D dựa theo tiêu chuẩn của Hội Nội tiết Mỹ năm 2011 (nồng độ 25(OH)D huyết tương < 30 ng/mL) (Bảng 2.1).

Bảng 2.1. Phân loại tình trạng vitamin D theo Hội Nội tiết Mỹ (2011) [78]

Tình trạng vitamin D	Nồng độ 25(OH)D huyết tương
Thiếu nặng	≤ 20 ng/mL
Thiếu nhẹ	20 – 29 ng/mL
Đủ	≥ 30 ng/mL

2.1.1.2. Tiêu chuẩn đánh giá tình trạng kháng insulin

+ Đối tượng nghiên cứu có kháng insulin dựa theo HOMA-IR.

+ Công thức tính: $\text{HOMA-IR} = I_0 \times G_0 / 22,5$.

+ Kháng insulin được xác định khi $\text{HOMA-IR} > 2,6$ theo Ascaso JF và cộng sự [38].

2.1.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng chuyển hóa

Đối tượng nghiên cứu được chẩn đoán HCCH dựa theo IDF (2005) [26], [27], khi thỏa mãn các điều kiện sau:

- + Tiêu chí bắt buộc là phải có tăng vòng bụng (cho chủng tộc châu Á):
vòng bụng ≥ 90 cm đối với nam giới; ≥ 80 cm đối với nữ giới.
- + Kết hợp với ít nhất 2 trong 4 tiêu chí sau:
 - Tăng triglycerid máu ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,7$ mmol/L), hoặc điều trị tăng triglycerid máu.
 - Giảm HDL-Cholesterol máu < 40 mg/dL (1,03 mmol/L) đối với nam giới; < 50 mg/dL ($< 1,29$ mmol/L) đối với nữ giới, hoặc điều trị giảm HDL-Cholesterol máu.
 - Huyết áp tăng $\geq 130/85$ mmHg hoặc điều trị THA.
 - Tăng glucose máu đói ≥ 100 mg/dL ($\geq 5,6$ mmol/L), hoặc đã được chẩn đoán ĐTĐ típ 2.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Qua thăm khám lâm sàng kết hợp với hỏi tiền sử và bệnh sử, chúng tôi loại trừ các đối tượng sau:

- + Các đối tượng không đồng ý tham gia nghiên cứu.
- + Đang mang thai.
- + Đang sử dụng các thuốc có chứa vitamin D.
- + Đang mắc các bệnh cấp tính.
- + Đang mắc các bệnh lý ác tính.
- + Đang mắc các bệnh lý tự miễn.

- + Các đối tượng có các bệnh lý mạn tính như: xơ gan, suy thận mạn, bệnh tuyến cận giáp, loãng xương, nhuyễn xương, dùng corticoid dài ngày (> 1 tháng) và ĐTĐ.
- + Các đối tượng bị dị tật vùng bụng, cột sống lồng ngực.
- + Các đối tượng không thể tự đứng được.
- + Các đối tượng sa sút trí tuệ nặng.

2.1.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại Trung tâm điều trị theo Yêu cầu và Quốc tế – Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 08 năm 2018 đến tháng 02 năm 2020.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.2.1. Cỡ mẫu

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 p(1-p)}{d^2}$$

$Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ tương ứng với độ tin cậy 95%.

p: Tỷ lệ thiếu vitamin D ở cộng đồng trong nghiên cứu của tác giả Hồ Phạm Thục Lan và cộng sự là 37,7% [79], nên chọn $p = 0,377$.

d: Sai số tuyệt đối, bằng 0,06.

n: Số người tham gia nghiên cứu.

Tính ra cỡ mẫu tối thiểu $n = 251$.

Chúng tôi tiến hành chọn mẫu thuận tiện cho đến khi đủ số lượng của cỡ mẫu.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành trên 330 đối tượng.

2.2.2. Nội dung nghiên cứu

2.2.2.1. Hỏi bệnh và khám lâm sàng để thu thập một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

+ Các thông tin từ hỏi bệnh

- Tuổi

- Giới

- Tiền sử: Đang dùng thuốc điều trị THA, rối loạn lipid máu, ĐTĐ và các đặc điểm của tiêu chuẩn loại trừ.

+ Đo chu vi vòng bụng, chiều cao, cân nặng, tính BMI

- Đo chu vi vòng bụng

Dùng thước dây nylon có chia đơn vị đến 0,1 cm. Đối tượng nghiên cứu đứng thẳng, chân rộng bằng vai. Đặt thước dây ở bờ trên mào chậu ngang mức với rốn, đưa thước dây vòng qua bụng đối tượng nghiên cứu và lấy kết quả lúc thở ra nhẹ nhàng. Kết quả tính bằng xăng-ti-mét (cm).

- Đo chiều cao

Dùng cân bàn có gắn thước đo chiều cao. Đối tượng nghiên cứu đứng thẳng người theo tư thế tự nhiên, đầu để thẳng sao cho đuôi mắt và lỗ tai ngoài nằm trên một đường ngang song song mặt đất, bốn điểm phía sau là cằm, lưng, mông và gót chân áp sát thước đo. Từ từ hạ thanh ngang của thước đo xuống. Khi thanh ngang của thước đo chạm điểm cao nhất của đỉnh đầu thì dừng lại và đọc kết quả. Đơn vị của chiều cao được tính bằng mét (m) và số đo được tính chính xác đến xăng-ti-mét (cm).

- Đo cân nặng

Đối tượng nghiên cứu được đo cân nặng đồng thời với đo chiều cao trên cùng bàn cân. Đơn vị đo cân nặng là kilôgam và số đo được tính chính xác đến 0,5 kg và sai số không quá 100g.

- Chỉ số khối cơ thể (BMI: Body Mass Index)

Công thức tính BMI = Cân nặng (kg)/[Chiều cao (m)]²

- Đo huyết áp

Sử dụng máy đo huyết áp đồng hồ hiệu ALPKA-2 của Nhật. Đối tượng được đo không hút thuốc lá, uống rượu, uống cà phê trước khi đo 30 phút và được nghỉ ít nhất 5 phút trước khi đo huyết áp. Đo huyết áp ở 2 tay và lấy trị số ở bên có số đo cao hơn. Đo 2 lần rồi lấy trung bình cộng của 2 lần đo.

2.2.2.2. Các xét nghiệm cận lâm sàng

Lấy máu tĩnh mạch của đối tượng nghiên cứu vào buổi sáng, lúc chưa ăn (cách bữa ăn trước ít nhất 8 giờ). Toàn bộ xét nghiệm được thực hiện tại phòng xét nghiệm Hóa sinh – Huyết học – Trung tâm điều trị theo Yêu cầu và Quốc tế – Bệnh viện Trung ương Huế.

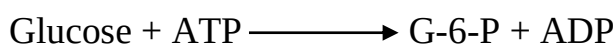
Các xét nghiệm bao gồm:

+ Glucose huyết tương đối

- Phương pháp đo: đo bằng phương pháp dùng enzym hexokinase.
- Nguyên lý kỹ thuật

Glucose bị phosphoryl hóa bởi enzym hexokinase khi có sự hiện diện của adenosin triphosphat (ATP) và ion magie để tạo thành glucose 6-phosphat và adenosin diphosphat (ADP). Glucose-6-phosphat dehydrogenase (G6PDH) sẽ oxy hóa đặc hiệu glucose-6-phosphat thành gluconat-6-phosphat kèm theo phản ứng khử NADP⁺ thành NADPHH⁺. Sự hấp thụ ở bước sóng 340 nm tỷ lệ thuận với nồng độ glucose có trong mẫu nghiệm [2].

HK



G-6-PDH



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

- Xét nghiệm được thực hiện trên máy AU680-Beckman Coulter.
- Chúng tôi dùng chỉ số G_0 để phản ánh nồng độ glucose máu lúc đói, đơn vị biểu thị mmol/L.
- G_0 : 5,6 – 6,9 mmol/L: ở giới hạn tiền ĐTĐ [33].
- $G_0 \geq 7,0$ mmol/L: ở giới hạn ĐTĐ [33].



Hình 2.1. Máy AU680-Beckman Coulter

+ Insulin huyết tương

- Phương pháp đo: đo bằng phương pháp miễn dịch vi hạt hóa phát quang (CMIA: Chemiluminescent Microparticle Immunoassay) dựa trên nguyên lý sandwich [2].

- Nguyên lý kỹ thuật

Tổng thời gian của phản ứng là 18 phút. Lần ủ đầu tiên: gồm mẫu bệnh phẩm (huyết thanh, huyết tương), một kháng thể đơn dòng đặc hiệu với insulin đã được gắn với biotin và một kháng thể đơn dòng hiệu với insulin được gắn với phức hợp ruthenium để tạo thành phức hợp kiểu sandwich. Lần ủ thứ hai: sau khi cho thêm các vi hạt được bao phủ bởi streptavidin, phức hợp sẽ bám vào pha rắn qua phản ứng của biotin và streptavidin. Phức hợp phản ứng được đưa vào buồng đo. Tại đây các vi hạt (microparti) được giữ lại bằng từ tính trên bề mặt điện cực. Các chất thừa được rửa đi. Dòng dòng điện một chiều 2 volt tác động vào nhằm kích thích quang và cường độ tín hiệu ánh sáng phát ra có thể đo được bằng bộ phận nhận quang. Kết quả được tính toán dựa vào đường cong chuẩn thu được bằng cách hai điểm và đường cong gốc được cung cấp từ nhà sản xuất. Nồng độ insulin tỷ lệ thuận với cường độ ánh sáng thu được [2].

- Xét nghiệm được thực hiện trên máy ARCHITECT i2000SR. Dùng chỉ số I_0 để phản ánh nồng độ insulin máu đói, đơn vị biểu thị: $\mu\text{IU/mL}$.

- Trị số tham khảo: 2,6 – 24,9 $\mu\text{IU/mL}$ [2].



Hình 2.2. Máy ARCHITECT i2000SR

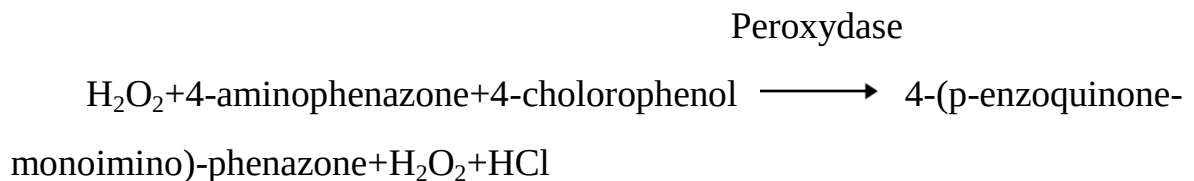
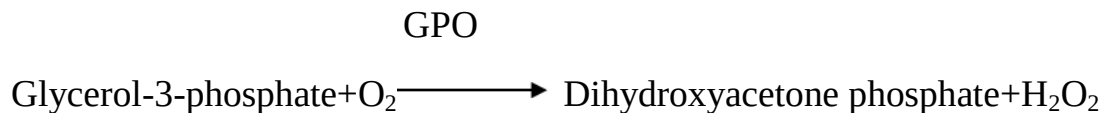
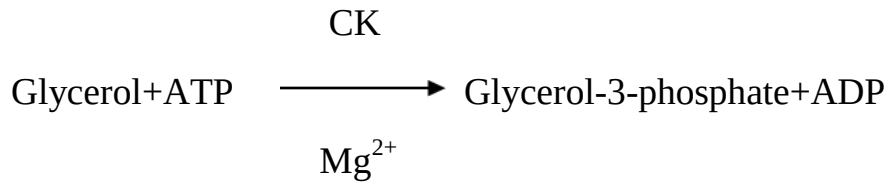
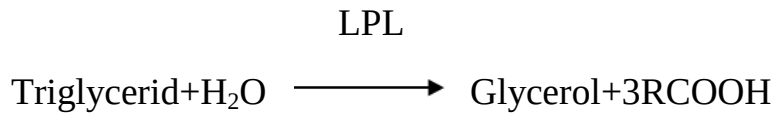
+ Bilan lipid huyết tương

Phương pháp đo: triglycerid, HDL-Cholesterol được định lượng theo phương pháp enzym so màu [2].

Xét nghiệm được thực hiện trên máy AU680-Beckman, đơn vị biểu thị: mmol/L.

- Nguyên lý định lượng triglycerid

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



LPL: Lipoprotein lipase

GK: Glycerol kinase

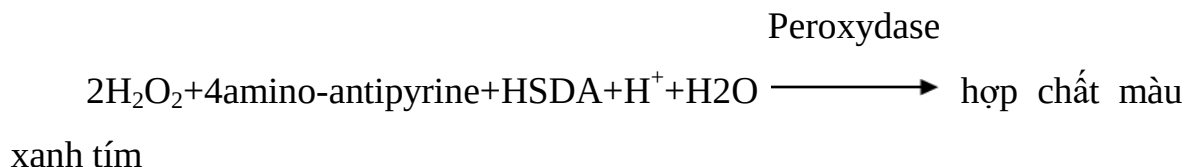
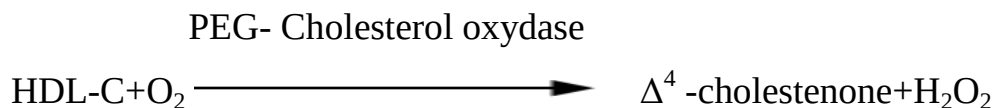
GPO: Glycerol phosphate oxidase

Chất 4-(p-enzokinone-monoimino)-phenazone có màu đỏ và được đo bằng máy quang phổ ở bước sóng 500 nm [2].

Giá trị bình thường: < 1,7 mmol/L [2].

- Nguyên lý định lượng HDL-Cholesterol

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



PEG: polyethylene glycol

HSDA: Sodium N-(2-hydroxy-3-sulphopropyl)-3,5-dimethoxyanilin

Phức hợp màu xanh tím được đo bằng máy quang phổ ở bước sóng 600/700nm.

Giá trị bình thường: đối với nam giới $\geq 1,03$ mmol/L; đối với nữ giới $\geq 1,29$ mmol/L [2].

+ Nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương

- Phương pháp đo: ARCHITECT 25-OH Vitamin D là xét nghiệm miễn dịch cạnh tranh chậm một bước để định lượng vitamin D trong huyết thanh và huyết tương người bằng kỹ thuật xét nghiệm miễn dịch vi hạt hóa phát quang (CMIA: Chemiluminescent Microparticle Immunoassay) với quy trình xét nghiệm linh hoạt, còn gọi là Chemiflex.

- Nguyên lý kỹ thuật

* Mẫu, dung dịch pha loãng xét nghiệm và vi hạt thuận từ phủ anti-Vitamin D được kết hợp lại. 25-OH vitamin D có trong mẫu được thay thế từ vitamin D gắn kết protein và gắn với antivitamin D phủ vi hạt thuận từ, hình thành phức hợp kháng nguyên – kháng thể.

* Sau khi ủ, chất kết hợp gồm vitamin D có đánh dấu acridinium được thêm vào hỗn hợp phản ứng và gắn với các điểm antivitamin D trên vi hạt chưa có liên kết.

* Sau khi ủ thêm và rửa, dung dịch Pre-Trigger và Trigger được thêm vào hỗn hợp phản ứng.

* Kết quả của phản ứng hóa phát quang được tính bằng đơn vị ánh sáng tương đối (RLUs: Relative light units). Có sự tương quan giữa lượng 25-OH vitamin D trong mẫu và RLUs được bộ phận quang học trong ARCHITECT iSystem phát hiện.

* Kết quả của phản ứng hóa phát quang được tính bằng đơn vị ánh sáng tương đối (RLU). Có sự tương quan giữa lượng 25-OH vitamin D trong mẫu và RLUs được bộ phận quang học trong ARCHITECT iSystem phát hiện. Kết quả được tính toán tự động dựa trên đường cong hiệu chuẩn đã được thiết lập trước đó [23].

- Xét nghiệm được thực hiện trên máy ARCHITECT i2000SR, có kiểm chuẩn và thực hiện theo phương pháp tự động. Đơn vị kết quả mặc định cho ARCHITECT 25-OH Vitamin D là ng/mL (hệ số chuyển đổi nmol/L là 2,5).

- Khoảng nồng độ đích theo khuyến cáo cho 25(OH)D huyết tương: 30 – 40 ng/mL [23].

2.2.3. Các tiêu chuẩn chẩn đoán và đánh giá

2.2.3.1. Tiêu chuẩn đánh giá thiếu vitamin D

Trong nghiên cứu của chúng tôi: thiếu vitamin D theo tiêu chuẩn của Hội Nội tiết Mỹ (2011) [78]:

+ Nồng độ 25(OH)D huyết tương < 30 ng/mL, được chúng tôi sử dụng làm điểm cắt.

2.2.3.2. Tiêu chuẩn đánh giá tình trạng kháng insulin

Trong nghiên cứu của chúng tôi:

+ Tăng nồng độ insulin máu được xác định khi:

Nồng độ insulin máu $\geq 12 \mu\text{U/ml}$ theo Tohidi M và cộng sự [134].

+ Giảm chức năng tế bào β được xác định khi:

Công thức tính: $\text{HOMA1-\%B} = (20 \times I_0) / (G_0 - 3,5)$.

Chỉ số $\text{HOMA1-\%B} \leq 116,65$ theo Al-Mahmood A. K và cộng sự [31].

+ Kháng insulin được xác định khi:

$\text{HOMA-IR} > 2,6$ theo Ascaso JF và cộng sự [38].

2.2.3.3. *Chẩn đoán hội chứng chuyển hóa*

Chẩn đoán HCCH dựa theo IDF (2005) [26], [27].

2.2.3.2. *Chẩn đoán thừa cân, béo phì*

Bảng 2.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán béo phì của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2000 dành cho người trưởng thành Châu Á [141]

Thể trọng	BMI (kg/m ²)
Bình thường	18,5 – 22,9
Béo	≥ 23
+ Thừa cân	23,0 – 24,9
+ Béo độ 1	25,0 – 29,9
+ Béo độ 2	≥ 30

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chọn:

+ $23,0 < \text{BMI} \leq 24,9$: Thừa cân [141].

+ $\text{BMI} \geq 25,0$: Béo phì [141].

2.2.4. *Phương pháp xử lý số liệu*

+ Xử lý số liệu bằng phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm thống kê SPSS (Statistical Package for Social Sciences) phiên bản 25.0 và Medcalc phiên bản 19.1.3.

+ 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 trình 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.

+ Nhận biết số liệu là phân phối chuẩn: Dùng phép kiểm định Kolmogorov-Smirnov khi cỡ mẫu lớn hơn 50 hoặc phép kiểm Shapiro-Wilk khi cỡ mẫu nhỏ hơn 50. Được coi là có phân phối chuẩn khi mức ý nghĩa (Sig) lớn hơn 0,05.

+ 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.

+ Đánh giá hệ số p:

- $p > 0,05$: Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

- $p < 0,05$: Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

- $p < 0,01$: Sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê.

+ Phương trình hồi quy: $y = ax + b$. Trong đó:

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

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

- Hệ số tương quan:

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

- Để khảo sát mối tương quan giữa các thông số, chúng tôi tính hệ số tương quan r với khoảng tin cậy 95%. Mức độ tương quan được tính:

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

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

$0,3 \leq |r| < 0,5$: Tương quan vừa

$|r| < 0,3$: Tương quan yếu

$r > 0$: Tương quan thuận

$r < 0$: Tương quan nghịch

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

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

Diện tích dưới đường cong AUC	Giá trị chẩn đoán
$> 0,8 - 1$	Rất tốt
$> 0,6 - 0,8$	Tốt
$> 0,4 - 0,6$	Trung bình
$> 0,2 - 0,4$	Kém
$0 - 0,2$	Vô ích

+ Phương trình hồi quy nhị phân Binary Logistic có dạng:

$$\ln\left(\frac{P_i}{1-P_i}\right) = B_0 + B_1X_1 + B_2X_2 + \dots + B_kX_k$$

Trong đó:

P_i : Xác suất xảy ra sự kiện.

$B_0, B_1, \dots, B_k$: Hệ số hồi quy

$X_0, X_1, \dots, X_k$: Biến độc lập

Ứng dụng rất mạnh của hồi quy nhị phân Binary Logistic là khả năng dự báo. Từ phương trình hồi quy, chúng ta có phương trình mô hình hàm dự báo như sau:

$$P_i = E(Y = 1 / X) = \frac{e^{(B_0 + B_1X_1 + B_2X_2 + \dots + B_kX_k)}}{1 + e^{(B_0 + B_1X_1 + B_2X_2 + \dots + B_kX_k)}}$$

Trong đó $P_i = E(Y) = 1/X = P(Y=1)$ gọi là xác suất để sự kiện xảy ra ($Y=1$) khi biến độc lập X có giá trị cụ thể X_i .

2.2.5. Khống chế sai số

+ Áp dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán rõ ràng cho các đối tượng tham gia nghiên cứu.

+ Bộ công cụ được thiết kế và tiến hành thử trước.

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

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

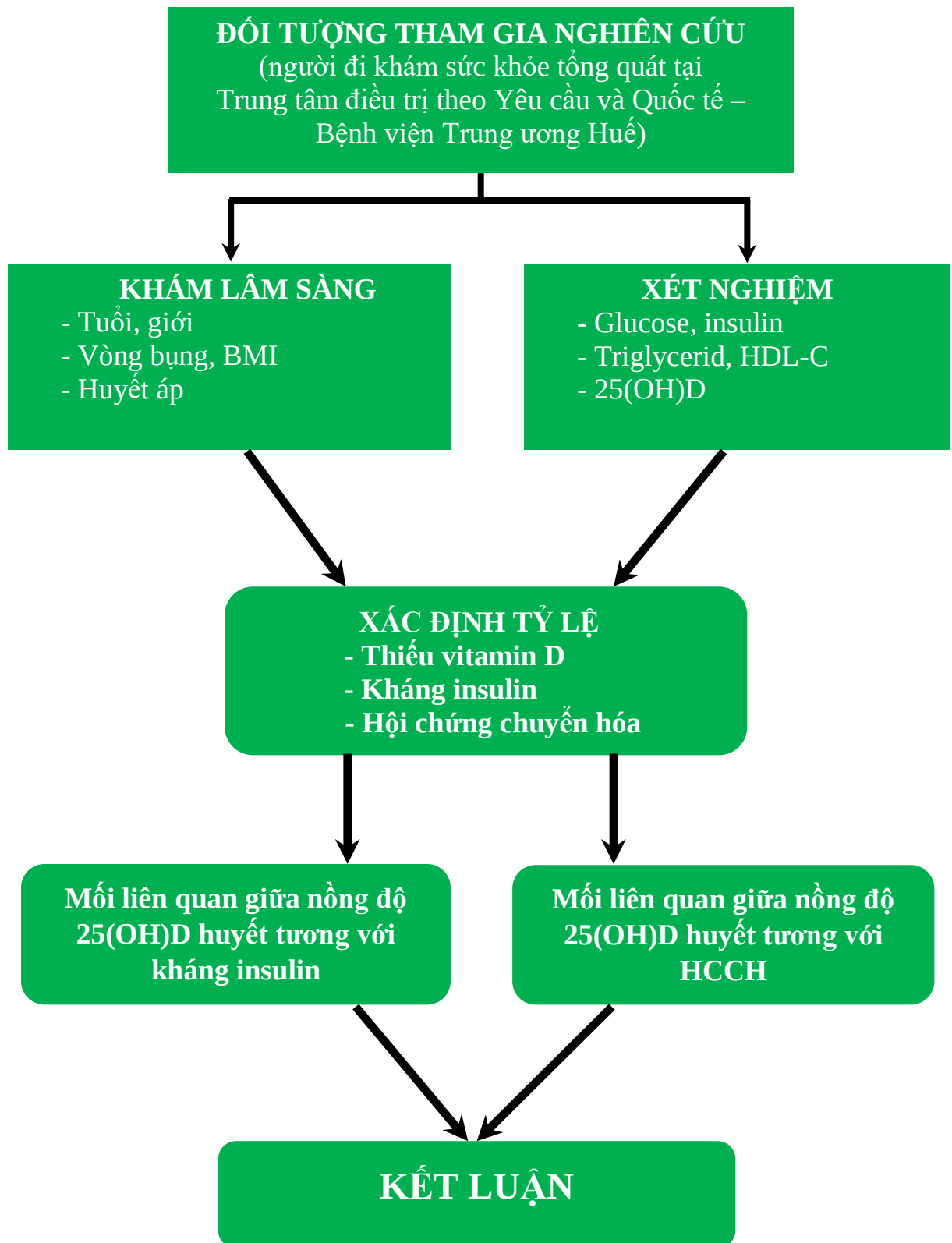
+ Xét nghiệm được tiến hành labo hiện đại được trang bị đầy đủ thiết bị, máy móc: phòng xét nghiệm Hóa sinh – Huyết học – Trung tâm điều trị theo Yêu cầu và Quốc tế – Bệnh viện Trung ương Huế.

2.3. ĐẠO ĐỨC TRONG Y HỌC

+ Chúng tôi tiến hành nghiên cứu khi được sự đồng ý của Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế và Bệnh viện Trung ương Huế. Thiết kế nghiên cứu được xây dựng và ghi rõ trong đề cương nghiên cứu và đã được hội đồng khoa học và đạo đức thông qua.

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

+ Xét nghiệm 25(OH)D, insulin được thực hiện dành cho nghiên cứu, không nằm trong quy trình chẩn đoán và điều trị nên hoàn toàn miễn phí cho đối tượng tham gia nghiên cứu.



Sơ đồ 2.1. Thiết kế nghiên cứu

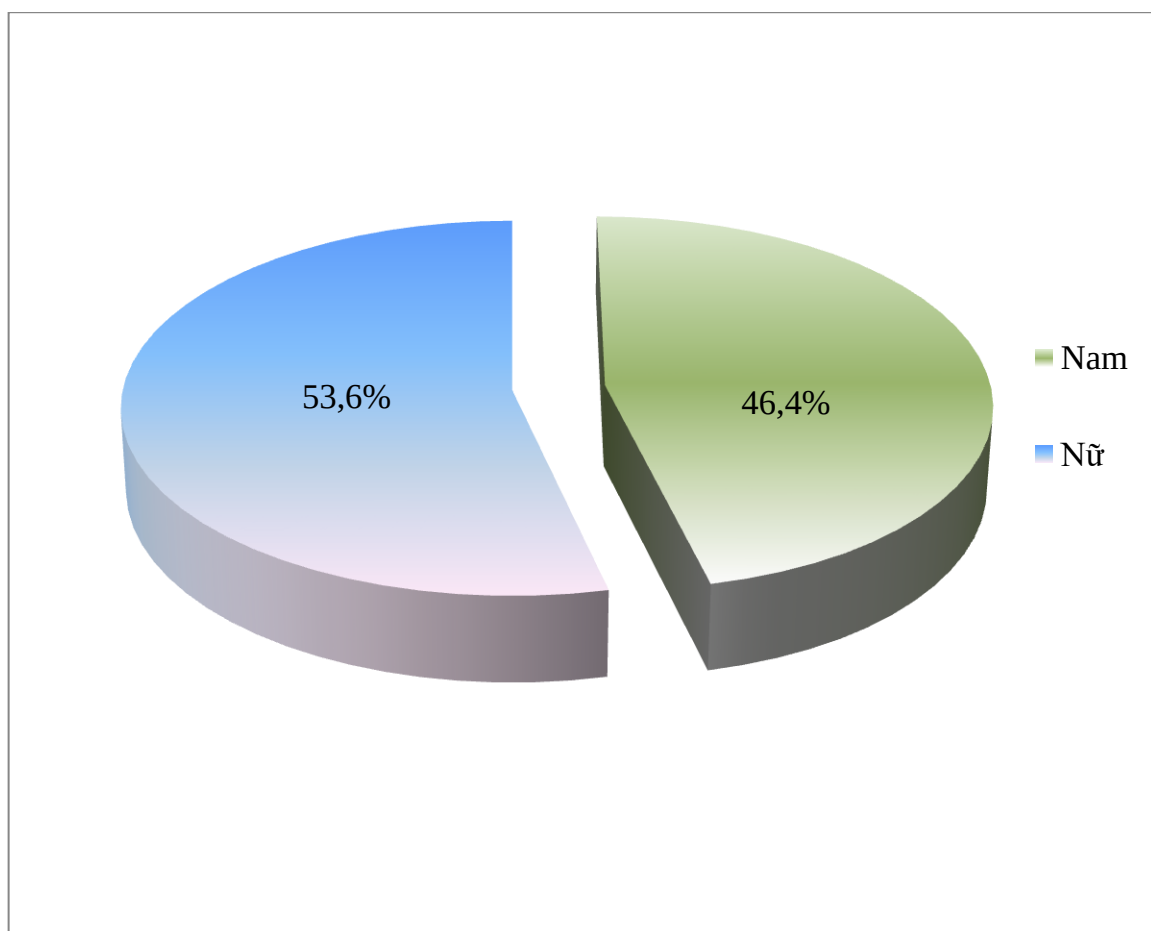
Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 330 đối tượng đi khám sức khỏe tổng quát và thực hiện các cận lâm sàng tại Trung tâm điều trị theo Yêu cầu và Quốc tế – Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 08 năm 2018 đến tháng 02 năm 2020, chúng tôi ghi nhận kết quả như sau:

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG Ở ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

3.1.1. Đặc điểm giới và tuổi ở đối tượng nghiên cứu



Biểu đồ 3.1. Đặc điểm giới ở đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Ở đối tượng nghiên cứu, có 153 đối tượng nam chiếm tỷ lệ 46,4%, có 177 đối tượng nữ chiếm tỷ lệ 53,6%.

Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi ở đối tượng nghiên cứu

Tuổi (năm)	n	%
< 40	64	19,4
40 – 59	208	63,0
≥ 60	58	17,6
Tổng	330	100,0
$\bar{X} \pm SD$	49,90 ± 11,38 tuổi	
Tuổi lớn nhất	83	
Tuổi nhỏ nhất	26	

Nhận xét: Ở đối tượng nghiên cứu, tỷ lệ nhóm tuổi < 40 là 19,4%, nhóm tuổi 40 – 59 là 63,0% và ≥ 60 tuổi là 17,6%. Độ tuổi trung bình là 49,90 ± 11,38.

3.1.2. Đặc điểm thể trọng ở đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.2. Đặc điểm thể trọng theo giới ở đối tượng nghiên cứu

Giới Thế trọng	Chung (N = 330)		Nam (n = 153)		Nữ (n = 177)		p
	n	%	n	%	n	%	
Bình thường (a)	144	43,6	65	42,4	79	44,6	-
Thừa cân (b)	98	29,7	45	29,4	53	29,9	$p_{(a\&b)} > 0,05$
Béo phì (c)	88	26,7	43	28,1	45	25,4	$p_{(a\&c)} > 0,05$
$\bar{X} \pm SD$	$23,47 \pm 3,00$		$23,47 \pm 3,24$		$23,47 \pm 2,78$		$> 0,05$

Nhận xét: Ở đối tượng nghiên cứu, thể trọng ở nữ giới và nam giới không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2. ĐẶC ĐIỂM NỒNG ĐỘ 25-HYDROXYVITAMIN D HUYẾT TƯƠNG, KHÁNG INSULIN VÀ HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA

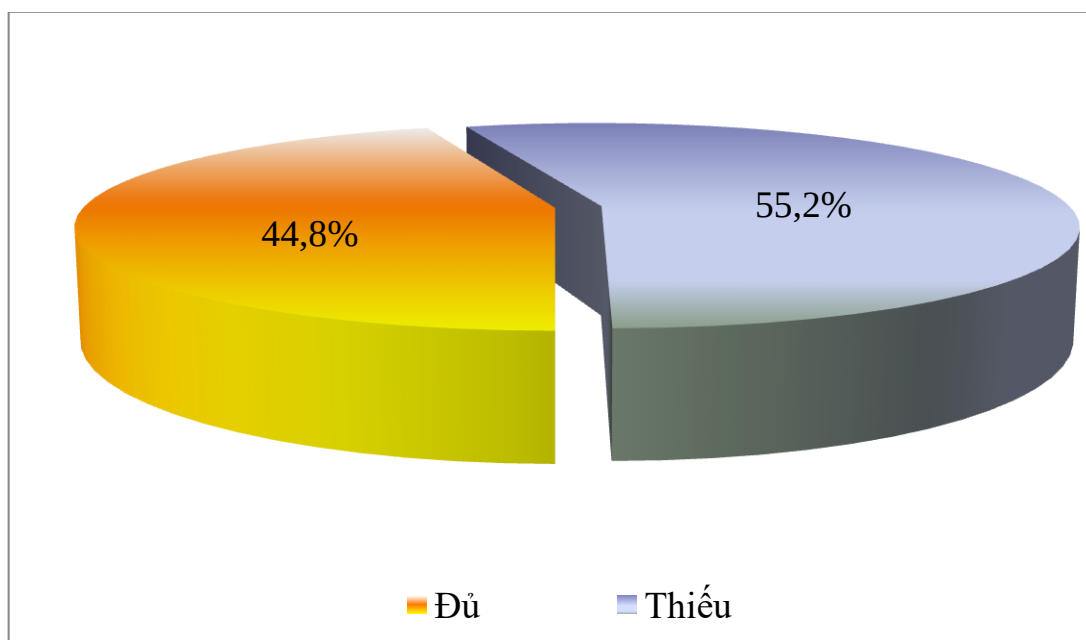
3.2.1. Đặc điểm nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương ở đối tượng nghiên cứu

3.2.1.1. Nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương ở đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.3. Nồng độ 25(OH)D huyết tương ở đối tượng nghiên cứu

25(OH)D (ng/mL) (N = 330)	
$\bar{X} \pm SD$	$29,84 \pm 8,55$
Trung vị (khoảng tứ phân vị)	28,65 (24,10 – 34,33)
Kiểm định Kolmogorov-Smirnov	$p < 0,001$

Nhận xét: Trung vị (khoảng tứ phân vị) nồng độ 25(OH)D huyết tương ở đối tượng nghiên cứu là 28,65 (24,10 – 34,33) ng/mL.



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ thiếu vitamin D ở đối tượng nghiên cứu

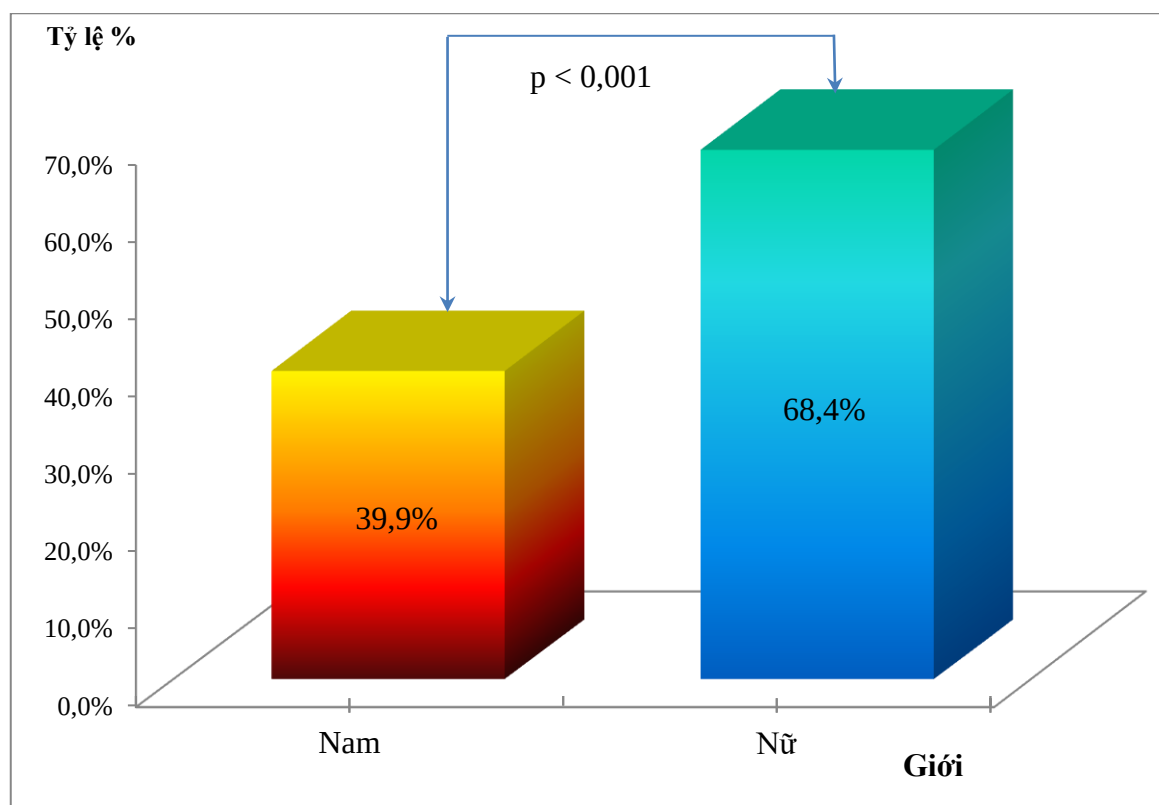
Nhận xét: Có 182 đối tượng thiếu vitamin D, chiếm tỷ lệ 55,2%.

3.2.1.2. Nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương theo giới ở đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.4. Nồng độ 25(OH)D huyết tương theo giới ở đối tượng nghiên cứu

Giới	Nam	Nữ	p
25(OH)D (ng/mL)	(n = 153)	(n = 177)	
Trung vị (khoảng tứ phân vị)	32,10 (26,10 – 37,50)	26,70 (22,50 – 31,30)	< 0,01

Nhận xét: Trung vị (khoảng tứ phân vị) nồng độ 25(OH)D huyết tương ở nam giới cao hơn nữ giới có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).



Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ thiếu vitamin D theo giới ở đối tượng nghiên cứu

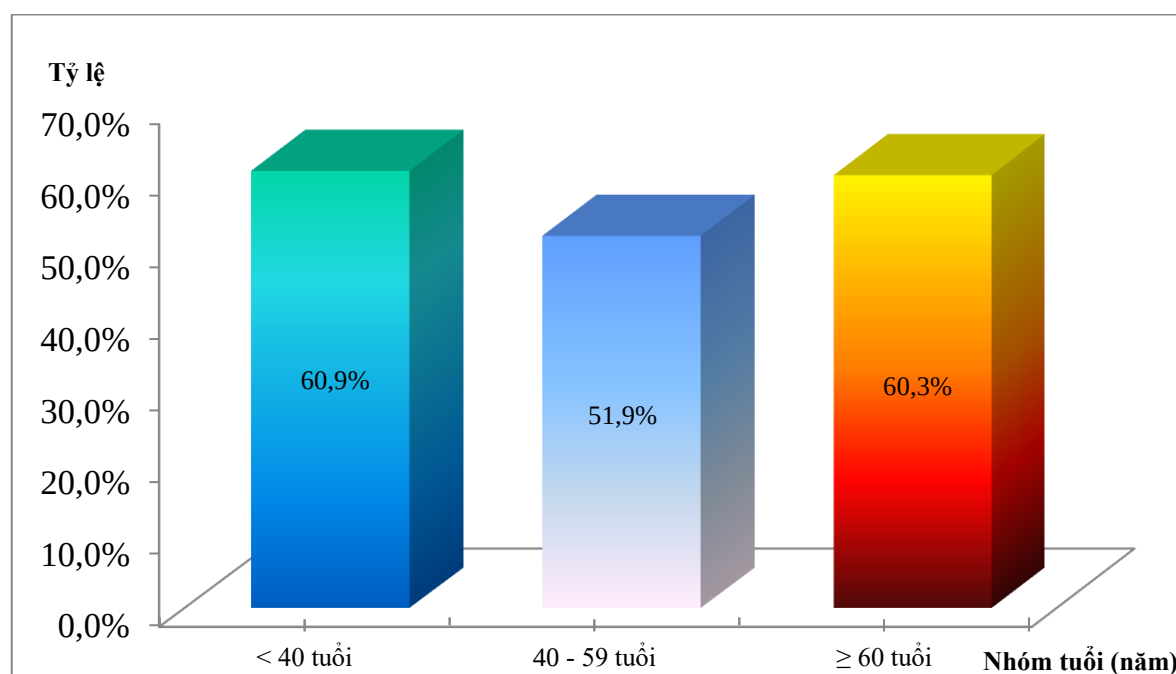
Nhận xét: Tỷ lệ thiếu vitamin D ở nữ giới (68,4%) cao hơn nam giới (39,9%) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

3.2.1.3. Nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương theo nhóm tuổi ở đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.5. Nồng độ 25(OH)D huyết tương theo nhóm tuổi ở đối tượng nghiên cứu

Nhóm tuổi 25(OH)D (ng/mL)	< 40 tuổi (n = 64) (a)	40 – 59 tuổi (n = 208) (b)	≥ 60 tuổi (n = 58) (c)	p	
				(a)&(b)	(a)&(c)
Trung vị (khoảng tứ phân vị)	27,35 (22,65 – 32,93)	29,50 (24,30 – 34,60)	27,20 (24,48 – 33,90)	> 0,05	> 0,05

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về trung vị (khoảng tứ phân vị) nồng độ 25(OH)D huyết tương theo các nhóm tuổi ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ thiếu vitamin D theo nhóm tuổi ở đối tượng nghiên cứu

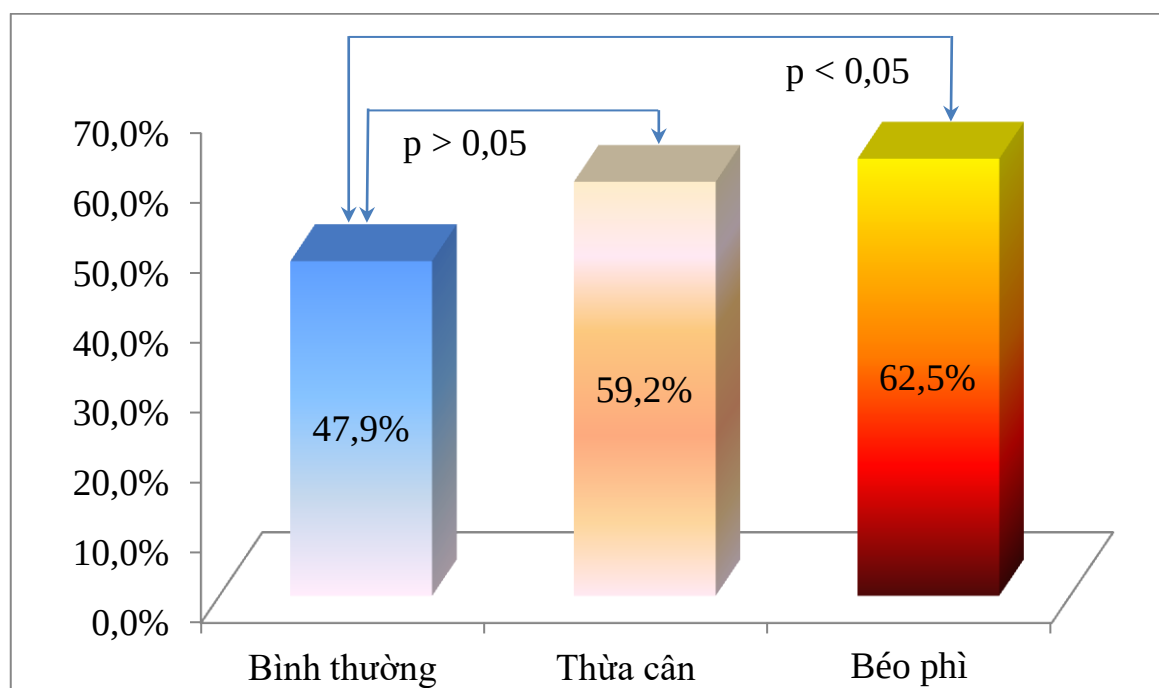
Nhận xét: Tỷ lệ thiếu vitamin D ở đối tượng nghiên cứu theo các nhóm tuổi không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.1.4. Nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương theo thể trọng ở đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.6. Nồng độ 25(OH)D huyết tương theo thể trọng ở đối tượng nghiên cứu

Thể trọng \ 25(OH)D (ng/mL)	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	p
Bình thường (a) (n = 144)	30,00 (25,00 – 34,58)	-
Thừa cân (b) (n = 98)	27,20 (22,80 – 34,18)	$p_{(a\&b)} > 0,05$
Béo phì (c) (n = 88)	27,05 (22,65 – 33,08)	$p_{(a\&c)} < 0,05$

Nhận xét: Trung vị (khoảng tứ phân vị) nồng độ 25(OH)D huyết tương ở nhóm thể trọng bình thường cao hơn nhóm béo phì có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ thiếu vitamin D theo thể trọng ở đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Tỷ lệ thiếu vitamin D ở nhóm thể trọng bình thường thấp hơn nhóm béo phì có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.2.2. Đặc điểm kháng insulin ở đối tượng nghiên cứu

3.2.2.1. Nồng độ insulin, chỉ số HOMA1-%B và HOMA-IR ở đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.7. Nồng độ insulin, chỉ số HOMA1-%B và HOMA-IR ở đối tượng nghiên cứu

Thông số	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	Kiểm định Kolmogorov- Smirnov
Insulin ($\mu\text{U/mL}$) (N = 330)	$9,74 \pm 7,02$	7,75 (5,00 – 11,33)	$p < 0,001$
HOMA1-%B (N = 330)	$93,14 \pm 51,35$	84,00 (57,41 – 115,46)	$p < 0,001$
HOMA-IR (N = 330)	$2,56 \pm 2,20$	1,93 (1,20 – 2,92)	$p < 0,001$

Nhận xét: Ở đối tượng nghiên cứu, trung vị (khoảng tứ phân vị) nồng độ insulin là 7,75 (5,00 – 11,33), chỉ số HOMA1-%B là 84,00 (57,41 – 115,46) và HOMA-IR là 1,93 (1,20 – 2,92).

3.2.2.2. Tỷ lệ tăng nồng độ insulin, giảm chức năng tế bào β và kháng insulin ở đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.8. Tỷ lệ tăng nồng độ insulin, giảm chức năng tế bào β và kháng insulin ở đối tượng nghiên cứu

Thông số		n	%
Insulin ($\mu\text{U/ml}$) (N = 330)	≥ 12	77	23,3
	< 12	253	76,7
HOMA1-%B (N = 330)	$\leq 116,65$	248	75,2
	$> 116,65$	82	24,8
HOMA-IR (N = 330)	$> 2,6$	105	31,8
	$\leq 2,6$	225	69,2

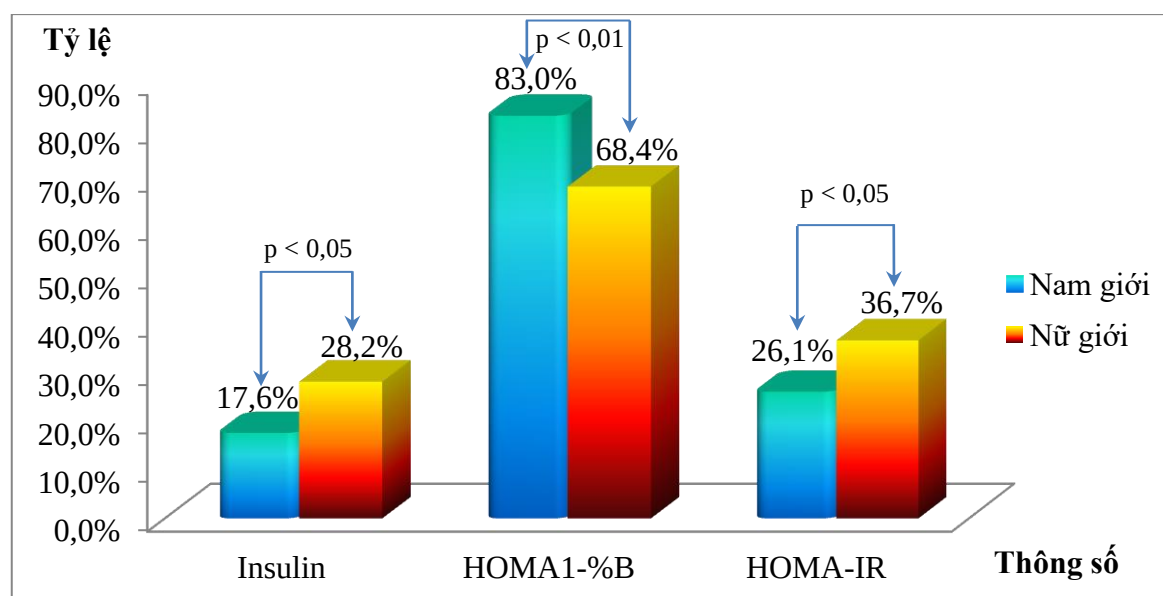
Nhận xét: Ở đối tượng nghiên cứu, tỷ lệ tăng nồng độ insulin là 23,3%, giảm chỉ số HOMA1-%B là 75,2% và tăng HOMA-IR là 31,8%.

3.2.2.3. Nồng độ insulin, giảm chức năng tế bào β và kháng insulin theo giới ở đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.9. Nồng độ insulin, chỉ số HOMA1-%B và HOMA-IR theo giới ở đối tượng nghiên cứu

Giới		Nam (n = 153)	Nữ (n = 177)	P
Thông số				
Insulin (μ U/mL)	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	6,80 (4,75 – 10,50)	8,50 (6,05 – 13,10)	< 0,01
HOMA1-%B	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	75,38 (48,46 – 101,08)	93,75 (65,50 – 124,38)	< 0,001
HOMA-IR	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	1,67 (1,09 – 2,64)	2,09 (1,41 – 3,16)	< 0,05

Nhận xét: Ở đối tượng nghiên cứu, nồng độ insulin, chỉ số HOMA1-%B và HOMA-IR ở nam giới thấp hơn nữ giới có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$ đến $p < 0,001$).



Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ tăng nồng độ insulin, giảm chức năng tế bào β và kháng insulin theo giới ở đối tượng nghiên cứu

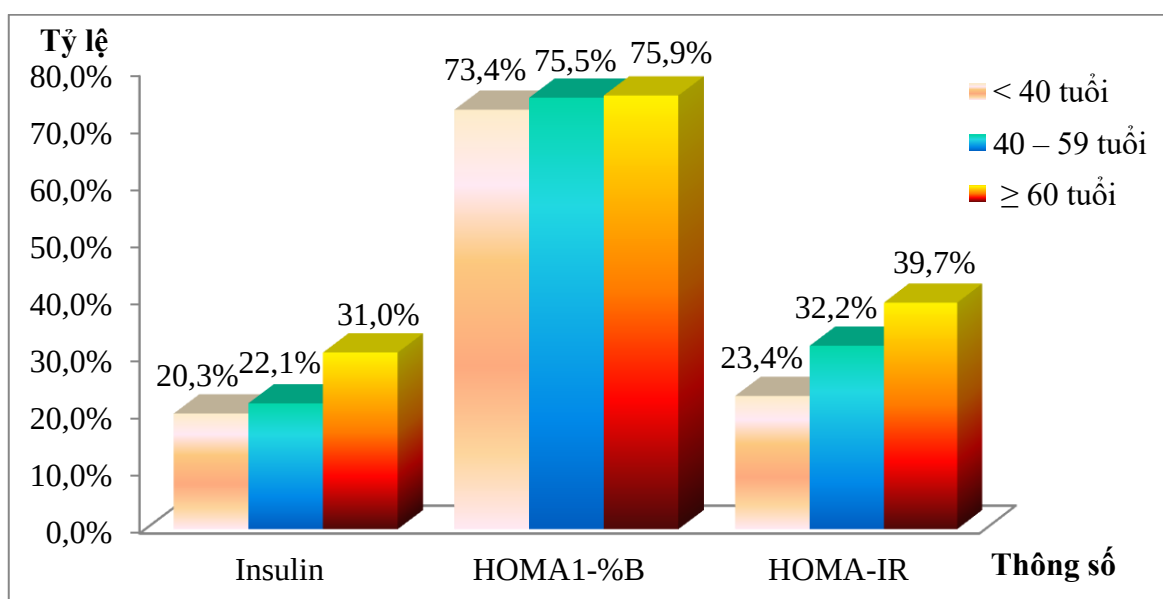
Nhận xét: Ở đối tượng nghiên cứu, tỷ lệ tăng nồng độ insulin, HOMA-IR ở nữ giới cao hơn nam giới có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), tỷ lệ giảm chỉ số HOMA1-%B ở nam giới cao hơn nữ giới có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

3.2.2.4. Nồng độ insulin, giảm chức năng tế bào β và kháng insulin theo nhóm tuổi ở đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.10. Nồng độ insulin, chỉ số HOMA1-%B và HOMA-IR theo nhóm tuổi ở đối tượng nghiên cứu

Nhóm tuổi	< 40 tuổi (n = 64) (a)	40 – 59 tuổi (n = 208) (b)	≥ 60 tuổi (n = 58) (c)	p	
	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	(a)&(b)	(a)&(c)
Insulin (μ U/mL)	7,70 (5,13 – 10,40)	7,85 (4,93 – 11,30)	7,70 (5,18 – 13,45)	> 0,05	> 0,05
HOMA1-%B	82,48 (60,00 – 121,33)	82,69 (56,36 – 114,05)	86,67 (52,72 – 117,08)	> 0,05	> 0,05
HOMA-IR	1,88 (1,29 – 2,54)	1,96 (1,18 – 2,91)	1,95 (1,24 – 3,43)	> 0,05	> 0,05

Nhận xét: Ở đối tượng nghiên cứu, nồng độ insulin, chỉ số HOMA1-%B và HOMA-IR không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê theo các nhóm tuổi ($p > 0,05$).

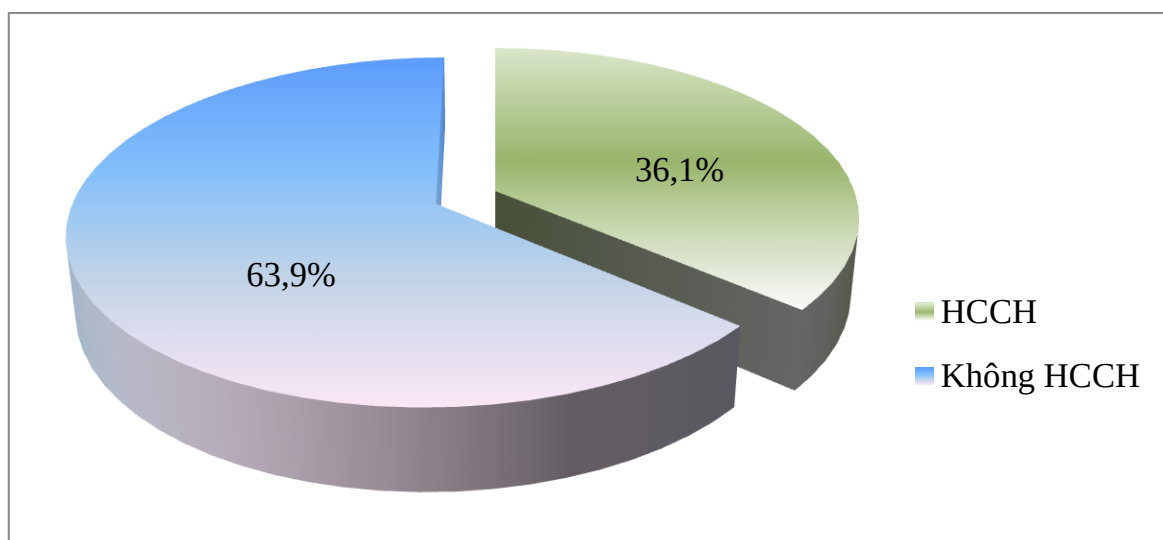


Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ tăng nồng độ insulin, giảm chức năng tế bào β và kháng insulin theo nhóm tuổi ở đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Ở đối tượng nghiên cứu, tỷ lệ tăng nồng độ insulin, HOMA-IR và giảm chỉ số HOMA1-%B tăng dần theo nhóm tuổi.

3.2.3. Đặc điểm hội chứng chuyển hóa ở đối tượng nghiên cứu

3.2.3.1. Tỷ lệ hội chứng chuyển hóa ở đối tượng nghiên cứu



Biểu đồ 3.8. Tỷ lệ HCCH ở đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Ở đối tượng nghiên cứu, có 119 đối tượng có HCCH chiếm tỷ lệ 36,1%, có 211 đối tượng không có HCCH chiếm tỷ lệ 63,9%.

3.2.3.2. Đặc điểm các thành tố của hội chứng chuyển hóa ở đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.11. Đặc điểm các thành tố của HCCH ở đối tượng nghiên cứu

Thành tố		n	%
Vòng bụng (cm)	Tăng	162	49,1
	Không tăng	168	50,1
Triglycerid (mmol/L)	Tăng	166	50,3
	Không tăng	164	49,7
HDL-C (mmol/L)	Giảm	160	48,5
	Không giảm	170	51,5
Huyết áp (mmHg)	Tăng	100	30,3
	Không tăng	230	69,7
Glucose (mmol/L)	Tăng	136	41,2
	Không tăng	194	58,8

Nhận xét: Ở đối tượng nghiên cứu, tỷ lệ tăng vòng bụng là 49,1%, tăng triglycerid là 50,3%, giảm HDL-C là 48,5%, huyết áp tăng là 30,3%, tăng glucose là 41,2%.

**Bảng 3.12. Trị trung bình các thành tố của HCCH
ở đối tượng nghiên cứu**

Thành tố		$\bar{X} \pm SD$	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	Kiểm định Kolmogorov- Smirnov
Vòng bụng (cm)	Nam (n = 153)	83,94 ± 9,99	85,00 (76,00 – 91,50)	< 0,01
	Nữ (n = 177)	79,73 ± 8,44	81,00 (74,00 – 85,00)	< 0,001
Triglycerid (mmol/L) (n = 330)		2,00 ± 1,17	1,71 (1,11 – 2,55)	< 0,001
HDL-C (mmol/L)	Nam (n = 153)	1,18 ± 0,32	1,14 (0,97 – 1,35)	< 0,001
	Nữ (n = 177)	1,27 ± 0,26	1,26 (1,10 – 1,42)	< 0,001
HATT (mmHg) (n = 330)		121,79 ± 21,73	120,00 (100,00 – 140,00)	< 0,001
HATTr (mmHg) (n = 330)		73,82 ± 10,58	80,00 (60,00 – 80,00)	< 0,001
Glucose (mmol/L) (n = 330)		5,61 ± 0,92	5,40 (5,10 – 5,90)	< 0,001

Nhận xét: Ở đối tượng nghiên cứu, trung vị (khoảng tứ phân vị) vòng bụng ở nam giới là 85,00 (76,00 – 91,50), nữ giới là 81,00 (74,00 – 85,00), nồng độ triglycerid là 1,71 (1,11 – 2,55), nồng độ HDL-C ở nam giới là 1,14 (0,97 – 1,35), ở nữ giới là 1,26 (1,10 – 1,42), HATT là 120,00 (100,00 – 140,00), HATTr là 80,00 (60,00 – 80,00) và nồng độ glucose là 5,40 (5,10 – 5,90).

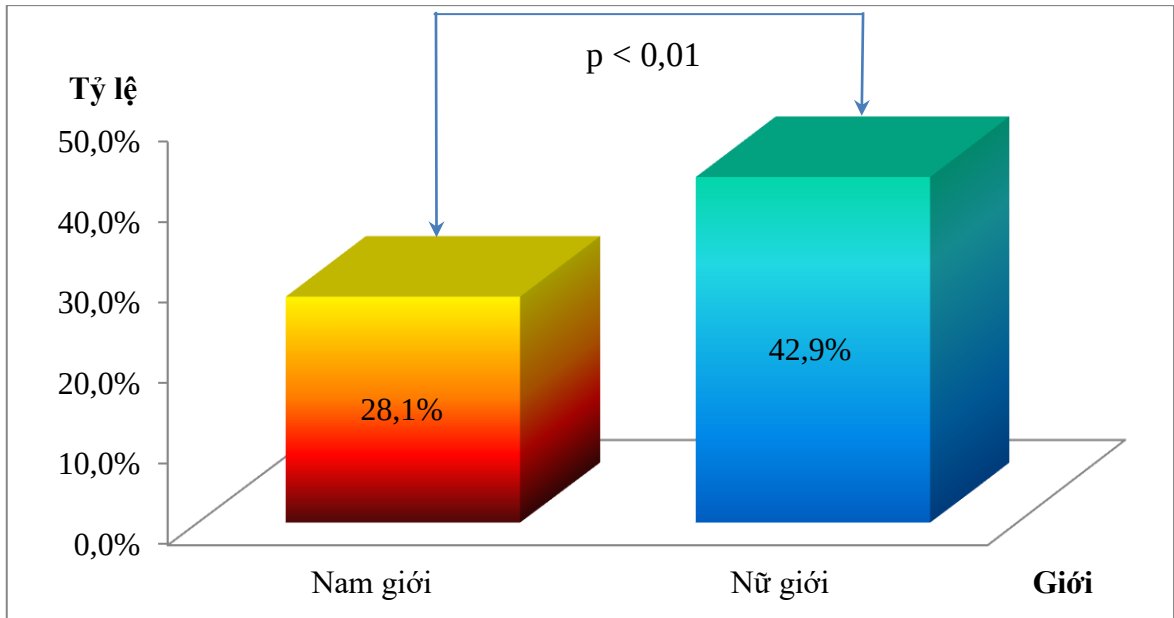
3.2.3.3. Tỷ lệ các thành tố của hội chứng chuyển hóa ở đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.13. Tỷ lệ các thành tố của HCCH ở đối tượng nghiên cứu

Số thành tố	n	%
0	42	12,7
1	75	22,7
2	84	25,5
3	57	17,3
4	50	15,2
5	22	6,7
Tổng	330	100,0

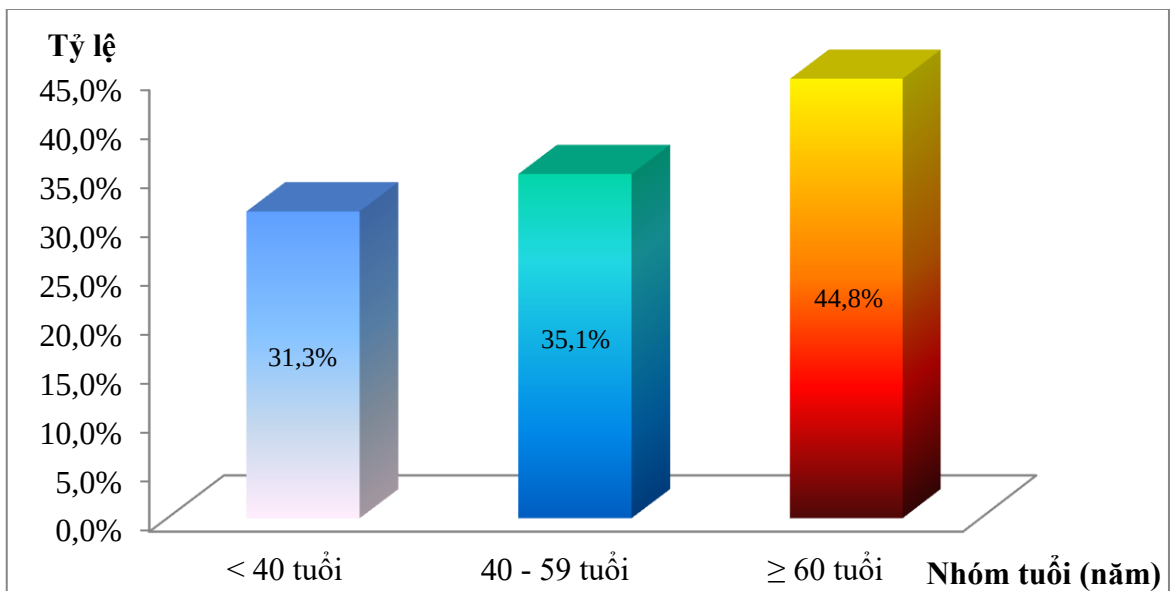
Nhận xét: Ở đối tượng nghiên cứu, đối tượng có đủ 5 thành tố của HCCH chiếm tỷ lệ 6,7%, có 4 thành tố chiếm tỷ lệ cao nhất 15,2%, có 3 thành tố là 17,3%, có 2 thành tố là 25,5%, có 1 thành tố là 22,7%, không có thành tố nào là 12,7%.

3.2.3.4. Phân bố hội chứng chuyển hóa theo giới và tuổi ở đối tượng nghiên cứu



Biểu đồ 3.9. Đặc điểm HCCH theo giới ở đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Ở đối tượng nghiên cứu, tỷ lệ HCCH ở nữ giới cao hơn nam giới có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).



Biểu đồ 3.10. Đặc điểm HCCH theo nhóm tuổi ở đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Tỷ lệ HCCH ở đối tượng nghiên cứu tăng dần theo nhóm tuổi.

3.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ 25-HYDROXYVITAMIN D HUYẾT TƯƠNG VỚI KHÁNG INSULIN VÀ HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA

3.3.1. Mối liên quan giữa nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương với kháng insulin

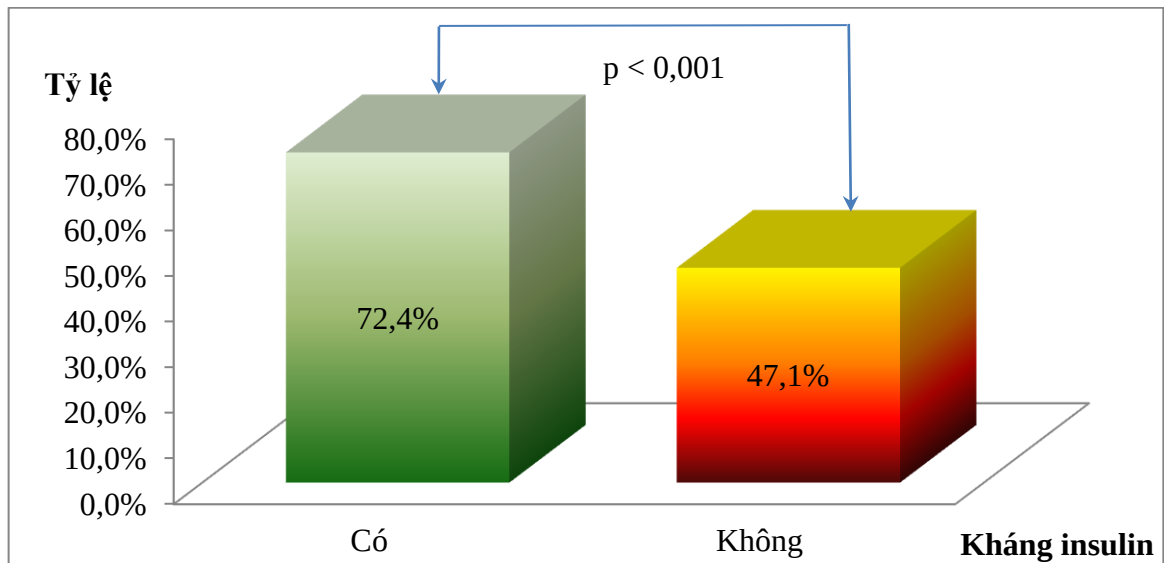
3.3.1.1. Nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương trên đối tượng kháng insulin

Bảng 3.14. Nồng độ 25(OH)D huyết tương trên đối tượng kháng insulin

Kháng insulin 25(OH)D (ng/mL)	Có (n = 105)	Không (n = 225)	P
$\bar{X} \pm SD$	26,59 $\pm$ 7,90	31,35 $\pm$ 8,43	< 0,001
Trung vị (khoảng tứ phân vị)	24,70 (21,25 – 30,50)	30,20 (25,50 – 35,25)	

(p từ test phi tham số)

Nhận xét: Trung vị (khoảng tứ phân vị) nồng độ 25(OH)D huyết tương trên đối tượng kháng insulin là 24,70 (21,25 – 30,50) ng/mL thấp hơn đối tượng không kháng insulin là 30,20 (25,50 – 35,25) ng/mL có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).



Biểu đồ 3.11. Tỷ lệ thiếu vitamin D trên đối tượng kháng insulin

Nhận xét: Tỷ lệ thiếu vitamin D trên đối tượng kháng insulin là 72,4% cao hơn đối tượng không kháng insulin là 47,1% có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

3.3.1.2. Liên quan giữa thiếu vitamin D với nồng độ insulin, giảm chức năng tế bào β và kháng insulin

Bảng 3.15. Liên quan giữa thiếu vitamin D với nồng độ insulin, chỉ số HOMA1-%B và HOMA-IR ở đối tượng nghiên cứu

Vitamin D		Thiếu (n = 182)	Đủ (n = 148)	P
Thông số	Insulin (μ U/mL)	Trung vị (khoảng tứ phân vị) 9,25 (6,30 – 14,53)	6,25 (4,40 – 9,60)	< 0,001
	HOMA1-%B	Trung vị (khoảng tứ phân vị) 97,13 (70,79 – 132,75)	65,09 (45,14 – 95,29)	
	HOMA-IR	Trung vị (khoảng tứ phân vị) 2,22 (1,43 – 3,86)	1,50 (1,04 – 2,40)	

Nhận xét: Trung vị (khoảng tứ phân vị) nồng độ insulin, chỉ số HOMA1-%B và HOMA-IR ở nhóm thiếu vitamin D cao hơn so với nhóm đủ có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bảng 3.16. Liên quan giữa tỷ lệ thiếu vitamin D với nồng độ insulin, chỉ số HOMA1-%B và HOMA-IR ở đối tượng nghiên cứu

Thông số		Vitamin D		Thiếu (n = 182)		Đủ (n = 148)		OR (95%CI OR)	p
				n	%	n	%		
Insulin (μ U/mL)	Không tăng (n = 253)			118	64,8	135	91,2	5,63 (2,95 – 10,74)	< 0,001
	Tăng (n = 77)			64	35,2	13	8,8		
HOMA1-%B	Không giảm (n = 82)			65	35,7	17	11,5	4,28 (2,38 – 7,72)	< 0,001
	Giảm (n = 248)			117	64,3	131	88,5		
HOMA-IR	Không tăng (n = 225)			106	58,2	119	80,4	2,94 (1,78 – 4,86)	< 0,001
	Tăng (n = 105)			76	41,8	29	19,6		

(OR lấy từ phân tích hồi quy đơn biến)

Nhận xét: Ở đối tượng nghiên cứu, trong nhóm thiếu vitamin D, tỷ lệ tăng nồng độ insulin, HOMA-IR, và giảm HOMA1-%B cao hơn so với nhóm đủ có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

3.3.1.3. Liên quan giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương theo kháng insulin và glucose máu đối ≥ 7 mmol/L ở đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.17. Liên quan giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương theo kháng insulin và $G_0 \geq 7$ mmol/L ở đối tượng nghiên cứu

25(OH)D (ng/mL) Đối tượng	n	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	p
Không kháng insulin và $G_0 < 7$ mmol/L (a)	222	$31,26 \pm 8,42$	30,20 (25,48 – 35,05)	-
Kháng insulin (b)	89	$26,66 \pm 8,19$	24,70 (21,35 – 30,25)	$p_{(a\&b)} < \mathbf{0,001}$
$G_0 \geq 7$ mmol/L (c)	3	$38,13 \pm 7,13$	37,40 (34,40 – 41,50)	$p_{(a\&c)} > 0,05$
Kháng insulin và $G_0 \geq 7$ mmol/L (d)	16	$26,23 \pm 6,28$	25,10 (20,90 – 31,15)	$p_{(a\&d)} < \mathbf{0,05}$
Tổng	330	$29,84 \pm 8,55$	28,65 (24,10 – 34,33)	

(p từ các test phi tham số)

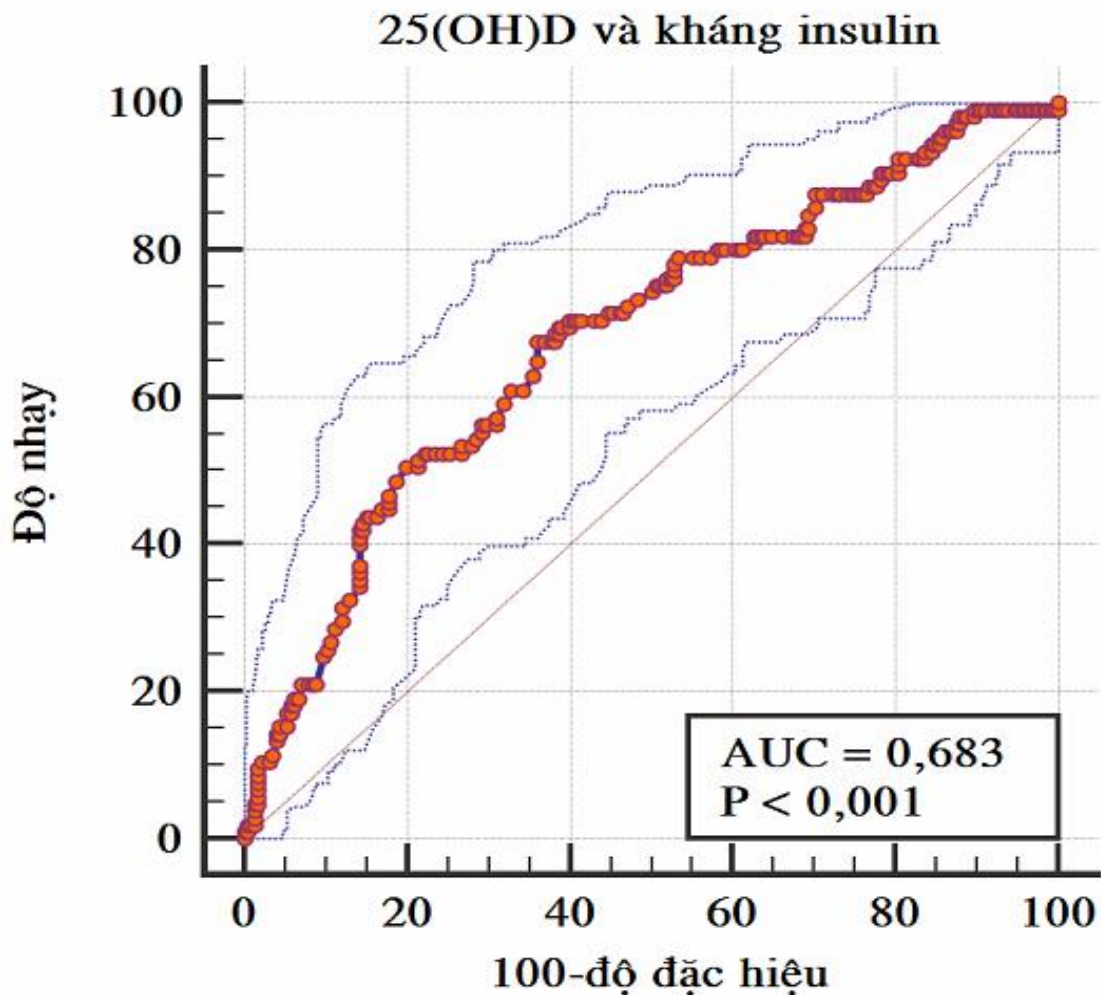
Nhận xét: So với nhóm không kháng insulin và $G_0 < 7$ mmol/L, trung vị (khoảng tứ phân vị) nồng độ 25(OH)D huyết tương trên đối tượng kháng insulin, và đối tượng kháng insulin và $G_0 \geq 7$ mmol/L thấp hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$ đến $p < 0,001$).

Bảng 3.18. Liên quan giữa tỷ lệ thiếu vitamin D theo kháng insulin và $G_0 \geq 7$ mmol/L ở đối tượng nghiên cứu

Vitamin D	Thiếu		Đủ		p
	n	%	n	%	
Đối tượng					
Không kháng insulin và $G_0 < 7$ mmol/L (n = 222) (a)	106	47,7	116	52,3	-
Kháng insulin (n = 89) (b)	65	73,0	24	27,0	$p_{(a\&b)} < \mathbf{0,001}$
$G_0 \geq 7$ mmol/L (n = 3) (c)	0	0,0	3	100,0	$p_{(a\&c)} -$
Kháng insulin và $G_0 \geq 7$ mmol/L (n = 16) (d)	11	68,8	5	31,3	$p_{(a\&d)} > 0,05$
Tổng (N = 330)	182	55,2	148	44,8	

Nhận xét: So với nhóm không kháng insulin và $G_0 < 7$ mmol/L, tỷ lệ thiếu vitamin D trên đối tượng kháng insulin cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

3.3.1.4. Giá trị dự báo của nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương đối với kháng insulin



Biểu đồ 3.12. Đường cong ROC của nồng độ 25(OH)D huyết tương trong dự báo kháng insulin ở đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Với điểm cắt $\leq 27,3$ ng/mL, nồng độ 25(OH)D huyết tương có giá trị dự báo kháng insulin ở đối tượng nghiên cứu, với độ nhạy: 67,6% (95%CI: 57,8 – 76,4%), độ đặc hiệu: 64,0% (95%CI: 57,4 – 70,3%), $p < 0,001$, AUC: 0,683 (95%CI: 0,63 – 0,73).

3.3.1.5. Các yếu tố nguy cơ trong dự báo kháng insulin ở đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.19. Điểm cắt các yếu tố nguy cơ trong dự báo kháng insulin ở đối tượng nghiên cứu

Thông số		Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	AUC	95%CI	p
25(OH)D (ng/mL)		$\leq 27,3$	67,6%	64,0%	0,683	0,63 – 0,73	< 0,001
Tuổi (năm)		> 46	68,6%	47,6%	0,574	0,52 – 0,63	< 0,05
BMI (kg/m ²)		> 22,3	83,8%	44,0%	0,665	0,61 – 0,72	< 0,001
Vòng bụng (cm)	Nam	> 89	72,5%	74,3%	0,751	0,67 – 0,82	< 0,001
	Nữ	> 79	93,9%	61,6%	0,809	0,74 – 0,86	< 0,001
Triglycerid (mmol/L)		> 2,1	58,1%	76,0%	0,697	0,65 – 0,75	< 0,001
HDL-C (mmol/L)	Nam	$\leq 1,01$	47,5%	68,1%	0,581	0,50 – 0,66	> 0,05
	Nữ	$\leq 1,32$	78,5%	43,8%	0,612	0,54 – 0,68	< 0,05
HATT (mmHg)		> 130	51,4%	83,1%	0,697	0,65 – 0,75	< 0,001
HATTr (mmHg)		> 75	70,5%	58,7%	0,698	0,65 – 0,75	< 0,001
Glucose (mmol/L)		> 5,6	73,3%	80,4%	0,832	0,79 – 0,88	< 0,001

Bảng 3.20. Hồi quy logistic nhị phân đơn biến giữa các yếu tố nguy cơ với kháng insulin ở đối tượng nghiên cứu

Kháng insulin Thông số	OR	95%CI OR	p
25(OH)D $\leq$ 27,3 ng/mL	3,71	2,27 – 6,07	< 0,001
Tuổi > 46	1,98	1,21 – 3,22	< 0,01
Giới nữ	1,64	1,02 – 2,63	< 0,05
BMI > 22,3	3,78	2,11 – 6,78	< 0,001
Tăng vòng bụng	12,75	6,90 – 23,56	< 0,001
Triglycerid > 2,1 mmol/L	3,99	2,45 – 6,51	< 0,001
Giảm HDL-C	2,55	1,57 – 4,13	< 0,001
HATT > 130 mmHg	5,21	3,11 – 8,75	< 0,001
HATTr > 75 mmHg	3,39	2,06 – 5,57	< 0,001
Glucose > 5,6 mmol/L	11,31	6,57 – 19,48	< 0,001

Nhận xét: Khi hồi quy logistic nhị phân đơn biến, các yếu tố nồng độ 25(OH)D huyết tương $\leq$ 27,3 ng/mL, tuổi > 46, giới nữ, BMI > 22,3, tăng vòng bụng, triglycerid > 2,1 mmol/L, giảm HDL-C, HATT > 130 mmHg, HATTr > 75 mmHg, glucose > 5,6 mmol/L có mối liên quan với kháng insulin ($p < 0,05$ đến $p < 0,001$). Chúng tôi đưa các yếu tố này phân tích hồi quy logistic nhị phân đa biến.

Bảng 3.21. Hồi quy logistic nhị phân đa biến giữa các yếu tố nguy cơ với kháng insulin ở đối tượng nghiên cứu

Kháng insulin Thông số	OR	95%CI OR	p
25(OH)D $\leq$ 27,3 ng/mL	1,38	0,61 – 3,10	$> 0,05$
Tuổi > 46	1,54	0,74 – 3,22	$> 0,05$
Giới nữ	1,51	0,69 – 3,33	$> 0,05$
BMI $> 22,3$	1,01	0,42 – 2,43	$> 0,05$
Tăng vòng bụng	8,85	3,49 – 22,45	$< \mathbf{0,001}$
Triglycerid $> 2,1$ mmol/L	3,74	1,82 – 7,71	$< \mathbf{0,001}$
Giảm HDL-C	1,74	0,82 – 3,66	$> 0,05$
HATT > 130 mmHg	2,08	0,87 – 4,97	$> 0,05$
HATTr > 75 mmHg	1,18	0,50 – 2,74	$> 0,05$
Glucose $> 5,6$ mmol/L	17,71	8,21 - 38,17	$< \mathbf{0,001}$

Nhận xét: Ở đối tượng nghiên cứu, các yếu tố tăng vòng bụng, tăng triglycerid và glucose $> 5,6$ mmol/L là các yếu tố nguy cơ độc lập đối với kháng insulin ($p < 0,05$ đến $p < 0,001$). Nồng độ 25(OH)D huyết tương không phải là yếu tố nguy cơ độc lập đối với kháng insulin ($p > 0,05$).

3.3.2. Mối liên quan giữa nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương với hội chứng chuyển hóa

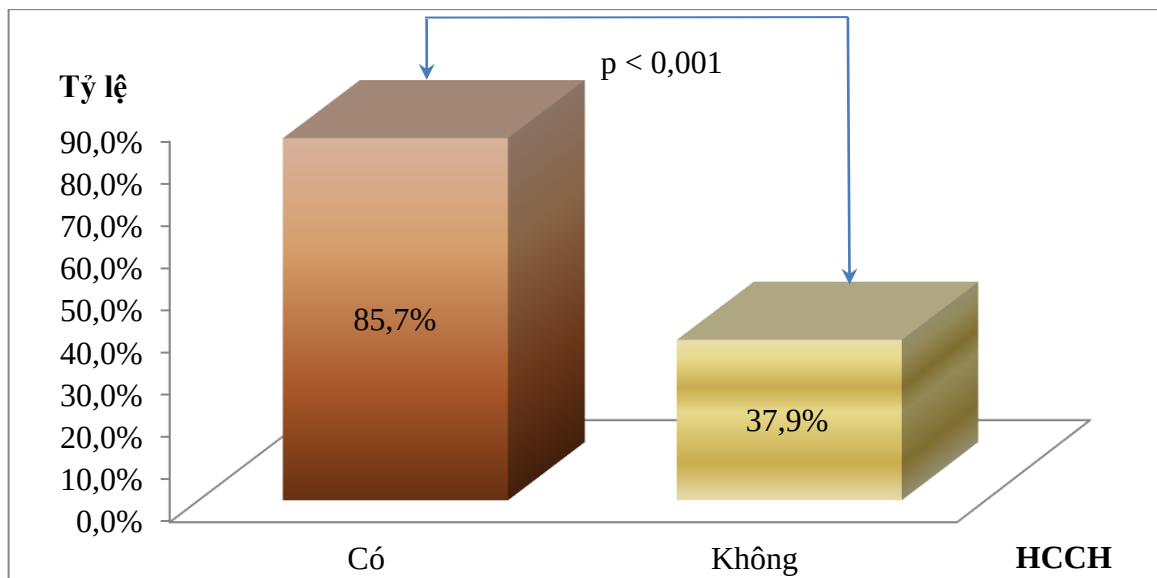
3.3.2.1. Nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương trên đối tượng hội chứng chuyển hóa

Bảng 3.22. Nồng độ 25(OH)D huyết tương trên đối tượng HCCH

HCCH 25(OH)D (ng/mL)	Có (n = 119)	Không (n = 211)	P
$\bar{X} \pm SD$	24,91 $\pm$ 7,01	32,62 $\pm$ 8,08	< 0,001
Trung vị	24,00	31,80	
(khoảng tứ phân vị)	(20,90 – 27,00)	(26,90 – 36,20)	

(p từ các test phi tham số)

Nhận xét: Trung vị (khoảng tứ phân vị) nồng độ 25(OH)D huyết tương trên đối tượng HCCH là 24,00 (20,90 – 27,00) ng/mL thấp hơn đối tượng không HCCH là 31,80 (26,90 – 36,20) ng/mL có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).



Biểu đồ 3.13. Tỷ lệ thiếu vitamin D trên đối tượng HCCH

Nhận xét: Tỷ lệ thiếu vitamin D trên đối tượng HCCH là 85,7% cao hơn đối tượng không HCCH là 37,9% có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

3.3.2.2. Liên quan thiếu vitamin D với các thành tố của hội chứng chuyển hóa

Bảng 3.23. Liên quan giữa thiếu vitamin D với các thành tố của HCCH ở đối tượng nghiên cứu

Vitamin D Thành tố		Thiếu (n = 182)	Đủ (n = 148)	P
Vòng bụng (cm)	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	83,00 (78,00 – 91,00)	80,00 (71,25 – 86,00)	< 0,001
Triglycerid (mmol/L)	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	1,90 (1,16 – 2,73)	1,47 (1,05 – 2,32)	> 0,05
HDL-C (mmol/L)	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	1,21 (1,01 – 1,35)	1,24 (1,03 – 1,42)	> 0,05
HATT (mmHg)	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	120 (100 – 150)	120 (100 – 130)	< 0,05
HATTr (mmHg)	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	80 (60 – 80)	70 (60 – 80)	> 0,05
Glucose (mmol/L)	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	5,45 (5,10 – 6,00)	5,35 (5,10 – 5,90)	> 0,05

Nhận xét: Ở đối tượng nghiên cứu, trung vị (khoảng tứ phân vị) vòng bụng và HATT ở nhóm thiếu vitamin D cao hơn so với nhóm đủ có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$ đến $p < 0,001$).

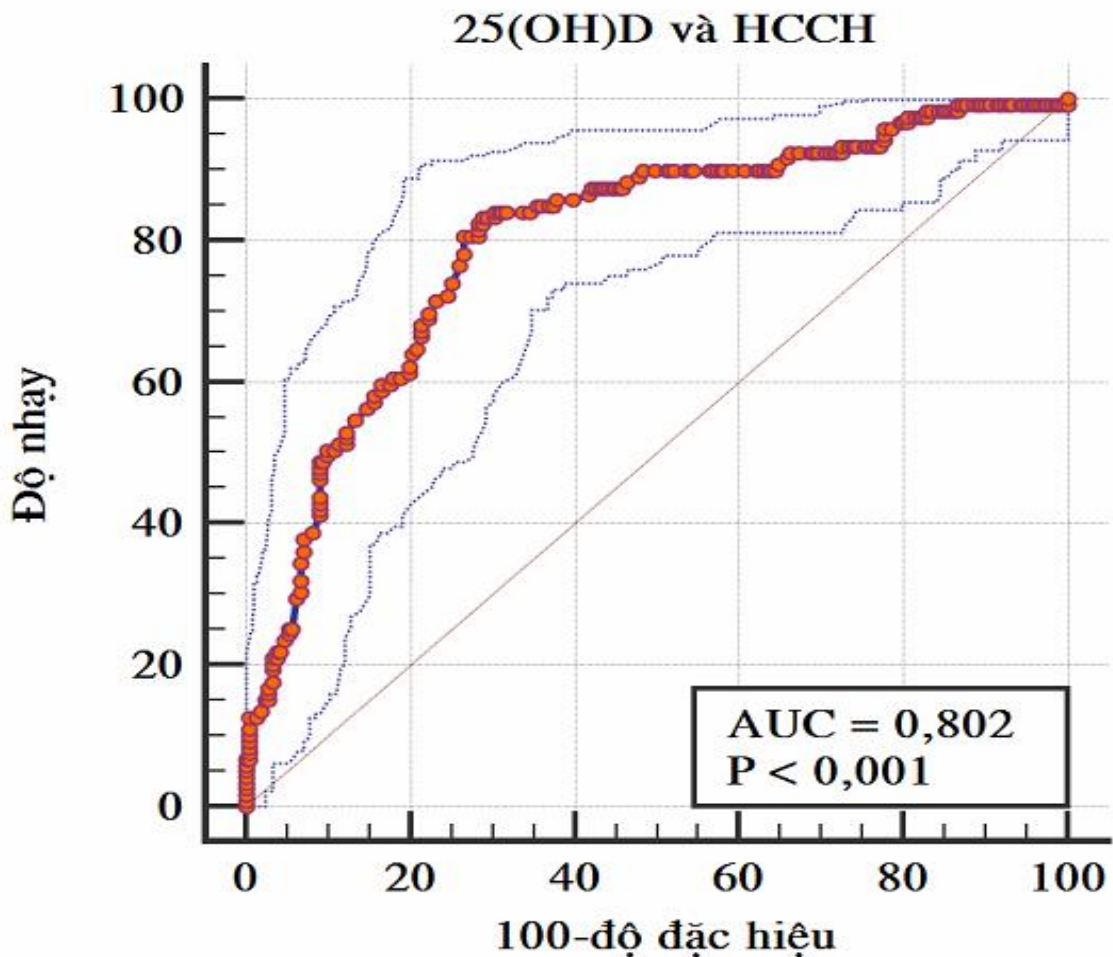
Bảng 3.24. Liên quan giữa tỷ lệ thiếu vitamin D với các thành tố của HCCH ở đối tượng nghiên cứu

Thành tố \ Vitamin D		Thiếu (n = 182)		Đủ (n = 148)		OR (95%CI OR)	p
		n	%	n	%		
Vòng bụng (cm)	Bình thường (n = 168)	60	33,0	108	73,0	5,49 (3,41 – 8,84)	< 0,001
	Tăng (n = 162)	122	67,0	40	27,0		
Triglycerid (mmol/L)	Bình thường (n = 164)	80	44,0	84	56,8	1,67 (1,08 – 2,59)	< 0,05
	Tăng (n = 166)	102	56,0	64	43,2		
HDL-C (mmol/L)	Bình thường (n = 170)	80	44,0	90	60,8	1,98 (1,27 – 3,08)	< 0,01
	Giảm (n = 160)	102	56,0	58	39,2		
Huyết áp (mmHg)	Bình thường (n = 230)	105	57,7	125	84,5	3,99 (2,34 – 6,79)	< 0,001
	Tăng (n = 100)	77	42,3	23	15,5		
Glucose (mmol/L)	Bình thường (n = 194)	105	57,7	89	60,1	1,11 (0,71 – 1,72)	> 0,05
	Tăng (n = 136)	77	42,3	59	39,9		

(OR lấy từ kết quả hồi quy đơn biến)

Nhận xét: Ở đối tượng nghiên cứu, trong nhóm thiếu vitamin D, tỷ lệ tăng vòng bụng, tăng triglycerid, giảm HDL-C, huyết áp tăng cao hơn với nhóm đủ có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$ đến $p < 0,001$).

3.3.2.4. Giá trị dự báo của nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương đối với hội chứng chuyển hóa



Biểu đồ 3.14. Đường cong ROC của nồng độ 25(OH)D huyết tương trong dự báo HCCH ở đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Với điểm cắt $\leq 28,2$ ng/mL, nồng độ 25(OH)D huyết tương có giá trị dự báo HCCH ở đối tượng nghiên cứu, với độ nhạy: 83,2% (95% CI: 75,2 – 89,4%), độ đặc hiệu: 71,1% (95%CI: 64,5 – 77,1%), $p < 0,001$, AUC: 0,802 (95%CI: 0,76 – 0,84).

Bảng 3.25. Điểm cắt nồng độ 25(OH)D huyết tương trong dự báo các thành tố của HCCH ở đối tượng nghiên cứu

Thông số	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	AUC	95%CI	p
Tăng vòng bụng	$\leq 28,5$	72,2%	72,0%	0,736	0,69 – 0,78	< 0,001
Tăng triglycerid	$\leq 26,6$	47,0%	68,3%	0,573	0,52 – 0,63	< 0,05
Giảm HDL-C	$\leq 27,9$	59,4%	62,9%	0,615	0,56 – 0,67	< 0,001
Huyết áp tăng	$\leq 26,6$	67,0%	72,6%	0,717	0,67 – 0,77	< 0,001
Tăng glucose máu	$\leq 23,1$	27,2%	80,9%	0,541	0,49 – 0,69	> 0,05

Nhận xét: Với $p < 0,05$ đến $p < 0,001$, nồng độ 25(OH)D huyết tương có giá trị trong dự báo tăng vòng bụng, tăng triglycerid, giảm HDL-C và huyết áp tăng ở đối tượng nghiên cứu.

3.3.2.5. Các yếu tố nguy cơ trong dự báo hội chứng chuyển hóa ở đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.26. Điểm cắt các yếu tố nguy cơ trong dự báo HCCH ở đối tượng nghiên cứu

Thông số	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	AUC	95%CI	p
25(OH)D (ng/mL)	$\leq 28,2$	83,2%	71,1%	0,802	0,76 – 0,84	< 0,001
Tuổi (năm)	> 58	26,1%	88,9%	0,550	0,49 – 0, 60	$> 0,05$
BMI (kg/m ²)	$> 24,5$	57,2%	78,2	0,738	0,69 – 0,78	< 0,001
HOMA-IR	$> 2,2$	85,7	80,1	0,876	0,84 – 0,91	< 0,001

Bảng 3.27. Hồi quy logistic nhị phân đơn biến giữa các yếu tố nguy cơ với HCCH ở đối tượng nghiên cứu

HCCH Thông số	OR	95%CI OR	p
25(OH)D $\leq$ 28,2 ng/mL	12,17	6,92 – 21,42	< 0,01
Tuổi > 58	1,83	1,06 – 3,18	< 0,05
Giới nữ	1,93	1,21 – 3,05	< 0,01
BMI > 24,5	4,78	2,93 – 7,80	< 0,001
HOMA-IR > 2,2	19,35	10,82 – 34,62	< 0,05

Nhận xét: Khi hồi quy logistic nhị phân đơn biến, các yếu tố nồng độ 25(OH)D huyết tương $\leq$ 28,2 ng/mL, tuổi > 58, giới nữ, BMI > 24,5 và HOMA-IR > 2,2 có mối liên quan với HCCH ($p < 0,05$ đến $p < 0,001$). Chúng tôi đưa các yếu tố này phân tích hồi quy logistic nhị phân đa biến.

Bảng 3.28. Hồi quy logistic nhị phân đa biến giữa các yếu tố nguy cơ với HCCH ở đối tượng nghiên cứu

HCCH Thông số	OR	95%CI OR	p
25(OH)D $\leq$ 28,2 ng/mL	34,99	13,26 – 92,29	< 0,001
Tuổi > 58	4,42	1,66 – 11,81	< 0,01
Giới nữ	0,98	0,44 – 2,21	> 0,05
BMI > 24,5	11,31	4,73 – 27,05	< 0,001
HOMA-IR > 2,2	38,33	15,56 – 94,39	< 0,001

Nhận xét: Ở đối tượng nghiên cứu, các yếu tố nồng độ 25(OH)D huyết tương $\leq$ 28,2 ng/mL, tuổi > 58, BMI > 24,5 và HOMA-IR > 2,2 là các yếu tố nguy cơ độc lập đối với HCCH ($p < 0,05$ đến $p < 0,001$).

3.3.3. Mối liên quan giữa nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương theo kháng insulin và hội chứng chuyển hóa

Bảng 3.29. Nồng độ 25(OH)D huyết tương theo kháng insulin và HCCH ở đối tượng nghiên cứu

25(OH)D (ng/mL) Đối tượng	n	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	p
Không kháng insulin và không HCCH (a)	190	$32,60 \pm 8,30$	31,70 (26,80 – 36,30)	-
Kháng insulin (b)	21	$32,77 \pm 5,83$	32,70 (30,35 – 36,35)	$p_{(a\&b)} > 0,05$
HCCH (c)	35	$24,59 \pm 5,38$	24,90 (20,90 – 26,90)	$p_{(a\&c)} < \mathbf{0,001}$
Kháng insulin và HCCH (d)	84	$25,05 \pm 7,62$	23,25 (20,75 – 27,10)	$p_{(a\&d)} < \mathbf{0,001}$
Tổng	330	$29,84 \pm 8,55$	28,65 (24,10 – 34,33)	

(p từ các test phi tham số)

Nhận xét: So với nhóm không kháng insulin và không HCCH, trung vị (khoảng tứ phân vị) nồng độ 25(OH)D huyết tương trên đối tượng HCCH, và trên đối tượng có kháng insulin và HCCH thấp hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bảng 3.30. Liên quan giữa tỷ lệ thiếu vitamin D theo kháng insulin và HCCH ở đối tượng nghiên cứu

Đối tượng Vitamin D	Thiếu		Đủ		p
	n	%	n	%	
Không kháng insulin và không HCCH (n = 190) (a)	76	40,0	114	60,0	-
Kháng insulin (n = 21) (b)	4	19,0	17	81,0	$p_{(a\&b)} > 0,05$
HCCH (n = 35) (c)	30	85,7	5	14,3	$p_{(a\&c)} < \mathbf{0,001}$
Kháng insulin và HCCH (n = 84) (d)	72	85,7	12	14,3	$p_{(a\&d)} < \mathbf{0,001}$
Tổng (N = 330)	182	55,2	148	44,8	

Nhận xét: So với nhóm không kháng insulin và không HCCH, tỷ lệ thiếu vitamin D trên đối tượng HCCH, và trên đối tượng có kháng insulin và HCCH cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

3.3.4. Các yếu tố nguy cơ trong dự báo thiếu vitamin D ở đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.31. Điểm cắt các yếu tố nguy cơ trong dự báo thiếu vitamin D ở đối tượng nghiên cứu

Thông số		Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	AUC	95%CI	p
Tuổi (năm)		≤ 50	58,8%	48,7%	0,520	0,465 – 0,575	$> 0,05$
BMI (kg/m^2)		$> 21,6$	81,9%	35,1%	0,587	0,532 – 0,641	$< 0,01$
Vòng bụng (cm)	Nam	> 89	62,3%	78,3%	0,717	0,638 – 0,787	$< 0,001$
	Nữ	> 80	65,3%	69,6%	0,658	0,583 – 0,728	$< 0,001$
Triglycerid (mmol/L)		$> 1,53$	60,4%	53,4%	0,557	0,501 – 0,611	$> 0,05$
HDL-C (mmol/L)	Nam	$\leq 1,14$	60,7%	56,5%	0,603	0,520 – 0,681	$< 0,01$
	Nữ	$\leq 1,36$	74,4%	42,9%	0,554	0,478 – 0,629	$> 0,05$
HATT (mmHg)		> 130	38,5%	85,1%	0,566	0,511 – 0,620	$< 0,05$
HATTr (mmHg)		> 80	20,3%	90,5%	0,542	0,487 – 0,597	$> 0,05$
Glucose (mmol/L)		$> 6,1$	22,0%	86,5%	0,522	0,466 – 0,577	$> 0,05$
HOMA-IR		$> 3,0$	36,3%	90,5%	0,667	0,613 – 0,718	$< 0,001$

Bảng 3.32. Hồi quy logistic nhị phân đơn biến giữa các yếu tố nguy cơ với thiếu vitamin D ở đối tượng nghiên cứu

Thiếu vitamin D Thông số	OR	95%CI OR	p
Tuổi ≤ 50	1,35	0,87 – 2,09	$> 0,05$
Giới nữ	3,26	2,07 – 5,13	$< 0,001$
BMI $> 21,6$	2,37	1,43 – 3,94	$< 0,01$
Tăng vòng bụng	5,40	3,34 – 8,73	$< 0,001$
Triglycerid $> 1,53$ mmol/L	1,75	1,13 – 2,71	$< 0,05$
Giảm HDL-C	2,44	1,55 – 3,83	$< 0,001$
HATT > 130 mmHg	3,58	2,08 – 6,16	$< 0,001$
HATTr > 80 mmHg	2,44	1,26 – 4,72	$< 0,01$
Glucose $> 6,1$ mmol/L	1,80	1,00 – 3,24	$< 0,05$
HOMA-IR $> 3,0$	4,95	2,63 – 9,29	$< 0,001$

Nhận xét: Khi hồi quy logistic nhị phân đơn biến, các yếu tố giới nữ, BMI $> 21,6$, tăng vòng bụng, triglycerid $> 1,53$, giảm HDL-C, HATT > 130 mmHg, HATTr > 80 mmHg, glucose $> 6,1$ mmol/L và HOMA-IR $> 3,0$ có mối liên quan với thiếu vitamin D ($p < 0,05$ đến $p < 0,001$). Chúng tôi đưa các yếu tố này phân tích hồi quy logistic nhị phân đa biến.

Bảng 3.33. Hồi quy logistic nhị phân đa biến giữa các yếu tố nguy cơ với thiếu vitamin D ở đối tượng nghiên cứu

Thiếu vitamin D Thông số	OR	95%CI OR	p
Giới nữ	2,88	1,71 – 4,85	< 0,001
BMI > 21,6	1,01	0,54 – 1,90	> 0,05
Tăng vòng bụng	2,91	1,56 – 5,42	< 0,01
Triglycerid > 1,53 mmol/L	1,19	0,68 – 2,08	> 0,05
Giảm HDL-C	1,55	0,91 – 2,62	> 0,05
HATT > 130 mmHg	2,76	1,13 – 6,73	< 0,05
HATTr > 80 mmHg	0,53	0,18 – 1,56	> 0,05
Glucose > 6,1 mmol/L	0,56	0,22 – 1,43	> 0,05
HOMA-IR > 3,0	3,19	1,23 – 8,26	< 0,05

Nhận xét: Ở đối tượng nghiên cứu, các yếu tố giới nữ, tăng vòng bụng, HATT > 130 mmHg và HOMA-IR > 3,0 là các yếu tố nguy cơ độc lập đối với thiếu vitamin D ($p < 0,05$ đến $p < 0,001$).

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG Ở ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận ở đối tượng nghiên cứu, có 153 đối tượng nam chiếm tỷ lệ 46,4%, có 177 đối tượng nữ chiếm tỷ lệ 53,6%. Tỷ lệ nhóm tuổi < 40 là 19,4%, nhóm tuổi 40 – 59 là 63,0% và ≥ 60 tuổi là 17,6%. Độ tuổi trung bình là $49,90 \pm 11,38$. Thể trọng ở nữ giới và nam giới không có sự khác biệt ($p > 0,05$).

4.2. ĐẶC ĐIỂM NỒNG ĐỘ 25-HYDROXYVITAMIN D HUYẾT TƯƠNG, KHÁNG INSULIN VÀ HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA

4.2.1. Đặc điểm nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương ở đối tượng nghiên cứu

+ Nồng độ 25(OH)D huyết tương ở đối tượng nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận ở đối tượng nghiên cứu, nồng độ 25(OH)D huyết tương là 28,65 (24,10 – 34,33) ng/mL. Trong đó, có 182 đối tượng thiếu vitamin D, chiếm tỷ lệ 55,2%.

Một số nghiên cứu trong nước cũng ghi nhận nồng độ 25(OH)D trong máu trên các đối tượng. Nghiên cứu của Nguyễn Thanh Phong, Nguyễn Hồng Sơn (2014) ghi nhận nồng độ 25(OH)D trong máu trên 110 người khỏe mạnh là $41,52 \pm 20,54$ ng/mL [15]. Kết quả nghiên cứu của Phan Quốc Hải, Đoàn Chí Thắng, Huỳnh Văn Minh (2019) ghi nhận nồng độ 25(OH)D trong máu trên 100 người khỏe mạnh là $36,31 \pm 5,35$ ng/mL [7]. Theo Lê Quang Toàn (2016) ghi nhận nồng độ 25(OH)D trong máu trên 55 thai phụ không mắc ĐTĐ thai kỳ là $28,26 \pm 5,27$ ng/mL [18].

Hilger và cộng sự (2014) đã nghiên cứu các giá trị liên tục của nồng độ 25(OH)D trong một đánh giá có hệ thống của 195 nghiên cứu dựa trên dân số toàn thế giới. Các nghiên cứu liên quan đến hơn 168000 người tham gia từ 44 quốc gia cho thấy có sự thay đổi đáng kể về nồng độ trung bình 25(OH)D lưu hành, khác nhau từ 2 đến 54 ng/mL với 88,1% của các nghiên cứu báo cáo nồng độ trung bình dưới 30 ng/mL, 37,3% dưới 20 ng/mL và 6,7% dưới 10 ng/mL [77].

Ở Việt Nam, tỷ lệ thiếu vitamin D ở phụ nữ sống tại Hà Nội và Hải Dương là 48% [75], của người dân sống tại thành phố Hồ Chí Minh ở nam giới có tỷ lệ là 20% và nữ giới là 46% [79]. Một nghiên cứu cắt ngang được thực hiện bởi Arnaud Laillou và cộng sự trên 595 phụ nữ trong độ tuổi sinh sản và 535 trẻ em dưới 5 tuổi đến từ 19 tỉnh của Việt Nam, với tỷ lệ thiếu vitamin D là 57% ở phụ nữ và 58% tương ứng ở trẻ em [90].

Trên thế giới, tỷ lệ thiếu vitamin D trong dân số nam giới Ả Rập Xê Út là 76,1% [56], trong nghiên cứu đa trung tâm ở Trung Quốc lên tới 94,6% [146], ở Mông Cổ là 80,1% có thiếu vitamin D nặng vào mùa đông và ở Ấn Độ từ 80 – 90% [35]. Tỷ lệ thiếu vitamin D lên đến 81,6% trong quần thể dân cư ở khu vực Nam Á [30]. Khảo sát kiểm tra sức khỏe và dinh dưỡng quốc gia Hàn Quốc công bố tỷ lệ thiếu vitamin D vào năm 2008 là 51,8% ở nam giới và 68,2% ở nữ giới nhưng đã tăng lên tương ứng 75,2% và 82,5% vào năm 2014 [108]. Kiểm tra quy mô lớn nhất về tình trạng vitamin D ở người Thái Lan đã báo cáo tỷ lệ thiếu vitamin D là 45,2% [51].

Như vậy, chúng tôi nhận định nồng độ 25(OH)D trong máu và tỷ lệ thiếu vitamin D có nhiều trị số kết quả khác nhau có thể phụ thuộc vào đối tượng nghiên cứu, chủng tộc, vĩ độ, mùa, labo xét nghiệm, phương pháp định lượng...

+ Nồng độ 25(OH)D huyết tương theo giới ở đối tượng nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ 25(OH)D huyết tương ở nam giới là 32,10 (26,10 – 37,50) ng/mL cao hơn nữ giới là 26,70 (22,50 – 31,30) ng/mL ($p < 0,01$), tỷ lệ thiếu vitamin D ở nữ giới (68,4%) cao hơn nam giới (39,9%) ($p < 0,001$).

Kết quả của các nghiên cứu đã cho thấy sự khác biệt về nồng độ 25(OH)D trong máu theo giới tính. Genzen JR và cộng sự (2013) nghiên cứu tình trạng vitamin D của 715769 mẫu trong cộng đồng ở Mỹ đã ghi nhận nồng độ 25(OH)D trong máu cao hơn ở nam giới so với nữ giới [63]. Yu H-J và cộng sự (2016) đã khảo sát trên 95137 đối tượng người Hàn Quốc để phân tích tình trạng vitamin D ghi nhận sự khác biệt về nồng độ 25(OH)D trong máu cao hơn ở những người tham gia là nam giới [145]. Tương tự, kết quả nghiên cứu của Yan X và cộng sự (2019) cũng ghi nhận nồng độ 25(OH)D trong máu ở nữ giới thấp hơn nam giới [142]. Nhưng theo kết quả nghiên cứu của Khazaei Z và cộng sự (2017) trên 102 đối tượng khỏe mạnh ghi nhận nồng độ 25(OH)D trong máu không có sự khác biệt về giới tính [89]. Trong khi đó, Hilger và cộng sự (2014) đã ghi nhận các giá trị nồng độ 25(OH)D cao nhất đã được quan sát thấy ở Bắc Mỹ và không có sự khác biệt liên quan đến giới tính ở bất kỳ khu vực nào [77].

Giovanna Muscogiuri và cộng sự (2019) đã ghi nhận nồng độ 25(OH)D ở nữ giới thấp hơn nam giới và tỷ lệ nữ giới thiếu vitamin D là 68,0% so với nam giới là 62,4%, nồng độ 25(OH)D ở nam giới cao hơn đáng kể so với nữ giới ở tất cả các nhóm BMI và giảm cùng với sự gia tăng của các giá trị BMI. Nữ giới bị thiếu vitamin D có phần trăm khối lượng mỡ cao hơn so với nam giới bị thiếu vitamin D. Nồng độ 25(OH)D trong máu có mối tương quan

ngược với phần trăm khối lượng mỡ ở cả hai giới [103]. Trong khi đó, nghiên cứu ở Ấn Độ của Dharambir K Sanghera và cộng sự (2017) về tình trạng vitamin D, sự khác biệt về giới và sức khỏe chuyển hóa tim đã nhận xét khi phân tích riêng mỗi giới theo thể trọng, nồng độ 25(OH)D trong máu giảm đáng kể ở nam giới khi so sánh với nữ giới, đáng chú ý, mức trung bình nồng độ 25(OH)D vẫn giảm liên tục ở những người tham gia là nam giới bất kể tình trạng béo phì và ĐTĐ típ 2 [121].

Như vậy, sự khác biệt về lượng mỡ dưới da giữa nam giới và nữ giới có thể là một trong những lý do chính cho sự khác biệt về nồng độ 25(OH)D trong máu theo giới tính. Nữ giới có nhiều mỡ dưới da hơn nam giới, trong khi đó, vitamin D là một hormon hòa tan trong chất béo và mô mỡ dưới da có thể lưu trữ một lượng lớn vitamin D. Do đó, lượng mỡ dưới da lớn hơn ở nữ giới chiếm nhiều phân tử vitamin D được sản xuất từ quá trình quang phân ở da, dẫn đến ít phân tử vitamin D đi vào lưu thông trong máu ở nữ giới hơn nam giới. Ngoài ra, lượng mỡ nội tạng ở nữ giới có liên quan chặt chẽ với nồng độ estrogen, từ đó ảnh hưởng đến nồng độ 25(OH)D trong máu.

+ *Nồng độ 25(OH)D huyết tương theo nhóm tuổi ở đối tượng nghiên cứu*

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận không có sự khác biệt về nồng độ 25(OH)D huyết tương theo các nhóm tuổi ($p > 0,05$). Tỷ lệ thiếu vitamin D theo các nhóm tuổi không có sự khác biệt ($p > 0,05$).

Trong nghiên cứu của Yu H-J và cộng sự (2016) ghi nhận trong cộng đồng, nồng độ 25(OH)D và tỷ lệ thiếu vitamin D có xu hướng cao hơn theo các nhóm tuổi trẻ hơn [145]. Khảo sát kiểm tra sức khỏe và dinh dưỡng quốc gia Hàn Quốc năm 2008 đã báo cáo tỷ lệ thiếu vitamin D phổ biến nhất được

ghi nhận ở nhóm tuổi từ 20 – 29, trong khi ở nhóm tuổi từ 60 – 69 cho thấy tỷ lệ thiếu vitamin D thấp hơn [53]. Theo Hilger và cộng sự (2014), tuổi không liên quan đáng kể với nồng độ 25(OH)D ở khu vực Châu Âu hay Bắc Mỹ, ngược lại với khu vực Châu Á/Thái Bình Dương và Trung Đông/Châu Phi. Báo cáo tổng hợp này đã tìm thấy giá trị nồng độ 25(OH)D trung bình đã chuẩn hóa thấp hơn so với người cao tuổi chưa chuẩn hóa, đặc biệt là ở Châu Âu và khu vực Châu Á/Thái Bình Dương [77].

Bảng 4.1. Nồng độ 25(OH)D (nmol/mL) trên thế giới theo tuổi và khu vực [77]

Khu vực	GTTB	95%CI	Số NC	NTGNC
Châu Âu				
Trẻ em/thanh thiếu niên	20,2	13,7 – 26,7	6	1816
Người trưởng thành	21,2	18,0 – 22,6	35	28844
Người cao tuổi	20,7	18,3 – 23,1	30	10894
Bắc Mỹ				
Trẻ em/thanh thiếu niên	31,3	23,8 – 38,9	3	993
Người trưởng thành	28,7	23,1 – 34,4	8	6201
Người cao tuổi	28,7	25,9 – 31,4	15	5307
Châu Á/Thái Bình Dương				
Trẻ em/thanh thiếu niên	12,8	0,0 – 15,5 ^a	3	899
Người trưởng thành	27,2	23,9 – 30,5	13	3709
Người cao tuổi	26,5	24,9 – 28,1	9	4965
Trung Đông/Châu Phi				
Trẻ em/thanh thiếu niên	30,2	22,6 – 37,8	6	1913
Người trưởng thành	13,9	11,7 – 16,0	6	2079
Người cao tuổi	15,3	11,7 – 18,9	4	874

Tuổi nhóm trẻ em/thanh thiếu niên: 1 – 17 tuổi; Người trưởng thành > 17 – 65 tuổi; Người cao tuổi > 65 tuổi; a: giá trị khác biệt đáng kể so với các nhóm tuổi khác; GTTB: giá trị trung bình; NC: nghiên cứu; NTGNC: người tham gia nghiên cứu.

+ *Nồng độ 25(OH)D huyết tương theo thể trọng ở đối tượng nghiên cứu*

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ 25(OH)D huyết tương ở nhóm thể trọng bình thường là 30,00 (25,00 – 34,58) ng/mL cao hơn nhóm béo phì là 27,05 (22,65 – 33,08) ng/mL ($p < 0,05$). Tỷ lệ thiếu vitamin D ở nhóm thể trọng bình thường (47,9%) thấp hơn nhóm béo phì (62,5%) ($p < 0,05$).

Các nghiên cứu trên thế giới cũng đã chứng minh mối liên quan giữa thiếu vitamin D và béo phì. Nghiên cứu của Vigna L và cộng sự (2017) về mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D trong máu với giới tính, thừa cân, kháng insulin và viêm trong một đoàn hệ cắt ngang ở Bắc Ý đã ghi nhận ở nhóm đối tượng thừa cân có tỷ lệ thiếu vitamin D là 27,38% và đã xác định mối tương quan nghịch giữa nồng độ 25(OH)D trong máu với BMI [136]. Robert Scragg và cộng sự (2004) đã tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D trong máu và nguy cơ mắc ĐTĐ và liệu nó có thay đổi theo sắc tộc hay không của một mẫu đại diện quốc gia cho dân số Mỹ ghi nhận BMI có mối tương quan nghịch với nồng độ 25(OH)D trong máu [123]. Tương tự, kết nghiên cứu của Barja-Fernández S và cộng sự (2018) đã ghi nhận có mối tương quan nghịch của BMI và tuổi với tình trạng vitamin D trên 471 trẻ em và thanh thiếu niên (2 – 18 tuổi), đáng chú ý, trong mô hình hồi quy tuyến tính cho thấy 39,6% của biến thiên nồng độ 25(OH)D trong máu được giải thích bằng BMI [42]. Một phân tích tổng hợp được công bố gần đây đã đề cập đến mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D trong máu và tỷ lệ phần trăm khối lượng chất béo, kết hợp với kết quả của các nghiên cứu quan sát và thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, ghi nhận nồng độ 25(OH)D trong máu có

mối tương quan nghịch với tỷ lệ phần trăm khối lượng chất béo nhưng bổ sung vitamin D không làm tăng mật lượng mỡ trong cơ thể [66]. Nồng độ 25(OH)D lưu hành trong máu được xác định một phần bởi các yếu tố di truyền. Các biến thể di truyền thụ thể vitamin D có liên quan đến béo phì trong một số nghiên cứu. Cơ chế phân tử của mối liên quan giữa thiếu vitamin D và béo phì là tác động của vitamin D trong điều hòa biểu hiện gen liên quan đến quá trình tạo mỡ, viêm, stress oxy hóa và chuyển hóa ở các tế bào mỡ trưởng thành [120].

Mô mỡ là kho lưu trữ và mô đích cho tác dụng sinh học của vitamin D. Thiếu vitamin D và sự gia tăng nhanh chóng tỷ lệ bệnh béo phì, làm gia tăng tử suất và bệnh suất tim mạch. Vai trò cổ điển của vitamin D là tham gia quá trình chuyển hóa xương, ngoài ra còn tham gia nhiều hoạt động sinh lý chuyển hóa khác, nên thiếu vitamin D sẽ góp phần gây bệnh bao gồm béo phì và HCCH. Do đó, hiểu được cơ chế hoạt động của vitamin D trong tế bào mỡ có thể có tác động đáng kể đến việc duy trì sức khỏe chuyển hóa.

4.2.2. Đặc điểm kháng insulin ở đối tượng nghiên cứu

+ Tỷ lệ kháng insulin ở đối tượng nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận ở đối tượng nghiên cứu, trung vị (khoảng tứ phân vị) nồng độ insulin là 7,75 (5,00 – 11,33), chỉ số HOMA1-%B là 84,00 (57,41 – 115,46) và HOMA-IR là 1,93 (1,20 – 2,92). Tỷ lệ tăng nồng độ insulin là 23,3%, giảm chỉ số HOMA1-%B là 75,2% và tăng HOMA-IR là 31,8%.

Mô hình xác định kháng insulin bằng hằng định nội môi là một mô hình thể hiện mối liên quan giữa insulin và glucose để dự báo nồng độ insulin và glucose lúc đói cho một loạt các kết hợp có thể có của kháng insulin và

chức năng tế bào β . Nồng độ insulin phụ thuộc vào đáp ứng tế bào β tuyến tụy với nồng độ glucose, trong khi nồng độ glucose được điều hòa bởi sản xuất glucose qua trung gian insulin ở gan. Do đó, chức năng tế bào β giảm sẽ lặp lại đáp ứng giảm dần của tế bào β đối với tiết insulin được kích thích bởi glucose. Tương tự, kháng insulin được phản ánh bởi hiệu ứng ức chế giảm dần của insulin đối với sản xuất glucose ở gan. Mô hình HOMA đã được chứng minh là một công cụ lâm sàng và dịch tễ học mạnh mẽ để đánh giá kháng insulin. Mô hình được xây dựng dựa trên các phương trình phi tuyến tính rút ra từ thực nghiệm. Đối với sử dụng lâm sàng, HOMA-IR, QUICKI và Matsuda là thích hợp. Trong khi đó, kỹ thuật kẹp đẳng glucose tăng insulin máu, chỉ số McAuley, Belfiore, Avignon, Gutt và Stumvoll phù hợp cho mục đích nghiên cứu dịch tễ học [72]. Chính vì vậy, chúng tôi chọn HOMA-IR làm đại diện để đánh giá kháng insulin cho nghiên cứu này.

Trong nước, kết quả nghiên cứu của Đào Thị Dừa, Nguyễn Hải Thủy (2006) đã ghi nhận HOMA-IR ở nhóm chứng là $1,79 \pm 0,64$ [6]. Kết quả nghiên cứu của Hồ Thị Kim Thanh (2013) ở người bình thường cao tuổi ghi nhận HOMA-IR là $1,42 \pm 0,82$ [17]. Theo Võ Minh Phương (2018) ghi nhận HOMA-IR ở nhóm chứng là $1,30 \pm 0,75$ [16]. Nghiên cứu của Trần Minh Triết (2019) ghi nhận HOMA-IR ở nhóm chứng là 1,3 (0,9 – 1,8) [19]. Nghiên cứu của Lê Văn Chi (2010) ghi nhận tỷ lệ tăng HOMA-IR ở nhóm chứng là 25% [4]. Nghiên cứu của Hồ Thị Kim Thanh (2013) ghi nhận tỷ lệ tăng HOMA-IR là 5,4% ở người bình thường [17].

Tỷ lệ kháng insulin rất khác nhau qua kết quả của các nghiên cứu nhân khẩu học. Trong khi dân số châu Âu có tỷ lệ kháng insulin thấp hơn, ước tính khoảng 17% trong một nghiên cứu của Đan Mạch [57], tỷ lệ

kháng insulin đã được báo cáo lên tới 51% ở miền Trung Iran [147]. Mặt khác, tỷ lệ kháng insulin được ước tính là 39,1% ở các đối tượng người Mỹ gốc Mexico [117].

Như vậy, các yếu tố di truyền, biến đổi về di truyền ngoài gen và yếu tố văn hóa xã hội khác nhau là những yếu tố quan trọng quyết định độ nhạy insulin. Ngoài ra, việc sử dụng các phương pháp đánh giá kháng insulin, sử dụng điểm cắt HOMA-IR khác nhau cũng có thể góp phần vào sự khác nhau về tỷ lệ kháng insulin.

+ *Kháng insulin theo giới và tuổi ở đối tượng nghiên cứu*

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận ở đối tượng nghiên cứu, nồng độ insulin, chỉ số HOMA1-%B và HOMA-IR ở nam giới thấp hơn nữ giới có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$ đến $p < 0,001$). Tỷ lệ tăng nồng độ insulin, HOMA-IR ở nữ giới cao hơn nam giới có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), tỷ lệ giảm chỉ số HOMA1-%B ở nam giới cao hơn nữ giới có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Nồng độ insulin, chỉ số HOMA1-%B và HOMA-IR không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê theo các nhóm tuổi ($p > 0,05$). Tỷ lệ tăng nồng độ insulin, HOMA-IR và giảm chỉ số HOMA1-%B tăng dần theo nhóm tuổi.

Nghiên cứu của Nguyễn Thùy Nhung, Trần Kim Trang (2019) ghi nhận không có sự khác biệt về tuổi cũng như giới giữa hai nhóm có và không có kháng insulin ($p = 0,407$, $p = 0,477$) [14]. Theo Hoàng Mạnh, Hồ Thượng Dũng, Nguyễn Đức Công (2012) ghi nhận không có sự khác biệt về tỷ lệ kháng insulin theo giới và ở nhóm ≥ 60 tuổi và nhóm < 60 tuổi cũng không có sự khác biệt ($p > 0,05$) [10]. Theo Ngô Đình Châu (2010) ghi nhận tỷ lệ kháng insulin giữa nam giới và nữ giới không khác biệt ($p > 0,05$) nhưng tuổi của các đối tượng có kháng insulin lớn hơn các đối tượng không có kháng insulin ($p < 0,01$) [3].

Nghiên cứu của Bermudez V và cộng sự (2016) ghi nhận tỷ lệ kháng insulin là 46,5% trong dân số nói chung, với 46,7% ở nữ giới không khác biệt so với 46,4% ở nam giới ($p = 0,895$) [43]. Tuy nhiên, một nghiên cứu trên 2246 người trưởng thành Tây Ban Nha không mắc ĐTĐ cho thấy HOMA-IR ở nam giới cao hơn nữ giới ($p = 0,047$) [62]. Nghiên cứu của Pang S-j và cộng sự (2018) ghi nhận ở nhóm có rối loạn glucose đói và nhóm glucose đói bình thường thì nồng độ insulin và HOMA-IR ở nữ giới cao hơn nam giới ($p < 0,001$), tuy nhiên ở nhóm ĐTĐ mới chẩn đoán không có sự khác biệt về nồng độ insulin theo giới tính ($p = 0,101$) [107].

Nhiều đa hình di truyền có liên quan với chức năng tế bào β tuyến tụy và kháng insulin ngoại vi. Một trong số những đa hình này phụ thuộc vào các chủng tộc khác nhau [46]. Vì vậy, những khác biệt có thể là do ảnh hưởng của chủng tộc và sắc tộc đối với cân bằng nội môi glucose và nồng độ insulin lưu hành.

Nghiên cứu của Bermudez V và cộng sự (2016) ghi nhận tỷ lệ kháng insulin cao hơn ở nhóm 30 – 59 tuổi (49,7%) và ≥ 60 tuổi (49,8%), khi so với nhóm < 30 tuổi (40,1%) ($p = 2,33 \times 10^{-4}$), trong phân tích đa biến cho thấy các đối tượng ở nhóm tuổi ≥ 60 có tỷ lệ kháng insulin thấp hơn [43]. Theo kết quả nghiên cứu của Pang S-J và cộng sự (2018) ghi nhận có xu hướng giảm nồng độ insulin và HOMA-IR theo tuổi ở cả hai giới trên nhóm có rối loạn glucose đói và nhóm glucose đói bình thường [107].

Như vậy, tuổi càng lớn thường đi kèm với những thay đổi trong thành phần cơ thể, thói quen ăn uống và hoạt động thể chất, tất cả đều có thể ảnh hưởng đến nhạy cảm insulin. Do đó, cần nhiều nghiên cứu hơn để đánh giá mối liên quan của hoạt động insulin với tuổi và giới ở các nhóm dân tộc khác nhau.

4.2.3. Đặc điểm hội chứng chuyển hóa ở đối tượng nghiên cứu

+ Tỷ lệ HCCH ở đối tượng nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tổng số đối tượng của nghiên cứu là 330 người, trong đó có 119 đối tượng có HCCH chiếm tỷ lệ 36,1%, có 211 đối tượng không có HCCH chiếm tỷ lệ 63,9%.

Trong nước, nghiên cứu của Trịnh Kiến Trung (2015) ghi nhận trên 1185 người trong cộng đồng có tỷ lệ HCCH là 16,5% [20]. Kết quả nghiên cứu của Hồ Thị Kim Thanh (2013) ghi nhận trên 740 người cao tuổi trong cộng đồng có tỷ lệ HCCH là 38,1% [17]. Trong khi đó, nghiên cứu của Nguyễn Liên Hạnh, Hồ Thị Kim Thanh, Nguyễn Phúc Nguyệt và Nghiêm Nguyệt Thu (2019) trên 474 đối tượng 30 – 60 tuổi đi khám sức khỏe ghi nhận tỷ lệ HCCH là 20,4% [8]. Theo Trần Thừa Nguyên, Phạm Ngọc Thông (2018), tỷ lệ mắc HCCH ở 207 bệnh nhân đến khám và điều trị ở khoa Nội Tổng hợp – Lão khoa là 50,2% [12].

Ở nước ngoài, Maria Aguilar và cộng sự (2015) đã nghiên cứu tỷ lệ mắc HCCH trong dân số Mỹ từ 2003 – 2012 ghi nhận tỷ lệ HCCH là 33% [25]. Một cuộc khảo sát cắt ngang trên 10441 người Trung Quốc độ tuổi ≥ 18 của Boren Jiang và cộng sự (2018) ghi nhận tỷ lệ mắc HCCH là 22% [83]. Nghiên cứu của Herningtyas và cộng sự (2019) ghi nhận trên 8573 người trong dân số Indonesia có tỷ lệ mắc HCCH là 21,66% [73].

Như vậy, tỷ lệ mắc HCCH khác nhau có thể tùy thuộc vào đối tượng nghiên cứu, cách chọn mẫu, cỡ mẫu, khu vực địa lý và dân tộc. Điều này có thể cho chúng ta gợi ý về tác động của ánh nắng mặt trời, cũng như chế độ dinh dưỡng và tập quán của các dân tộc đối với nguy cơ mắc HCCH.

+ Đặc điểm các thành tố của HCCH ở đối tượng nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận ở đối tượng nghiên cứu, đối tượng có đủ 5 thành tố của HCCH chiếm tỷ lệ 6,7%, có 4 thành tố chiếm tỷ lệ cao nhất 15,2%, có 3 thành tố là 17,3%, có 2 thành tố là 25,5%, có 1 thành tố là 22,7%, không có thành tố nào là 12,7%. Trong đó, tỷ lệ tăng vòng bụng là 49,1%, tăng triglycerid là 50,3%, giảm HDL-C là 48,5%, huyết áp tăng là 30,3%, tăng glucose là 41,2%.

Trong nước, nghiên cứu của Trịnh Kiến Trung (2015) ghi nhận đối tượng có đủ 5 thành tố của HCCH chiếm tỷ lệ 1,0%, có 4 thành tố chiếm tỷ lệ 5,7%, có 3 thành tố là 9,8%, có 2 thành tố là 38,2%, có 1 thành tố là 28,8%, không có thành tố nào là 16,8%, trong đó tỷ lệ tăng triglycerid là cao nhất (55,0%), giảm HDL-C (31,7%), huyết áp tăng (43,0%), tăng vòng bụng (21,8%), và tăng glucose máu (11,1%) [20]. Nghiên cứu của Hồ Thị Kim Thanh (2013) ghi nhận đối tượng có đủ 5 thành tố của HCCH chiếm tỷ lệ 2,1%, có 4 thành tố chiếm tỷ lệ 13,0%, có 3 thành tố là 23,0%, có 2 thành tố là 24,5%, có 1 thành tố là 30,5%, trong đó tỷ lệ huyết áp tăng là cao nhất (49,1%), tăng triglycerid (48,8%), giảm HDL-C (32,7%), béo bụng (18,1%) và tăng glucose máu (28,2%) [17]. Theo Trần Kim Cúc, Nguyễn Trung Kiên, Phạm Văn Linh (2013) ghi nhận ở đối tượng có đủ 5 thành tố của HCCH chiếm tỷ lệ 0,4%, có 4 thành tố chiếm tỷ lệ 3,1%, có 3 thành tố là 15,0%, có 2 thành tố là 30,4%, có 1 thành tố là 34,8%, không có thành tố nào là 16,3%, còn có tỷ lệ tăng huyết áp là 57,8%; tăng triglycerid máu là 32,7%; tăng glucose máu là 13,0%, tăng vòng bụng là 29,9%; giảm HDL-C máu là 21,5% [5].

Ở nước ngoài, nghiên cứu của Herningtyas và cộng sự (2019) ghi nhận thành tố của HCCH ở người Indonesia chiếm tỷ lệ cao nhất là giảm HDL-C

(66,41%), sau đó là tăng huyết áp (64,45%) và béo bụng (43,21%) [73]. Nghiên cứu ở Lebanon của Rachelle Ghadieh và cộng sự (2018) ghi nhận tỷ lệ lưu hành của các thành tố của HCCH như béo bụng là tình trạng phổ biến nhất (50,6%), trong khi rối loạn glucose máu đói (20,3%), huyết áp tăng (21,2%), giảm HDL-C (23,8%) và tăng triglycerid (32,6%) [64]. Ở Trung Quốc, Yu Lan và cộng sự (2018) ghi nhận thành tố phổ biến nhất là tăng huyết áp (24,52%), tiếp theo là rối loạn lipid máu (24%), BMI $\geq 25,0$ (22,07%) và tăng glucose máu (19,25%) [91].

Như vậy, mỗi quốc gia có một mô hình khác nhau về mức độ phổ biến của từng thành tố của HCCH và do đó khó có thể có một mô hình chuẩn được đóng khung trên mỗi dân số do sự khác biệt lớn về nền văn hóa, yếu tố nhân khẩu học và kinh tế xã hội.

+ Phân bố HCCH theo giới và tuổi ở đối tượng nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận ở đối tượng nghiên cứu, tỷ lệ HCCH ở nữ giới là 42,9% cao hơn nam giới là 28,1% ($p < 0,01$). Tỷ lệ HCCH tăng dần theo nhóm tuổi (< 40 tuổi: 31,3%, 40 – 59 tuổi: 35,1% và ≥ 60 tuổi: 44,8%).

Trong nước, nghiên cứu của Hoàng Đăng Mịch (2012) về tỷ lệ mắc HCCH ghi nhận ở nữ giới là 61%, nam giới là 39% và ở nhóm tuổi ≥ 70 có tỷ lệ mắc HCCH cao nhất 38,5% [11]. Theo Bùi Phương Anh, Nguyễn Minh Đăng (2012) ghi nhận tỷ lệ mắc HCCH cao hơn đáng kể ở nam giới so với nữ giới (72,5% so với 27,5%,) và ở nhóm tuổi 40 – 59 chiếm tỷ lệ cao nhất là 81,9% [1]. Nghiên cứu của Bùi Quang Vinh, Hoàng Nghĩa Nam, Nguyễn Trung Kiên (2012) ghi nhận tỷ lệ HCCH ở nam là 24,49%, ở nữ là 43,13% và HCCH gặp chủ yếu ở các đối tượng trên 60 tuổi (78,8%) [21]. Theo Trần Thừa Nguyên,

Phạm Ngọc Thông (2018) có tỷ lệ mắc HCCH ở nữ giới và nam giới đều là 50%, nhóm tuổi trên 60 là 68,3% [12]. Nghiên cứu của Đào Thị Thanh Loan, Phạm Thanh Phong, Nguyễn Minh Vũ và Đặng Quang Tâm (2018) ghi nhận tỷ lệ mắc HCCH ở nữ giới là 64,58%, ở nam giới là 35,72% và HCCH có nhóm tuổi ≥ 60 là 66,67% [9].

Ở nước ngoài, Maria Aguilar và cộng sự (2015) ghi nhận tỷ lệ mắc cao hơn ở nữ giới so với nam giới (35,6% so với 30,3%), tỷ lệ mắc HCCH ghi nhận với tuổi ngày càng tăng ở tất cả các nhóm tuổi, tỷ lệ mắc HCCH là 18,3% ở nhóm tuổi 20 – 39 tuổi và tăng lên 46,7% ở những người trên 60 tuổi. Trong số những người trên 60 tuổi, hơn 50% nữ giới và người gốc Tây Ban Nha mắc HCCH [25]. Tương tự, nghiên cứu của Herningtyas và cộng sự (2019) ghi nhận trong dân số Indonesia mắc HCCH ở nữ giới (75,28%) và nam giới (24,72%) [73]. Nghiên cứu của Boren Jiang và cộng sự (2018) ghi nhận tỷ lệ mắc HCCH ở nữ giới cao so với nam giới (32,3% so với 28,5%), tỷ lệ mắc HCCH chuẩn hóa theo tuổi ghi nhận không có sự khác biệt giữa giới tính (21,9% so với 22,0%, $p > 0,05$), ở nữ giới, tỷ lệ mắc HCCH tăng nhanh cùng với tuổi (10,4%, 29,9%, 44,9%, 54,9%, tương ứng với các nhóm tuổi 18 – 45, 46 – 55, 56 – 65, > 65 , $p < 0,001$), ở nam giới, tỷ lệ mắc HCCH cao hơn đáng kể ở các đối tượng trên 45 tuổi so với nhóm 18 – 45 tuổi, nhưng không có sự khác biệt ở các nhóm tuổi 46 – 55, 56 – 65, > 65 , có nghĩa là tỷ lệ mắc HCCH không tăng theo tuổi ở nam giới [83]. Kết quả nghiên cứu ở Ả Rập Xê Út của Al-Daghri NM và cộng sự (2014) cho thấy tỷ lệ lưu hành chung của HCCH tăng đồng đều với sự gia tăng theo tuổi ở cả nam giới và nữ giới. Ở nam giới, mối liên quan giữa tuổi và HCCH đã được tìm thấy trong nhóm 20 – 40 tuổi, bị mất ở các nhóm tuổi sau này.

Tuy nhiên, ở nữ giới, có sự gia tăng tỷ lệ mắc HCCH từ 41 – 70 tuổi. Giảm tỷ lệ mắc HCCH đã được ghi nhận ở nhóm tuổi > 65 tuổi [29]. Theo Aquino và cộng sự (2018) ghi nhận tỷ lệ mắc HCCH ở nữ giới (78%) và nam giới (22%) [36]. Nhưng kết quả nghiên cứu của Park S.-Y và cộng sự (2015) ở người trưởng thành Hàn Quốc ghi nhận tỷ lệ mắc HCCH ở nữ giới (49,2%) và tỷ lệ nam giới (50,8%) [109].

Theo tác giả Borch-Johnsen K (2013), dữ liệu liên quan giữa giới tính và HCCH đang mâu thuẫn với phần lớn các nghiên cứu với tỷ lệ cao hơn ở nữ giới so với nam giới. Trong khi đó, kết quả các nghiên cứu từ châu Âu cho thấy không có sự khác biệt về giới tính. Kết quả các nghiên cứu về giới tính mắc HCCH mâu thuẫn có thể được giải thích một phần do sử dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán HCCH khác nhau. Tỷ lệ mắc béo phì, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu và tăng glucose máu, tất cả tăng theo độ tuổi và do đó không có gì ngạc nhiên khi tỷ lệ mắc HCCH cũng tăng theo độ tuổi. Tỷ lệ mắc HCCH cao nhất vào độ tuổi 60 – 75 tuổi, sau đó lại giảm đi. Điều này có thể được giải thích bởi sự khác biệt về tỷ lệ còn sống của những người có và không có HCCH [48].

4.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ 25-HYDROXYVITAMIN D HUYẾT TƯƠNG VỚI KHÁNG INSULIN VÀ HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA

4.3.1. Mối liên quan giữa nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương với kháng insulin

+ Nồng độ 25(OH)D huyết tương và kháng insulin

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ 25(OH)D huyết tương trên đối tượng kháng insulin là 24,70 (21,25 – 30,50) ng/mL thấp hơn đối tượng không kháng insulin là 30,20 (25,50 – 35,25) ng/mL ($p < 0,001$). Trong đó, tỷ lệ thiếu vitamin D trên đối tượng kháng insulin là

72,4% cao hơn đối tượng không kháng insulin là 47,1% ($p < 0,001$). So với nhóm không kháng insulin và $G_0 < 7$ mmol/L, trung vị (khoảng tứ phân vị) nồng độ 25(OH)D huyết tương trên đối tượng kháng insulin, và trên đối tượng kháng insulin và $G_0 \geq 7$ mmol/L thấp hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$ đến $p < 0,001$).

Thiếu vitamin D góp phần vào cơ chế bệnh sinh của kháng insulin ban đầu và kết cục gây ĐTĐ do chết tế bào β tuyến tụy. Vitamin D có tác dụng duy trì các quá trình tế bào và điều này có tác dụng làm giảm sự khởi phát của ĐTĐ như: Duy trì con đường tín hiệu Wnt/-catenin có tác dụng ức chế biệt hóa tế bào mỡ trong quá trình tạo mỡ. Ngăn ngừa chết tế bào theo chương trình bằng cách ức chế protein không kết cặp 2. Hoạt động để duy trì con đường truyền tín hiệu insulin bằng cách tăng biểu hiện của thụ thể insulin. Vitamin D giúp điều hòa tiết các adipokin, chất có vai trò quan trọng trong việc duy trì cân bằng nội môi glucose và lipid. Bằng cách điều hòa sự hình thành của leptin, làm giảm thèm ăn và làm giảm hấp thu các chất chuyển hóa quá mức [44].

Hiện tại, dữ liệu của các nghiên cứu về nồng độ 25(OH)D và tỷ lệ thiếu vitamin D trên đối tượng kháng insulin, chúng tôi vẫn chưa tìm thấy.

+ *Mối liên quan giữa thiếu vitamin D với kháng insulin*

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận ở đối tượng nghiên cứu, trung vị (khoảng tứ phân vị) nồng độ insulin, chỉ số HOMA1-%B và HOMA-IR ở nhóm thiếu vitamin D cao hơn so với nhóm đủ có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Trong nhóm thiếu vitamin D, tỷ lệ tăng nồng độ insulin, HOMA-IR, và giảm HOMA1-%B cao hơn so với nhóm đủ có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu trước đây về mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D trong máu với kháng insulin.

Sheena Kayaniyil và cộng sự (2010) đã nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D trong máu với kháng insulin và rối loạn chức năng tế bào β tuyến tụy trên các đối tượng sống ở Toronto và London có nguy cơ mắc bệnh ĐTĐ típ 2, ghi nhận có mối tương quan nghịch giữa nồng độ 25(OH)D trong máu và HOMA-IR ($r = -0,29$, $p < 0,0001$) [86]. Bing Han và cộng sự (2017) khảo sát mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D trong máu với kháng insulin ở người Trung Quốc đã ghi nhận mối tương quan nghịch của nồng độ 25(OH)D với kháng insulin trong dân số nói chung, nồng độ 25(OH)D có liên quan đáng kể với HOMA-IR trong dân số thừa cân hoặc tiền ĐTĐ. Kết quả của nghiên cứu này khẳng định thể trọng và nồng độ glucose máu là các yếu tố quan trọng trong việc đánh giá mối liên quan giữa kháng insulin và nồng độ 25(OH)D trong máu [71]. Nghiên cứu ở Brasil của Schmitt EB và cộng sự (2018) trên phụ nữ mãn kinh ghi nhận ở nhóm nồng độ 25(OH)D thấp có mối liên quan với nồng độ insulin và HOMA-IR cao hơn ($p < 0,05$) [124]. Trong nghiên cứu cắt ngang của Vigna L và cộng sự (2017) trên 385 người Ý trưởng thành ghi nhận nồng độ 25(OH)D trong máu có tương quan nghịch với BMI và HOMA-IR [136]. Nghiên cứu ở Úc của Gagnon C và cộng sự (2012) ghi nhận nồng độ 25(OH)D trong máu có mối tương quan nghịch với HOMA-IR ($p < 0,001$), thiếu vitamin D có liên quan đến gia tăng nguy cơ kháng insulin cao hơn sau 5 năm [60]. Bing Han và cộng sự đã khảo sát cắt ngang dựa trên dân số về tỷ lệ mắc các bệnh chuyển hóa và các yếu tố nguy cơ ở miền Đông Trung Quốc (2018) ghi nhận

tăng nồng độ 25(OH)D trong máu có mối liên quan với giảm HOMA-IR ở cả nam giới và nữ giới, có mối tương quan nghịch giữa nồng độ 25(OH)D trong máu với HOMA-IR ở nam giới ($r = -0,055$, $p < 0,028$) [72]. Khảo sát kiểm tra sức khỏe và dinh dưỡng quốc gia Hàn Quốc (2010 – 2012) thực hiện ở những người trưởng thành trên 20 tuổi không mắc ĐTĐ ($n = 15169$) ghi nhận có mối tương quan nghịch giữa nồng độ 25(OH)D trong máu với chỉ số HOMA1-%B ($r = -0,031$, $p < 0,027$) và HOMA-IR ($r = -0,138$, $p < 0,0001$).

Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy vitamin D có vai trò trong kháng insulin, được xem là cơ chế trung tâm của HCCH. Vitamin D có tác động làm tăng nhạy cảm insulin theo nhiều cách, bao gồm tăng biểu hiện thụ thể insulin, hoạt hóa các yếu tố phiên mã quan trọng trong cân bằng nội môi glucose hoặc gián tiếp thông qua điều hòa calci, rất cần thiết cho các quá trình nội bào qua trung gian insulin. Ảnh hưởng đến chức năng tế bào β tuyến tụy có thể qua trung gian bằng cách liên kết của dạng hoạt động, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, với thụ thể vitamin D được biểu hiện trong các tế bào β hoặc bằng cách hoạt hóa của vitamin D, có thể xảy ra trong tế bào β bởi $25(\text{OH})\text{D}-1\alpha\text{-hydroxylase}$ (CYP27B1), được biểu hiện trong các tế bào β . Vitamin D cũng có thể tác động gián tiếp đến chức năng tế bào β thông qua điều hòa dòng calci, do đó ảnh hưởng đến tiết insulin, một quá trình phụ thuộc vào calci [98].

Các thử nghiệm lâm sàng can thiệp tập trung vào đánh giá hiệu quả của việc bổ sung vitamin D đối với các thông số chuyển hóa liên quan đến kháng insulin.

Trong một thử nghiệm lâm sàng mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng của Tabesh M, Azadbakht L và Faghihimani E (2014) về hiệu quả của bổ sung

calci-vitamin D trên thông số chuyển hóa ở người thiếu vitamin D mắc ĐTĐ típ 2, đã kết luận bổ sung calci-vitamin D làm giảm nồng độ insulin, HbA1c, HOMA-IR, LDL-C và cholesterol toàn phần, và có sự gia tăng đáng kể đối với QUICKI, HOMA- β và HDL-C [131]. Tepper S và cộng sự (2016) đã nghiên cứu nồng độ insulin và HOMA-IR sau khi bổ sung vitamin D ở 130 nam giới ở độ tuổi 20 – 65 với nồng độ 25(OH)D trong máu dưới 20 ng/mL đã ghi nhận nồng độ insulin và HOMA-IR vẫn ổn định trong suốt thời gian nghiên cứu ở nhóm điều trị nhưng tăng 16% ở nhóm chứng [133]. Nghiên cứu của Mashahit MA, Ezzat EM (2017) trên 90 người có HCCH được điều trị 200000 IU vitamin D tiêm bắp mỗi 4 tuần trong 12 tuần, sau khi can thiệp ghi nhận có sự giảm đáng kể HOMA-IR ($3,05 \pm 0,34$ và $2,08 \pm 0,25$, $p = 0,003$) so với trước khi can thiệp [95]. Nghiên cứu của El Hajj C và cộng sự (2018) ghi nhận bổ sung 30000 IU cholecalciferol mỗi tuần làm giảm HOMA-IR, cholesterol toàn phần, LDL-C và glucose máu đói ở nhóm can thiệp so với giả dược [55]. Một phân tích tổng hợp các nghiên cứu can thiệp của Hu Z và cộng sự (2019) về hiệu quả của việc bổ sung vitamin D trong kiểm soát glucose máu ở người ĐTĐ típ 2. Tổng cộng 19 nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng liên quan đến 747 đối tượng can thiệp và 627 đối chứng giả dược. Kết quả phân tích tổng hợp ghi nhận nhóm bổ sung vitamin D ngắn hạn giúp giảm HbA1c, giảm kháng insulin và nồng độ insulin so với nhóm chứng [80].

Như vậy, các phát hiện gần đây cho thấy nền tảng phân tử của sự hình thành kháng insulin có liên quan đến thiếu vitamin D. Cả hoạt động phân tử qua gen và không qua gen của vitamin D đều liên quan đến duy trì nhạy cảm insulin. Các tác động thuận lợi này không chỉ liên quan trực tiếp

đến tín hiệu insulin, mà còn gián tiếp thông qua giảm stress oxy hóa, viêm chuyển hóa và điều hòa di truyền ngoài gen của biểu hiện gen cũng như hệ thống renin–angiotensin–aldosterone. Kết quả của các nghiên cứu cơ bản và lâm sàng cho thấy thiếu vitamin D là một yếu tố quan trọng có thể thúc đẩy nhanh quá trình hình thành kháng insulin. Hiểu sâu hơn về sự tham gia của phân tử vitamin D trong các quá trình liên quan đến tín hiệu insulin có thể đưa ra các chiến lược điều trị mới dự phòng sự phát triển của các rối loạn chuyển hóa liên quan đến kháng insulin.

+ *Giá trị dự báo của nồng độ 25(OH)D huyết tương đối với kháng insulin*

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận với với điểm cắt $\leq 27,3$ ng/mL, nồng độ 25(OH)D huyết tương có giá trị dự báo kháng insulin ở đối tượng nghiên cứu với độ nhạy: 67,6%, độ đặc hiệu: 64,0%, $p < 0,001$, AUC: 0,683.

Các nghiên cứu trên thế giới cũng đã chứng minh giá trị dự báo của nồng độ 25(OH)D huyết tương đối với kháng insulin.

Một cuộc khảo sát cắt ngang trên một mẫu đại diện quốc gia của dân số Mỹ (6228 người, có 2766 người Mỹ da trắng không gốc Tây Ban Nha, 1736 da đen không gốc Tây Ban Nha và 1726 gốc Mêxico), Scragg R, Sowers M và Bell C (2004) đã kết luận nồng độ 25(OH)D trong máu có mối tương quan nghịch với kháng insulin ở người Mỹ gốc Mêxico và da trắng không gốc Tây Ban Nha [123]. Lu L và cộng sự (2009) nghiên cứu nồng độ 25(OH)D trong máu và HCCH ở người trung niên và cao tuổi Trung Quốc ghi nhận nồng độ 25(OH)D trong máu thấp có liên quan đáng kể với tăng nguy cơ kháng insulin [92]. Kayaniyil S và cộng sự (2010) đã tìm hiểu mối liên quan

giữa vitamin D với kháng insulin và rối loạn chức năng tế bào β tuyến tụy ở 712 đối tượng có nguy cơ mắc ĐTĐ típ 2, kết quả nghiên cứu ghi nhận vitamin D có thể đóng một vai trò trong cơ chế bệnh sinh của ĐTĐ típ 2 vì nồng độ 25(OH)D trong máu có mối liên quan độc lập với cả nhạy cảm insulin và chức năng tế bào β ở các đối tượng có nguy cơ mắc ĐTĐ típ 2 [86]. Nghiên cứu của Badawi A và cộng sự (2014) ở người trưởng thành Canada, cũng ghi nhận mối tương quan nghịch giữa nồng độ 25(OH)D trong máu với nồng độ insulin ($p < 0,003$, $\beta = -0,16 \pm 0,04$) và HOMA-IR ($p = 0,002$, $\beta = -0,18 \pm 0,05$) [40]. Nghiên cứu ở Trung Quốc của Wang C và cộng sự (2016) trên 167 đối tượng nam giới thừa cân béo phì có glucose máu bình thường, trong phân tích đa biến, đã ghi nhận thiếu vitamin D là yếu tố nguy cơ độc lập đối với tăng HOMA-IR ở nam giới béo phì ($\beta = -0,016$, $p = 0,004$) [137]. Nghiên cứu ở Brasil của Barbalho SM và cộng sự (2018) về mối liên quan giữa tình trạng vitamin D với các yếu tố nguy cơ HCCH, ghi nhận ở nhóm nồng độ 25(OH)D thấp có nồng độ insulin và HOMA-IR cao hơn ($p < 0,05$) so với nhóm có đủ vitamin D [124]. Yun Gao và cộng sự (2018) khảo sát nồng độ 25(OH)D trong máu có thể dự báo được sự khởi phát của tiền ĐTĐ hay ĐTĐ típ 2 trong dân số Trung Quốc hay không, trong phân tích hồi quy tuyến tính đa biến, ghi nhận nồng độ 25(OH)D trong máu thấp là một yếu tố dự báo độc lập với tăng kháng insulin trong thời gian 4 năm ($p < 0,05$) [61].

Vitamin D cũng có tác dụng giảm viêm chuyển hóa, đó là một quá trình chính gây kháng insulin. Phần lớn tình trạng viêm được thúc đẩy bởi các đại thực bào tích lũy trong mô mỡ trắng. Tình trạng viêm này dẫn đến sự hình thành các cytokin, như interleukin-6 và yếu tố hoại tử α , đóng vai trò

chính trong phát triển của kháng insulin. Các cytokin này còn kích thích cả con đường Jun N-terminal kinase 1 (JNK1) và IKK-/NF-B, sau đó, các kinase này phosphoryl hóa IRS-1, dẫn đến giảm tín hiệu insulin. Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy vitamin D có tác dụng làm giảm sự giải phóng các chemokin và cytokin gây viêm, và nó cũng làm giảm hướng hóa bạch cầu đơn nhân. Một chất kích hoạt đáng kể khác trong kháng insulin là gia tăng hình thành của ROS. Có nhiều bằng chứng cho thấy stress oxy hóa này có thể phát sinh thông qua việc tăng acid béo tự do tác động lên ty thể gây tăng sự hình thành của ROS. Sự gia tăng của ROS có tác dụng làm giảm hoạt động của con đường truyền tín hiệu insulin. Vitamin D đóng vai trò quan trọng trong việc giảm hình thành ROS ở tế bào mỡ. Tác dụng này của vitamin D trong việc điều hòa nồng độ ROS phụ thuộc vào khả năng kiểm soát sự biểu hiện của các chất chống oxy hóa tế bào giúp duy trì sự ổn định kiểu hình của con đường tín hiệu tế bào [46].

4.3.2. Môi liên quan giữa nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương với hội chứng chuyển hóa

+ Nồng độ 25(OH)D huyết tương và hội chứng chuyển hóa

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ 25(OH)D huyết tương trên đối tượng HCCH là 24,00 (20,90 – 27,00) ng/mL thấp hơn đối tượng không HCCH là 31,80 (26,90 – 36,20) ng/mL ($p < 0,001$). Trong đó, tỷ lệ thiếu vitamin D trên đối tượng HCCH là 85,7% cao hơn đối tượng không HCCH là 37,9% ($p < 0,001$). Trung vị (khoảng tứ phân vị) vòng bụng và HATT ở nhóm thiếu vitamin D cao hơn so với nhóm đủ có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$ đến $p < 0,001$).

Kết quả của nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương và HCCH.

Nghiên cứu của Gagnon C và cộng sự (2012) về nồng độ 25(OH)D trong máu thấp có liên quan đến tăng nguy cơ phát triển HCCH sau 5 năm đã ghi nhận nồng độ 25(OH)D ở nhóm HCCH là 25 (9) ng/mL thấp hơn nhóm không HCCH là 27 (10) ng/mL [60]. Mitri J và cộng sự (2014) thực hiện nghiên cứu nồng độ 25(OH)D trong máu và nguy cơ HCCH đã ghi nhận nồng độ 25(OH)D ở nhóm HCCH là 20,9 (9,4) ng/mL thấp hơn nhóm không HCCH là 23,2 (10,3) ng/mL và tỷ lệ thiếu vitamin D ở nhóm HCCH là 75,7% [92]. Trong nghiên cứu của Lu Y và cộng sự (2015) về nồng độ 25(OH)D trong máu thấp và nguy cơ mắc HCCH ở Trung Quốc ghi nhận nồng độ 25(OH)D ở nhóm HCCH là 15,13 (6,23) ng/mL so với nhóm không có HCCH là 19,48 (8,62) ng/mL và tỷ lệ thiếu vitamin D ở nhóm HCCH là 82,07% [87]. Piantanida E và cộng sự (2017) đã tìm hiểu “Sức khỏe chuyển hóa tim ở người béo phì: vitamin D có vai trò không?” ghi nhận nồng độ 25(OH)D trong máu ở nhóm HCCH là 13,3 ng/mL so với nhóm không có HCCH là 16 ng/mL [111]. Nghiên cứu của Fu J và cộng sự (2018) ở đối tượng từ 18 – 28 tuổi ghi nhận nồng độ 25(OH)D trong máu ở nhóm HCCH là 12,49 (10,34 – 18,28) ng/mL thấp hơn nhóm không HCCH là 14,21 (11,08 – 19,09) ng/mL và tỷ lệ thiếu vitamin D ở nhóm HCCH là 80,7% [59].

Như vậy, kết quả của các nghiên cứu trên tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên, nồng độ 25(OH)D trong máu và tỷ lệ thiếu vitamin D khác nhau có thể phụ thuộc vào phương pháp định lượng nồng độ 25(OH)D trong máu, mùa, vĩ độ, đối tượng tham gia nghiên cứu...

+ *Mối liên quan giữa thiếu vitamin D với hội chứng chuyển hóa*

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận ở đối tượng nghiên cứu, trong nhóm thiếu vitamin D, tỷ lệ tăng vòng bụng, tăng triglycerid, giảm HDL-C, huyết áp tăng cao hơn với nhóm đủ có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$ đến $p < 0,001$).

Có nhiều nghiên cứu lớn tập trung vào khảo sát mối liên quan giữa thiếu vitamin D với tần suất mắc HCCH và các thành tố của HCCH.

Hyppönen E và cộng sự (2008) đã khảo sát trên 6810 người Anh da trắng độ tuổi 45 ghi nhận nồng độ 25(OH)D trong máu có mối tương quan nghịch với HCCH và có liên quan với tăng HbA1c, huyết áp và triglycerid [81]. Nghiên cứu của Gagnon C và cộng sự (2012) ghi nhận nồng độ 25(OH)D trong máu có tương quan nghịch với vòng bụng, triglycerid, glucose máu đói và thiếu vitamin D có liên quan đến tăng vòng bụng, triglycerid, glucose lúc đói [60]. Mitri và cộng sự (2014) thực hiện nghiên cứu nồng độ 25(OH)D trong máu và nguy cơ HCCH đã ghi nhận sau khi điều chỉnh đa biến, những người tham gia ở nhóm có tứ phân vị nồng độ 25(OH)D cao nhất có tỷ lệ mắc HCCH thấp hơn, vòng bụng nhỏ hơn, HLD-C cao hơn và glucose máu thấp hơn so với những người tham gia có tứ phân vị nồng độ 25(OH)D thấp nhất [98]. Một cuộc khảo sát lớn của Hàn Quốc (2016) đánh giá trên 180918 đối tượng đã kết luận rằng duy trì nồng độ 25(OH)D trong máu trên một mức nhất định trong dân số Hàn Quốc ($\geq 21,4$ ng/mL ở nam giới và $\geq 17,2$ ng/mL ở nữ giới) có thể có tác dụng bảo vệ chống lại các bệnh chuyển hóa, bao gồm cả HCCH và kháng insulin [128]. Piantanida E và cộng sự (2017) cũng ghi nhận mối tương quan nghịch giữa nồng độ 25(OH)D trong máu với BMI, vòng bụng, glucose máu đói và

HATT [111]. Nghiên cứu của Al-Dabhani K và cộng sự (2017) ghi nhận nồng độ 25(OH)D trong máu thấp hơn 8% ở các đối tượng có HCCH so với các đối tượng không có HCCH, trong đó vòng bụng, HDL-C, TG đều có liên quan với thiếu vitamin D [28].

Nghiên cứu của Mousa A và cộng sự (2017) đã khảo sát mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D trong máu và các yếu tố nguy cơ tim mạch liên quan với HCCH (thừa cân/béo phì, rối loạn dung nạp glucose, kháng insulin và huyết áp) ở 111 người trưởng thành béo phì không mắc ĐTĐ: sau khi phân tích đơn biến đã tìm thấy mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D trong máu với khối lượng mỡ cơ thể cũng như nồng độ glucose 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống, huyết áp và nhạy cảm insulin, tuy nhiên, sau khi điều chỉnh theo tuổi, giới tính và tỷ lệ mỡ cơ thể, nồng độ 25(OH)D trong máu chỉ còn liên quan với glucose máu đói và huyết áp, cho thấy mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D trong máu và các yếu tố nguy cơ chuyển hóa tim ở những người khỏe mạnh chủ yếu là qua trung gian mỡ [99]. Nghiên cứu của Fu J và cộng sự (2018) trên 559 đối tượng 14 – 28 tuổi người Trung Quốc có nguy cơ mắc HCCH cao ghi nhận nồng độ 25(OH)D trong máu thấp hơn đáng kể ở các đối tượng tham gia có béo phì, triglycerid cao, ĐTĐ típ 2 hoặc HCCH, trong đó các đối tượng có nồng độ 25(OH)D trong máu thấp nhất có nguy cơ mắc HCCH cao hơn 2,5 lần [59]. Mirhoseini M và cộng sự (2018) đã nghiên cứu mối liên quan giữa thiếu vitamin D và HCCH ở các đối tượng béo phì, kết quả ghi nhận nồng độ 25(OH)D trong máu thấp hơn đáng kể trong nhóm béo phì mắc HCCH so với nhóm béo phì không mắc HCCH, nồng độ triglycerid và glucose máu đói giảm khi tăng nồng độ 25(OH)D trong máu [97].

Kết quả của các nghiên cứu trên đã xác định nồng độ 25(OH)D trong máu có thể được sử dụng để tiên lượng và phát hiện sớm những người có nguy cơ mắc HCCH.

Nghiên cứu ở Tây Ban Nha của Gradillas-García A và cộng sự (2015) đã ghi nhận có mối tương quan nghịch giữa nồng độ 25(OH)D trong máu với vòng bụng ($r = -0,19$, $p = 0,0014$), huyết áp ($r = -0,14$, $p = 0,0272$), triglycerid ($r = -0,18$, $p = 0,0037$) và có mối tương quan thuận với HDL-C ($r = -0,14$, $p = 0,0266$) [69]. Chiang JM và cộng sự (2018) đã nghiên cứu nồng độ 25(OH)D trong máu, BMI và các nguy cơ chuyển hóa ở người Mỹ gốc Nam Á, ghi nhận thiếu vitamin D có liên quan với HATT ($p = 0,004$), HATTr ($p = 0,01$) và glucose máu đói ($p = 0,01$) cao hơn [52]. Nghiên cứu ở Brasil của Barbalho SM và cộng sự (2018) về mối liên quan giữa tình trạng vitamin D và các yếu tố nguy cơ HCCH trên 463 phụ nữ mãn kinh, ghi nhận ở nhóm thiếu vitamin D có vòng bụng, nồng độ triglycerid và HCCH cao hơn nhóm đủ vitamin D, trong đó, nồng độ 25(OH)D trong máu có mối tương quan nghịch với huyết áp, triglycerid, glucose máu, và tương quan thuận với HDL-C, nồng độ trung bình 25(OH)D giảm với số thành tố của HCCH càng tăng ($p = 0,016$) [41]. Barbalho SM và cộng sự (2018) đã nghiên cứu trên 200 đối tượng 41 – 70 tuổi (nữ giới = 111) ghi nhận ở nhóm thiếu vitamin D có vòng bụng, huyết áp, triglycerid, glucose máu, tỷ lệ mắc HCCH cao hơn và HDL-C thấp hơn nhóm đủ vitamin D, nồng độ 25(OH)D trong máu có mối tương quan nghịch với triglycerid và tương quan thuận với HDL-C [42]. Gần đây, Cuijuan Wang và cộng sự (2019) đã nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D trong máu với béo bụng ở 159 nam giới 25 – 40 tuổi người Trung Quốc có glucose máu bình thường, ghi nhận trên các đối tượng

thiếu vitamin D, vòng bụng có mối tương quan nghịch với nồng độ 25(OH)D trong máu ($r = -0,666$, $p < 0,001$) [138].

Các cơ chế khác nhau đã được đề xuất để giải thích mối liên quan giữa thiếu vitamin D với các yếu tố nguy cơ HCCH. Cụ thể, nồng độ 25(OH)D trong máu có mối tương quan nghịch với hoạt động của hệ thống renin–angiotensin–aldosterone và vitamin D góp phần cải thiện chức năng nội mạc và ngăn ngừa cường cận giáp thứ phát. Ngoài ra, nồng độ PTH cao thường được quan sát thấy trong tình trạng thiếu vitamin D và có liên quan đến chứng phì đại cơ tim và tăng huyết áp [114]. Nồng độ 25(OH)D trong máu thấp hơn ở những người béo phì có thể là do tiếp xúc không đủ với ánh sáng mặt trời, giảm hấp thu vitamin D ở ruột và hoặc cô lập vitamin D trong mô mỡ với sự hiện diện của thụ thể vitamin D trong tế bào mỡ.

Trong số các cơ chế tiềm năng, Fu và cộng sự (2016) đã đánh giá trên các đối tượng trẻ tuổi có nguy cơ mắc HCCH, liệu nồng độ 25(OH)D trong máu có điều hòa được nồng độ β -trophin trong máu [58]. Beta-trophin là chất có liên quan đến chuyển hóa lipid thông qua ức chế lipoprotein lipase và đóng vai trò trong cân bằng nội môi glucose bằng cách gây tăng sinh tế bào β tuyến tụy [24]. Fu và cộng sự (2016) đã nhận thấy nồng độ β -trophin có mối tương quan nghịch với nồng độ 25(OH)D trong máu và tương quan thuận với cholesterol toàn phần, triglycerid, LDL-C, HbA1c và adiponectin. Điều thú vị là, trong nhóm thiếu vitamin D, nồng độ β -trophin cũng có mối tương quan thuận với tăng huyết áp, rối loạn lipid máu và tăng glucose máu, ngược lại, ở nhóm đủ vitamin D. Vì vậy, nồng độ 25(OH)D trong máu đã xác định được mối tương quan nghịch với nồng độ insulin máu đói, insulin máu 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose và kháng insulin [58].

Để đánh giá hiệu quả của việc bổ sung vitamin D ở những đối tượng mắc bệnh chuyển hóa, một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược của Sun X và cộng sự (2016) đã ghi nhận trên 96 người Nhật Bản khỏe mạnh được bổ sung vitamin D (420 IU/ngày vitamin D3) hoặc giả dược, 81 đối tượng đã hoàn thành nghiên cứu sau 1 năm, kết quả của nghiên cứu ghi nhận nồng độ 25(OH)D trong máu tăng từ 13,2 ng/mL lên 24,4 ng/mL, nồng độ trung bình glucose máu đói giảm 3 mg/dL và giảm HOMA-IR từ 1,17 xuống 0,84 trong nhóm được can thiệp [127]. Nghiên cứu Mutt và cộng sự (2019) trên 636 người cao tuổi sống ở miền Bắc Phần Lan về tình trạng vitamin D và các thành tố của HCCH, kết quả cho thấy nồng độ 25(OH)D trong máu có mối tương quan nghịch với BMI, vòng bụng, nồng độ glucose máu đói, insulin, cholesterol toàn phần, triglycerid và HOMA-IR, hơn nữa, ở nhóm đủ vitamin D có liên quan tăng nhạy cảm insulin khi so sánh với nhóm có thiếu vitamin D, các đối tượng mắc HCCH (41%) có nồng độ 25(OH)D trong máu thấp hơn khi so với các đối tượng không mắc HCCH (38%), ở các đối tượng bổ sung vitamin D có tỷ lệ mắc HCCH và các thành tố của HCCH thấp hơn đáng kể (42,6% so với 57,4%) khi so với các đối tượng không được bổ sung [104]. Một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng của El Hajj và cộng sự (2018) nhằm đánh giá hiệu quả của điều trị vitamin D đối với cân bằng nội môi và chuyển hóa glucose ở 115 người cao tuổi Lebanon trong 6 tháng, nhóm can thiệp sử dụng 30000 IU cholecalciferol mỗi tuần, kết quả của nghiên cứu ghi nhận bổ sung vitamin D làm giảm đáng kể HOMA-IR, cholesterol toàn phần, LDL-C và glucose máu đói ở nhóm can thiệp so với giả dược [55].

Tất cả các nghiên cứu cho thấy bổ sung vitamin D có khả năng có lợi ít nhất trên một trong năm thành tố của HCCH, với tác dụng rõ rệt hơn ở những

người khỏe mạnh. Bổ sung vitamin D có thể có lợi hơn trong giai đoạn đầu của bệnh chuyển hóa. Điều này cho thấy một chế độ dinh dưỡng cân bằng với hàm lượng vitamin D đầy đủ (các loài cá béo, sản phẩm từ sữa và thực phẩm tăng cường) có lợi cho việc dự phòng HCCH ở mọi lứa tuổi. Như vậy, phần lớn các bằng chứng hiện tại ủng hộ giả thuyết đủ vitamin D giúp cải thiện các khía cạnh chuyển hóa của nhạy cảm insulin, ĐTĐ, HCCH và béo phì...

+ *Giá trị dự báo của nồng độ 25(OH)D huyết tương đối với hội chứng chuyển hóa*

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận ở đối tượng nghiên cứu, với điểm cắt $\leq 28,2$ ng/mL, nồng độ 25(OH)D huyết tương có giá trị dự báo HCCH với độ nhạy: 83,2%, độ đặc hiệu: 71,1%, AUC: 0,802 $p < 0,001$. Trong đó, nồng độ 25(OH)D huyết tương là yếu tố nguy cơ độc lập đối với HCCH (OR: 34,99, $p < 0,001$). Kết quả của các nghiên cứu trên thế giới cũng đã chứng minh vai trò của vitamin D trong HCCH.

Tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, Carnero R và Antonio E (2019) đã xác định điểm cắt của nồng độ 25(OH)D trong máu là 26 ng/mL giúp dự báo nguy cơ phát triển HCCH với độ nhạy là 72,2%, độ đặc hiệu là 66,4% [49]. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của Yanhui Lu và cộng sự (2015) có điểm cắt thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi là 15,6 ng/mL với độ nhạy là 67,0%, độ đặc hiệu là 39,0% [93]. Nghiên cứu ở Tây Ban Nha của Gradillas-García A và cộng sự (2015) ghi nhận mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D trong máu dưới 20 ng/mL và HCCH sau phân tích hồi quy tuyến tính đa biến (OR: 2,02, $p < 0,021$) [69]. Nghiên cứu ở Brasil của Barbalho SM và cộng sự (2018) về mối liên quan giữa tình trạng vitamin D và

các yếu tố nguy cơ HCCH, trong phân tích hồi quy tuyến tính đa biến, ghi nhận nồng độ 25(OH)D trong máu dưới 30 ng/mL có liên quan đáng kể với HCCH, tăng triglycerid và giảm HDL-C ($p < 0,05$) so với phụ nữ có đủ vitamin D [124]. Nghiên cứu ở Lebanon của Ghadieh R và cộng sự (2018) đã ghi nhận ở các đối tượng thiếu vitamin D sẽ làm tăng nguy cơ mắc HCCH lên 2,5 lần (OR: 2,496, $p < 0,05$), tăng triglycerid và giảm HDL-C máu có liên quan đến thiếu vitamin D ($p < 0,05$) [64]. Nghiên cứu của Barbalho SM và cộng sự (2018) trong phân tích hồi quy tuyến tính, ghi nhận nồng độ 25(OH)D trong máu tối thiểu là 15,1 ng/mL để duy trì các thông số chuyển hóa, ít nhất là tại giá trị đường biên [41].

Theo Combs Gerald F và McClung James P (2017), chỉ số thông tin quan trọng nhất về tình trạng vitamin D là nồng độ 25(OH)D trong máu, bình thường trong khoảng 10 – 40 ng/mL [50]. Giá trị điểm cắt tối ưu của nồng độ 25(OH)D trong máu vẫn còn gây tranh cãi. Tuy nhiên, qua nhiều thập kỷ tranh luận, vẫn chưa có sự đồng thuận về nồng độ 25(OH)D trong máu để dự báo và dự phòng HCCH, bệnh tim mạch và các bệnh mạn tính liên quan khác. Tuy nhiên, các nghiên cứu trên đã ghi nhận ở người có nồng độ 25(OH)D trong máu thấp có nguy cơ HCCH cao hơn. Vì vậy, giá trị dự báo của nồng độ 25(OH)D trong máu đối với HCCH đã được chứng minh bởi nhiều nghiên cứu, tuy nhiên, cần có nhiều khảo sát hơn để làm rõ tác dụng bảo vệ của vitamin D đối với nguy cơ rối loạn chuyển hóa.

4.3.3. Mối liên quan giữa nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương theo kháng insulin và HCCH ở đối tượng nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận so với nhóm không kháng insulin và không HCCH, trung vị (khoảng tứ phân vị) nồng độ 25(OH)D

huyết tương trên đối tượng HCCH, và trên đối tượng có kháng insulin và HCCH thấp hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Tỷ lệ thiếu vitamin D trên đối tượng HCCH, và trên đối tượng có kháng insulin và HCCH cao hơn so với nhóm không kháng insulin và không HCCH có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Béo phì trung tâm là kết quả của sự tiêu thụ quá nhiều thực phẩm giàu chất béo, và khiếm khuyết trong quá trình chuyển hóa chất béo gây kích thích quá mức hệ thống renin-angiotensin-aldosterone và hệ thống thần kinh giao cảm là những yếu tố gây bệnh chính trong cơ chế bệnh sinh của kháng insulin. Các yếu tố gây bệnh này tiếp tục hình thành các yếu tố liên kết chung và cốt lõi giữa tình trạng viêm chuyển hóa và HCCH. Một số cơ chế hiện đã được biết đến cho thấy sự tiến triển của kháng insulin đến viêm do chuyển hóa, tình trạng này tiếp tục tiến triển thành bệnh tim mạch trong HCCH [126]. Chẩn đoán HCCH trong nghiên cứu của chúng tôi dựa theo IDF (2005), bởi vì, tiêu chí chẩn đoán HCCH này lấy tăng vòng bụng làm tiêu chí bắt buộc. Trong khi đó, mẫu chốt của HCCH là sự tích tụ của mô mỡ dẫn đến kháng insulin và sự liên kết của nồng độ 25(OH)D huyết tương thấp với béo phì trung tâm đã được chứng minh bởi nhiều nghiên cứu [100], [115], [128], [138].

Các khám phá dựa trên bằng chứng về hiệu ứng mạnh mẽ của việc bổ sung vitamin D đối với dòng thác viêm và kháng insulin có thể làm thay đổi kết cục bệnh tim mạch ở người có HCCH. Có một số nghiên cứu được thực hiện trên thế giới, đã kết nối giữa thiếu vitamin D với tình trạng viêm như HCCH. Một nghiên cứu lâm sàng được tiến hành trên 157 người Mỹ gốc Ấn của Dutta D và cộng sự (2013) ghi nhận thiếu vitamin D được tìm

thấy ở 73,25% các đối tượng mắc tiền ĐTĐ, HOMA2-IR cao hơn được quan sát thấy ở các đối tượng có nồng độ 25(OH)D trong máu thấp hơn [54]. Gần đây, một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng của Bhatt SP và cộng sự (2020) ghi nhận giảm đáng kể glucose máu đói, glucose máu 2 giờ sau ăn, HbA1c và mỡ dưới da sau khi bổ sung vitamin D trong 78 tuần ở nữ giới thừa cân–béo phì có tiền ĐTĐ và thiếu vitamin D [45]. Vitamin D cũng điều hòa hoạt động của một chất quan trọng được gọi là calbindin. Calbindin thường được thấy trong tế bào β tuyến tụy, là một loại protein liên kết với calci trong tế bào và điều hòa tiết insulin thông qua khử cực tế bào. Bổ sung vitamin D giúp khôi phục và điều hòa hơn nữa glucose kích hoạt tiết insulin, và còn điều chỉnh sản xuất các cytokin, do đó tăng cường khả năng sống của tế bào β tuyến tụy. Vitamin D cũng đã được chứng minh tác dụng tăng cường hoạt động của insulin, về mặt vận chuyển glucose và giảm mức độ viêm tế bào thông qua cơ chế điều hòa của IL-6, TNF- α , IL-10, hs-CRP, và tiếp tục duy trì mức độ tương đối của IL-6 đến IL-10 cùng với hoạt động phiên mã yếu tố nhân-kappa B [126].

4.3.4. Các yếu tố nguy cơ trong dự báo thiếu vitamin D ở đối tượng nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận ở đối tượng nghiên cứu, các yếu tố giới nữ, tăng vòng bụng, HATT > 130 mmHg và HOMA-IR > 3,0 là các yếu tố nguy cơ độc lập đối với thiếu vitamin D ($p < 0,05$ đến $p < 0,001$).

Vitamin D là một loại vitamin hòa tan trong chất béo chủ yếu được biết đến với vai trò trong chuyển hóa calci và tích cực tham gia vào một số con đường chuyển hóa, đặc biệt là trong hệ thống tim mạch và kháng insulin. Ước tính có 30 – 50% dân số trên toàn thế giới bị thiếu vitamin D [67].

Mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ chuyển hóa với thiếu vitamin D cũng được chứng minh bởi các nghiên cứu.

Lu L và cộng sự (2009) nghiên cứu nồng độ 25(OH)D trong máu và HCCH ở người trung niên và cao tuổi Trung Quốc đã ghi nhận nồng độ 25(OH)D trong máu thấp có liên quan đáng kể đến tăng nguy cơ mắc HCCH [92]. Phetkrajaysang N và cộng sự (2013) ghi nhận người HCCH có tỷ lệ thiếu vitamin D cao, trong đó vòng bụng, cholesterol toàn phần và HATT cao có liên quan đáng kể với gia tăng nguy cơ thiếu vitamin D [115]. Nghiên cứu của Arti S Muley và cộng sự (2014) về tình trạng vitamin D và HCCH ở dân số Ấn Độ trưởng thành, trong phân tích hồi quy tuyến tính đa biến ghi nhận vòng bụng là yếu tố nguy cơ độc lập trong dự báo nồng độ 25(OH)D trong máu (OR: 0,281, $p = 0,03$) [100]. Cuijuan Wang và cộng sự (2019) ghi nhận vòng bụng là yếu tố nguy cơ độc lập đối với nồng độ 25(OH)D trong máu ở các đối tượng thiếu vitamin D ($\beta = -0,577$, $p = 0,0001$), với điểm cắt $> 89,5$ cm, vòng bụng có giá trị trong dự báo thiếu vitamin D, với độ nhạy 75,3%, độ đặc hiệu 77,1% [138]. Nghiên cứu của Piantanida E và cộng sự (2017) ghi nhận ở người HCCH có nồng độ 25(OH)D trong máu thấp có liên quan tăng nguy cơ THA và tăng glucose máu cao hơn [111]. Nghiên cứu của Aquino và cộng sự (2018) về các yếu tố dự báo về tình trạng vitamin D ở các đối tượng mắc HCCH ở Brasil ghi nhận giới tính, tỷ số vòng bụng/vòng hông là các yếu tố dự báo thiếu vitamin D [36].

Nồng độ chất béo cao ở vùng bụng có thể cản trở quá trình chuyển hóa vitamin D. Điều này được giải thích là do tính hòa tan trong mỡ của vitamin D, do đó, nồng độ chất béo cao hơn ở vùng bụng có lợi cho sự hấp thu vitamin D vào mô mỡ, dẫn đến nồng độ 25OHD trong máu không đủ.

Miñambres I và cộng sự (2012) đã ghi nhận tình trạng thiếu vitamin D bất kể mức độ béo phì, một phát hiện ủng hộ sự tồn tại của mối tương quan nghịch giữa mô mỡ ở bụng cao hơn với thiếu vitamin D [101]. Kết quả của các nghiên cứu một lần nữa nhấn mạnh mối liên quan giữa tích lũy chất béo cao trong cơ thể với thiếu vitamin D.

KẾT LUẬN

Qua khảo sát nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương trên 330 đối tượng đi khám sức khỏe tổng quát. Chúng tôi rút ra kết luận sau:

1. Tỷ lệ thiếu vitamin D, kháng insulin và hội chứng chuyển hóa ở đối tượng nghiên cứu

1.1. Tỷ lệ thiếu vitamin D ở đối tượng nghiên cứu

- Trung vị (khoảng tứ phân vị) nồng độ 25(OH)D huyết tương ở đối tượng nghiên cứu là 28,65 (24,10 – 34,33) ng/mL.

- Có 182 đối tượng thiếu vitamin D, chiếm tỷ lệ 55,2%.

1.2. Tỷ lệ kháng insulin ở đối tượng nghiên cứu

- Trung vị (khoảng tứ phân vị) nồng độ insulin là 7,75 (5,00 – 11,33), chỉ số HOMA1-%B là 84,00 (57,41 – 115,46) và HOMA-IR là 1,93 (1,20 – 2,92).

- Tỷ lệ tăng nồng độ insulin là 23,3%, giảm chỉ số HOMA1-%B là 75,2% và tăng HOMA-IR (kháng insulin) là 31,8%.

1.3. Tỷ lệ hội chứng chuyển hóa ở đối tượng nghiên cứu

- Có 119 đối tượng có HCCH chiếm tỷ lệ 36,1%, có 211 đối tượng không có HCCH chiếm tỷ lệ 63,9%.

- Tỷ lệ tăng vòng bụng là 49,1%, tăng triglycerid là 50,3%, giảm HDL-C là 48,5%, huyết áp tăng là 30,3%, tăng glucose là 41,2%.

2. Mối liên quan giữa nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương với kháng insulin và hội chứng chuyển hóa

2.1. Mối liên quan giữa nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương với kháng insulin và hội chứng chuyển hóa

- Trung vị (khoảng tứ phân vị) nồng độ 25(OH)D trên đối tượng kháng insulin là 24,70 (21,25 – 30,50) ng/mL thấp hơn đối tượng không kháng insulin là 30,20 (25,50 – 35,25) ng/mL ($p < 0,001$). Tỷ lệ thiếu vitamin D trên đối tượng kháng insulin là 72,4% cao hơn đối tượng không kháng insulin là 47,1% ($p < 0,001$).

- Tỷ lệ kháng insulin là 41,8% ở nhóm thiếu vitamin D cao hơn so với nhóm đủ vitamin D là 19,6% ($p < 0,001$).

- Tỷ lệ thiếu vitamin D trên đối tượng kháng insulin là 73,0% cao hơn so với nhóm không kháng insulin và $G_0 < 7$ mmol/L là 47,7% ($p < 0,001$).

- Nồng độ $25(OH)D \leq 27,3$ ng/mL có giá trị trong dự báo kháng insulin với độ nhạy: 67,6%, độ đặc hiệu: 64,0%, AUC: 0,683, $p < 0,001$.

- Trung vị (khoảng tứ phân vị) nồng độ $25(OH)D$ trên đối tượng HCCH là 24,00 (20,90 – 27,00) ng/mL thấp hơn đối tượng không HCCH là 31,80 (26,90 – 36,20) ng/mL ($p < 0,001$). Tỷ lệ thiếu vitamin D trên đối tượng HCCH là 85,7% cao hơn đối tượng không HCCH là 37,9% ($p < 0,001$).

- Trong nhóm thiếu vitamin D: Tỷ lệ tăng vòng bụng, tăng triglycerid, giảm HDL-C, huyết áp tăng cao hơn với nhóm đủ vitamin D ($p < 0,05$ đến $p < 0,001$).

- Nồng độ $25(OH)D$ là yếu tố nguy cơ độc lập đối với HCCH (OR: 34,99, $p < 0,001$).

- Trung vị (khoảng tứ phân vị) nồng độ $25(OH)D$ trên đối tượng có kháng insulin và HCCH là 23,25 (20,75 – 27,10) ng/mL thấp hơn đối tượng không kháng insulin và không HCCH là 31,70 (26,80 – 36,30) ng/mL ($p < 0,001$).

- Tỷ lệ thiếu vitamin D trên đối tượng có kháng insulin và HCCH là 85,7% cao hơn so với nhóm không kháng insulin và không HCCH là 40% ($p < 0,001$).

2.2. Các yếu tố nguy cơ trong dự báo thiếu vitamin D ở đối tượng nghiên cứu

- Các yếu tố tăng vòng bụng, HATT > 130 mmHg và HOMA-IR $> 3,0$ là các yếu tố nguy cơ độc lập đối với thiếu vitamin D ($p < 0,05$ đến $p < 0,001$).

NHỮNG HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

Những hạn chế của đề tài bao gồm: Thiết kế cắt ngang của nó, khiến cho không thể biết bản chất của mối liên quan được phát hiện giữa thiếu vitamin D với kháng insulin, HCCH và các thành tố của HCCH. Thực tế là vì các đối tượng được chọn từ những người đi khám sức khỏe tổng quát, thay vì từ một mẫu ngẫu nhiên của điều tra dân số, tỷ lệ lưu hành của cả thiếu vitamin D, kháng insulin và HCCH có khả năng khác nhau.

Các khó khăn trong thực hành tiêu chuẩn đánh giá tình trạng vitamin D ở các đối tượng vì các phương pháp được sử dụng để định lượng nồng độ 25(OH)D trong máu liên quan trực tiếp với tổng lượng vitamin D được tạo thành ở da và hấp thu từ thức ăn, nhưng không phải là vitamin D tự do hoặc có dạng có hoạt tính sinh học, khiến thật khó để biết chính xác tình trạng vitamin D thực tế [112] và nồng độ protein liên kết vitamin D, yếu tố quyết định chính của nồng độ 25(OH)D trong máu thu được với các phương pháp được sử dụng trong thực hành tiêu chuẩn, có tương quan nghịch với kháng insulin [39], cho thấy nồng độ 25(OH)D trong máu có khả năng là hậu quả của kháng insulin.

KIẾN NGHỊ

Qua kết quả nghiên cứu này, chúng tôi có kiến nghị như sau:

- + Cần định lượng nồng độ 25-hydroxyvitamin D trong máu ở người có kháng insulin và/hoặc có hội chứng chuyển hóa.
- + Những người có các yếu tố như: Tăng vòng bụng, tăng huyết áp và kháng insulin cần bổ sung vitamin D.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Bùi Phương Anh, Nguyễn Minh Đăng (2012), “Nghiên cứu tình trạng mắc hội chứng chuyển hóa ở cán bộ trung cao tại thành phố Qui Nhơn và mối liên quan với bệnh tăng huyết áp và đái tháo đường típ 2”, *Tạp chí Nội tiết–Đái tháo đường–Kỹ yếu toàn văn các đề tài khoa học–Hội nghị Nội tiết & Đái tháo đường toàn quốc lần thứ VI*, 6(1), tr. 308-315.
2. Bộ Y Tế (2015), *Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành hóa sinh*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
3. Ngô Đình Châu (2010), *Nghiên cứu hội chứng chuyển hoá và một số chỉ điểm nguy cơ tim mạch ở người béo phì*, Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế.
4. Lê Văn Chi (2010), *Nghiên cứu hội chứng chuyển hóa và vai trò của kháng insulin, estradiol và testosterone ở phụ nữ mãn kinh*, Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế.
5. Trần Kim Cúc, Nguyễn Trung Kiên, Phạm Văn Linh (2013), “Nghiên cứu thực trạng mắc hội chứng chuyển hóa ở người cao tuổi tại thành phố Cần Thơ năm 2011”, *Tạp chí Tim mạch học Việt Nam, Hội nghị Tim mạch miền Trung – Tây Nguyên mở rộng lần thứ VII*, tr. 334-338.
6. Đào Thị Dừa, Nguyễn Hải Thủy (2006), “Nghiên cứu kháng insulin ở bệnh nhân béo phì bằng khảo sát tĩnh và động”, *Tạp chí y học thực hành*, 548, tr. 387-393.

7. Phan Quốc Hải, Đoàn Chí Thắng, Huỳnh Văn Minh (2019), “Khảo sát nồng độ 25(OH)D huyết thanh trong nhồi máu cơ tim cấp”, *Tạp chí Tim mạch học Việt Nam, Hội nghị Tim mạch miền Trung–Tây Nguyên mở rộng lần thứ X*, tr. 109-114.
8. Nguyễn Liên Hạnh, Hồ Thị Kim Thanh, Nguyễn Phúc Nguyệt và Nghiêm Nguyệt Thu (2019), “Hội chứng chuyển hóa và thực trạng tiêu thụ thực phẩm của khách hàng đăng ký khám sức khỏe định kỳ tại bệnh viện đại học Y Hà Nội năm 2018”, *Tạp chí Nội tiết–Đái tháo đường–Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học–Hội nghị Nội tiết & Đái tháo đường toàn quốc lần thứ IX*, 33(2), tr. 189-198.
9. Đào Thị Thanh Loan, Phạm Thanh Phong, Nguyễn Minh Vũ và Đặng Quang Tâm (2018), “Đánh giá mối tương quan giữa các thông số, chỉ số Tei trên siêu âm dopple tim với các yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa”, *Tạp chí Nội tiết–Đái tháo đường–Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học–Hội nghị Nội tiết–Đái tháo đường–Rối loạn chuyển hóa miền Trung và Tây Nguyên mở rộng lần thứ XI*, tr. 737-742.
10. Hoàng Mạnh, Hồ Thượng Dũng, Nguyễn Đức Công và cộng sự (2012), “Nghiên cứu tình trạng kháng insulin và chức năng tế bào beta ở người cao tuổi”, *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, tập 16, phụ bản của số 1, tr. 190-194.
11. Hoàng Đăng Mịch (2012), “Nghiên cứu hội chứng chuyển hóa ở ngoại thành Hải Phòng”, *Tạp chí Nội tiết–Đái tháo đường–Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học–Hội nghị Nội tiết & Đái tháo đường toàn quốc lần thứ VI*, 6(1) tr. 598-601.

12. Trần Thừa Nguyên, Phạm Ngọc Thông (2018), “Đánh giá tình trạng Ferritin huyết thanh ở bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa”, *Tạp chí Nội tiết–Đái tháo đường–Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học–Hội nghị Nội tiết–Đái tháo đường–Rối loạn chuyển hóa miền Trung và Tây Nguyên mở rộng lần thứ XI*, tr. 586-593.
13. Nguyễn Thị Nhạn (2009), “Từ béo phì đến đái tháo đường”, *Tạp chí Y học thực hành–Hội nghị khoa học Nội khoa & Xạ phẫu bằng tia gamma lần thứ I*, tr. 99-106.
14. Nguyễn Thùy Nhung, Trần Kim Trang (2019), “Đề kháng insulin ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp không đái tháo đường”, *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 23(2), tr. 64-70.
15. Nguyễn Thanh Phong, Nguyễn Hồng Sơn (2014), “Khảo sát nồng độ vitamin D huyết thanh ở bệnh nhân đái tháo đường type 2”, *Tạp chí Y–Dược học quân sự*, 3, tr. 63-68.
16. Võ Minh Phương (2018), *Nghiên cứu nồng độ leptin, adiponectin huyết tương và tỷ leptin/adiponectin trên đối tượng thừa cân-béo phì*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế.
17. Hồ Thị Kim Thanh (2013), *Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ, tình trạng kháng insulin và hiệu quả can thiệp ở người cao tuổi mắc hội chứng chuyển hóa*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
18. Lê Quang Toàn (2016), *Nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương với kháng insulin và hiệu quả bổ sung vitamin D đối với kháng insulin trong đái tháo đường thai kỳ*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

19. Trần Minh Triết (2019), *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 sỹ Y học, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế.
20. Trịnh Kiến Trung (2015), *Nghiên cứu nồng độ acid uric máu, Bệnh gút và hội chứng chuyển hóa ở người từ 40 tuổi trở lên tại thành phố Cần Thơ*, Luận án Tiến sỹ Y học, Học viện Quân Y.
21. Bùi Quang Vinh, Hoàng Nghĩa Nam, Nguyễn Trung Kiên (2012), “Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ hội chứng chuyển hóa ở người cao tuổi tại tỉnh Nghệ An”, *Tạp chí Nội tiết-Đái tháo đường-Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học-Hội nghị Nội tiết & Đái tháo đường toàn quốc lần thứ VI*, 6(1), tr. 735-738.

TIẾNG ANH

22. Abbas MA (2017), “Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue”, *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 165, pp. 369-381.
23. Abbott (2016), “Overview of Quality System and Manufacturing Information”, <https://www.accessdata.fda.gov/cdrh-docs/pdf15/K153375.pdf>. 03/06/2020.
24. Abu-Farha M, Al Madhoun A, Abubaker J (2016), “The Rise and the Fall of Betatrophin/ANGPTL8 as an Inducer of β -Cell Proliferation”, *Journal of diabetes research*, 2016, pp. 4860595.
25. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong RJ (2015), “Prevalence of the Metabolic Syndrome in the United States, 2003-2012”, *JAMA*, 313 (19), pp. 1973-1974.

26. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J (2005), "The metabolic syndrome—a new worldwide definition", *The Lancet*, 366 (9491), pp. 1059-1062.
27. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J (2006), "Metabolic syndrome—a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation", *Diabetic Medicine*, 23 (5), pp. 469-480.
28. Al-Dabhani K et al (2017), "Prevalence of vitamin D deficiency and association with metabolic syndrome in a Qatari population", *Nutrition & diabetes*, 7 (4), pp. e263.
29. Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Al-Attas OS, Khan N, Alfawaz HA, Alghanim SA et al (2014), "Gender-dependent associations between socioeconomic status and metabolic syndrome: a cross-sectional study in the adult Saudi population", *BMC Cardiovascular Disorders*, 14 (1), pp. 51.
30. Allam R, Pant R, Uthappa C, Dinaker M, Oruganti G et al (2018), "Prevalence of Vitamin D Deficiency, Metabolic Syndrome and Association Between the Two in a South Asian Population", *J Nutr Disorders Ther*, 8 (229), pp. 2161-0509.1000229.
31. Al-Mahmood A. K et al (2006), "Insulin sensitivity and secretory status of a healthy malay population", *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS*, 13 (2), pp. 37-44.
32. Altieri B, Grant WB, Della Casa S, Orio F, Pontecorvi A, Colao A et al (2017), "Vitamin D and pancreas: The role of sunshine vitamin in the pathogenesis of diabetes mellitus and pancreatic cancer", *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57 (16), pp. 3472-3488.

33. American Diabetes Association (2019), “2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes–2019”, *Diabetes care*, 42 (Supplement 1), pp. S13-S28.
34. Angellotti E, Pittas AG (2017), “The Role of Vitamin D in the Prevention of Type 2 Diabetes: To D or Not to D?”, *Endocrinology*, 158 (7), pp. 2013-2021.
35. Aparna P, Muthathal S, Nongkynrih B, Gupta SK (2018), “Vitamin D deficiency in India”, *Journal of family medicine and primary care*, 7 (2), pp. 324-330.
36. Aquino SLS, da Cunha ATO, Pereira HT, Freitas EPS, Fayh APT, Lima JG et al (2018), “Predictors of 25-hydroxyvitamin D status among individuals with metabolic syndrome: a cross-sectional study”, *Diabetology & metabolic syndrome*, 10, pp. 45-45.
37. Aquino SLS, Cunha ATO, Lima JG, Sena-Evangelista KCM, Oliveira AG, Cobucci RN et al (2020), “Effects of vitamin D supplementation on fasting glucose, dyslipidemia, blood pressure, and abdominal obesity among patients with metabolic syndrome: a protocol for systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials”, *Systematic Reviews*, 9 (1), pp. 176.
38. Ascaso JF, Pardo S, Real JT, Lorente RI, Priego A, Carmena R (2003), “Diagnosing Insulin Resistance by Simple Quantitative Methods in Subjects With Normal Glucose Metabolism”, *Diabetes care*, 26 (12), pp. 3320.

39. Ashraf AP, Huisingh C, Alvarez JA, Wang X, Gower BA (2014), “Insulin Resistance Indices Are Inversely Associated With Vitamin D Binding Protein Concentrations”, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99 (1), pp. 178-183.
40. Badawi A, Sayegh S, Sadoun E, Al-Thani M, Arora P, Haddad PS (2014), “Relationship between insulin resistance and plasma vitamin D in adults”, *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 7, pp. 297.
41. Barbalho SM, Tofano RJ, de Campos AL, Rodrigues AS, Quesada K, Bechara MD et al (2018), “Association between vitamin D status and metabolic syndrome risk factors”, *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 12 (4), pp. 501-507.
42. Barja-Fernández S, Aguilera CM, Martínez-Silva I, Vazquez R, Gil-Campos M, Olza J et al (2018), “25-Hydroxyvitamin D levels of children are inversely related to adiposity assessed by body mass index”, *Journal of physiology and biochemistry*, 74 (1), pp. 111-118.
43. Bermudez V, Salazar J, Martínez MS, Chávez-Castillo M, Olivar LC, Calvo MJ et al (2016), “Prevalence and associated factors of insulin resistance in adults from Maracaibo City, Venezuela”, *Advances in preventive medicine*, 2016.
44. Berridge MJ (2017), “Vitamin deficiency and diabetes”, *Biochemical Journal*, 474 (8), pp. 1321-1332.
45. Bhatt S. P et al (2020), “Vitamin D Supplementation in Overweight/obese Asian Indian Women with Prediabetes Reduces

- Glycemic Measures and Truncal Subcutaneous Fat: A 78 Weeks Randomized Placebo-Controlled Trial (PREVENT-WIN Trial)”, *Scientific Reports* 10 (1), pp. 220.
46. Bianco A, Chiefari E, Nobile CG, Foti D, Pavia M, Brunetti A (2015), “The association between HMGA1 rs146052672 variant and type 2 diabetes: a transethnic meta-analysis”, *PLoS One*, 10 (8).
 47. Bikle DD (2014), “Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications”, *Chemistry & biology*, 21 (3), pp. 319-329.
 48. Borch-Johnsen K (2013), “Epidemiology of the metabolic syndrome”, *The metabolic syndrome*, Springer, pp. 7-16.
 49. Carnero R, Antonio E (2019), “SUN-138 Association Between The Deficit Of 25 (oh) Vitamin D, Metabolic Syndrome And New Onset Of Type 2 Diabetes”, *Journal of the Endocrine Society*, 3 (Suppl 1), pp. SUN-138.
 50. Combs Gerald F, McClung James P (2017), “Chapter 7 - Vitamin D”, *The Vitamins: Fundamental Aspects in Nutrition and Health*, Fifth Edition, Elsevier Inc, 7, pp. 161-206.
 51. Chailurkit L-O, Aekplakorn W, Ongphiphadhanakul B (2011), “Regional variation and determinants of vitamin D status in sunshine-abundant Thailand”, *BMC public health*. 11, pp. 853-853.
 52. Chiang JM, Stanczyk FZ, Kanaya AM (2018), “Vitamin D Levels, Body Composition, and Metabolic Factors in Asian Indians: Results from the Metabolic Syndrome and Atherosclerosis in South Asians Living in

- America Pilot Study”, *Annals of Nutrition and Metabolism*, 72 (3), pp. 223-230.
53. Choi HS, Oh HJ, Choi H, Choi WH, Kim JG, Kim KM et al (2011), “Vitamin D Insufficiency in Korea—A Greater Threat to Younger Generation: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2008”, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96 (3), pp. 643-651.
 54. Dutta D, Maisnam I, Shrivastava A, Sinha A, Ghosh S, Mukhopadhyay P et al (2013), “Serum vitamin-D predicts insulin resistance in individuals with prediabetes”, *The Indian journal of medical research*, 138(6), 853–860.
 55. El Hajj C, Chardigny J-M, Boirie Y, Yammine K, Helou M, Walrand S (2018), “Effect of vitamin D treatment on glucose homeostasis and metabolism in lebanese older adults: A randomized controlled trial”, *The journal of nutrition, health & aging*, 22 (9), pp. 1128-1132.
 56. Farhat KH, Arafa MA, Rabah DM, Amin HS, Ibrahim NK (2019), “Vitamin D status and its correlates in Saudi male population”, *BMC public health*, 19 (1), pp. 211-211.
 57. Friedrich N, Thuesen B, Jørgensen T, Juul A, Spielhagen C, Wallaschofski H et al (2012), “The association between IGF-I and insulin resistance: a general population study in Danish adults”, *Diabetes care*, 35(4), pp.768-773.
 58. Fu J, Hou C, Li L, Feng D, Li G, Li M et al (2016), “Vitamin D modifies the associations between circulating betatrophin and cardiometabolic risk

factors among youths at risk for metabolic syndrome”, *Cardiovascular diabetology*, 15 (1), pp. 142.

59. Fu J, Han L, Zhao Y, Li G, Zhu Y, Li Y et al (2018), “Vitamin D levels are associated with metabolic syndrome in adolescents and young adults: The BCAMS study”, *Clinical Nutrition*, 38 (5), pp. 2161-2167.
60. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Shaw JE, Zimmet PZ et al (2012), “Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years: results from a national, population-based prospective study (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study: AusDiab)”, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97 (6), pp. 1953-1961.
61. Gao Y, Zheng T, Ran X, Ren Y, Chen T, Zhong L et al (2018), “Vitamin D and incidence of prediabetes or Type 2 diabetes: a four-year follow-up community-based study”, *Disease markers*, 2018.
62. Gayoso-Diz P, Otero-Gonzalez A, Rodriguez-Alvarez MX et al (2011), “Insulin resistance index (HOMA-IR) levels in a general adult population: curves percentile by gender and age. The EPIRCE study”, *Diabetes research and clinical practice*, 94 (1), pp. 146-155.
63. Genzen JR, Gosselin JT, Wilson TC, Racila E, Krasowski MD (2013), “Analysis of vitamin D status at two academic medical centers and a national reference laboratory: result patterns vary by age, gender, season, and patient location”, *BMC endocrine disorders*, 13 (1), pp. 52.
64. Ghadieh R, Mattar Bou Mosleh J, Al Hayek S, Merhi S, El Hayek Fares J (2018), “The relationship between hypovitaminosis D and

- metabolic syndrome: a cross sectional study among employees of a private university in Lebanon”, *BMC Nutrition*, 4 (1), pp. 36.
65. Gil A, Plaza-Diaz J, Mesa MD (2018), “Vitamin D: Classic and Novel Actions”, *Annals of Nutrition and Metabolism*, 72 (2), pp. 87-95.
 66. Golzarand M et al (2018), “Vitamin D supplementation and body fat mass: a systematic review and meta-analysis”, *European Journal of Clinical Nutrition*, 72 (10), pp. 1345-1357.
 67. Goncalves A, Amiot MJ (2017), “Fat-soluble micronutrients and metabolic syndrome”, *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 20 (6), pp. 492-497.
 68. Gonzalez-Franquesa A, Patti ME (2017), “Insulin resistance and mitochondrial dysfunction”, *Mitochondrial Dynamics in Cardiovascular Medicine*, Springer, pp. 465-520.
 69. Gradillas-García A, Álvarez J, Rubio JA, de Abajo FJ (2015), “Relationship between vitamin D deficiency and metabolic syndrome in adult population of the Community of Madrid”, *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*, 62 (4), pp. 180-187.
 70. Gutch M et al (2015), “Assessment of insulin sensitivity/resistance”, *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 19 (1), pp. 160-164.
 71. Han B, Wang X, Wang N, Li Q, Chen Y, Zhu C et al (2017) “Investigation of vitamin D status and its correlation with insulin resistance in a Chinese population”, *Public health nutrition*, 20 (9), pp. 1602-1608.

72. Han B, Li Q, Wang N, Chen Y, Zhu C, Chen Y et al (2018), “Sexual Dimorphism for the Association between Vitamin D and Insulin Resistance in Chinese People”, *International journal of endocrinology*, 2018, pp. 1216370.
73. Herningtyas EH, Ng TS (2019), “Prevalence and distribution of metabolic syndrome and its components among provinces and ethnic groups in Indonesia”, *BMC public health*, 19 (1), pp. 377-377.
74. Herrmann M, Farrell C-JL, Pusceddu I, Fabregat-Cabello N, Cavalier E (2017), “Assessment of vitamin D status—a changing landscape”, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 55 (1), pp. 3-26.
75. Hien VTT, Lam NT, Skeaff CM, Todd J, McLean JM, Green TJ (2012), “Vitamin D status of pregnant and non-pregnant women of reproductive age living in Hanoi City and the Hai Duong province of Vietnam”, *Maternal & Child Nutrition*, 8 (4), pp. 533-539.
76. Hii CS, Ferrante A (2016), “The non-genomic actions of vitamin D”, *Nutrients*, 8 (3), pp. 135.
77. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA et al (2014), “A systematic review of vitamin D status in populations worldwide”, *Br J Nutr*, 111 (1), pp. 23-45.
78. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al (2011), “Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline”, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96 (7), pp. 1911-1930.

79. Ho-Pham LT, Nguyen ND, Lai TQ, Eisman JA, Nguyen TV (2010), "Vitamin D status and parathyroid hormone in a urban population in Vietnam", *Osteoporosis International*, 22(1), pp. 241-248.
80. Hu Z, Chen Ja, Sun X, Wang L, Wang A (2019), "Efficacy of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: A meta-analysis of interventional studies", *Medicine*, 98 (14).
81. Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C (2008), "25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort", *Diabetes*, 57 (2), pp. 298-305.
82. Hyppönen E, Boucher BJ (2018), "Vitamin D, Obesity, and the Metabolic Syndrome", *Vitamin D*, Elsevier, pp. 425-444.
83. Jiang B, Zheng Y, Chen Y, Chen Y, Li Q, Zhu C et al (2018), "Age and gender-specific distribution of metabolic syndrome components in East China: role of hypertriglyceridemia in the SPECT-China study", *Lipids in Health and Disease*, 17 (1), pp. 92.
84. Ju SY, Jeong HS, Kim DH (2014), "Blood vitamin D status and metabolic syndrome in the general adult population: a dose-response meta-analysis", *J Clin Endocrinol Metab*, 99 (3), pp. 1053-1063.
85. Kaur J (2014), "A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome", *Cardiology research and practice*, 2014, pp. 943162.
86. Kayaniyil S, Vieth R, Retnakaran R, Knight JA, Qi Y, Gerstein HC et al (2010), "Association of vitamin D with insulin resistance and β -cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes", *Diabetes care*, 33 (6), pp. 1379-1381.

87. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL (2010), "Vitamin D Deficiency in Adults: When to Test and How to Treat", *Mayo Clinic proceedings*, 85 (8), pp. 752-758.
88. Krentz AJ, Scuteri A (2017), "Insulin resistance and the metabolic syndrome", *Diabetes in Old Age*, pp. 177-212.
89. Khazaei Z, Khazaei S, Beigrezaei S, Nasri H (2017), "Vitamin D deficiency in healthy people and its relationship with gender and age", *Journal of Parathyroid Disease*. 6 (1), pp. 16-18.
90. Laillou A, Wieringa F, Tran TN, Van PT, Le BM, Fortin S et al (2013), "Hypovitaminosis D and mild hypocalcaemia are highly prevalent among young Vietnamese children and women and related to low dietary intake", *PloS one*, 8 (5), pp. e63979.
91. Lan Y, Mai Z, Zhou S, Liu Y, Li S, Zhao Z et al (2018), "Prevalence of metabolic syndrome in China: An up-dated cross-sectional study", *PLoS One*, 13 (4), pp. e0196012.
92. Lu L, Yu Z, Pan A, Hu FB et al (2009), "Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals", *Diabetes care*, 32 (7), pp. 1278-1283.
93. Lu, Y., Liu, M., Pei, Y et al (2015), "Low levels of serum 25-hydroxyvitamin D and risk of metabolic syndrome in China", *International journal of clinical and experimental medicine*, 8 (8), pp. 13790-13796.
94. Manna P, Achari AE, Jain SK (2018), "1,25(OH)₂-vitamin D₃ upregulates glucose uptake mediated by SIRT1/IRS1/GLUT4 signaling cascade in C2C12 myotubes", *Molecular and cellular biochemistry*, 444 (1-2), pp. 103-108.

95. Mashahit MA, Ezzat EM (2017), "Vitamin D and Insulin Resistance in Metabolic Syndrome", *Asian Journal of Medicine and Health*, pp. 1-6.
96. Miñambres I, Sanchez-Quesada JL, Pérez A (2015), "The association between hypovitaminosis D and metabolic syndrome: current understanding", *Clinical Lipidology*, 10 (6), pp. 513-524.
97. Mirhoseini M, Daemi H, Babaiee MM, Asadi-Samani M, Mirhoseini L, Sedehi M (2018), "The relationship between vitamin D deficiency and metabolic syndrome in obese individuals", *Journal of Renal Injury Prevention*, 7 (4), pp. 275-279.
98. Mitri J, Nelson J, Ruthazer R, Garganta C, Nathan DM, Hu FB et al (2014), "Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of metabolic syndrome: an ancillary analysis in the Diabetes Prevention Program", *European journal of clinical nutrition*, 68 (3), pp. 376.
99. Mousa A, Naderpoor N, de Courten MPJ, Scragg R, de Courten B (2017), "25-hydroxyvitamin D is associated with adiposity and cardiometabolic risk factors in a predominantly vitamin D-deficient and overweight/obese but otherwise healthy cohort", *J Steroid Biochem Mol Biol*, 173, pp. 258-264.
100. Muley AS, Iyer UM. A (2014), "A Pilot Study On Vitamin-D Status And Metabolic Syndrome In Adult Indian Population", *International Journal of Applied Sciences and Biotechnology*, 2 (2), pp. 126-131.
101. Miñambres I et al (2012), "The association of hypovitaminosis d with the metabolic syndrome is independent of the degree of obesity", *ISRN endocrinology*. 2012, pp. 691803-691803.

102. Muñoz-Garach A, García-Fontana B, Muñoz-Torres M (2019), “Vitamin D Status, Calcium Intake and Risk of Developing Type 2 Diabetes: An Unresolved Issue”, *Nutrients*, 11 (3), pp. 642.
103. Muscogiuri G, Barrea L, Somma CD, Laudisio D, Salzano C, Pugliese G et al (2019), “Sex Differences of Vitamin D Status across BMI Classes: An Observational Prospective Cohort Study”, *Nutrients*, 11 (12), pp. 3034.
104. Mutt SJ, Jokelainen J, Sebert S, Auvinen J, Järvelin M-R, Keinänen-Kiukaanniemi S et al (2019), “Vitamin D Status and Components of Metabolic Syndrome in Older Subjects from Northern Finland (Latitude 65° North)”, *Nutrients*, 11 (6), pp. 1229.
105. Nitsa A, Toutouza M, Machairas N, Mariolis A, Philippou A, Koutsilieris M (2018), “Vitamin D in cardiovascular disease”, *in vivo*, 32 (5), pp. 977-981.
106. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA (2018), “Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease”, *Cardiovascular Diabetology*, 17 (1), pp. 122.
107. Pang S-j, Man Q-Q, Song S, Song P-K, Liu Z, Li Y-Q et al (2018), “Relationships of Insulin Action to Age, Gender, Body Mass Index, and Waist Circumference Present Diversely in Different Glycemic Statuses among Chinese Population”, *Journal of diabetes research*. 2018.
108. Park J-H, Hong IY, Chung JW, Choi HS (2018), “Vitamin D status in South Korean population: seven-year trend from the KNHANES”, *Medicine*, 97 (26).

109. Park S-Y, Park Y-K, Cho K-H, Choi H-J, Han J-H, Han K-D et al (2015), "Normal range albuminuria and metabolic syndrome in South Korea: the 2011-2012 Korean National Health and Nutrition Examination Survey", *PLoS One*, 10 (5).
110. Pereira-Santos M, Costa PRF, Assis AMO, Santos CAST, Santos DB (2015), "Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis", *Obesity Reviews*, 16 (4), pp. 341-349.
111. Piantanida E, Gallo D, Veronesi G, Dozio E, Trotti E, Lai A et al (2017), "Cardiometabolic healthy and unhealthy obesity: does vitamin D play a role?", *Endocrine connections*, 6 (8), pp. 943-951.
112. Powe CE, Evans MK, Wenger J, Zonderman AB, Berg AH, Nalls M et al (2013), "Vitamin D-Binding Protein and Vitamin D Status of Black Americans and White Americans", *New England Journal of Medicine*, 369 (21), pp. 1991-2000.
113. Pramono A, Jocken JWE, Blaak EE, van Baak MA (2020), "The Effect of Vitamin D Supplementation on Insulin Sensitivity: A Systematic Review and Meta-analysis", *Diabetes care*, 43 (7), pp. 1659.
114. Prasad P, Kochhar A (2016), "Interplay of vitamin D and metabolic syndrome: a review", *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 10 (2), pp. 105-112.
115. Phetkrajaysang N, Sansanayudh N, Wongwiwatthananut S, Krittiyanunt S (2013), "Prevalence of vitamin D deficiency and association of serum vitamin D level with anthropometric and metabolic factors in metabolic syndrome patients", *Asian Biomedicine*, 7 (2), pp. 227-235.

116. Qi Y, Guo X, Guo S (2016), “Insulin Resistance in Obesity”, In: Ahima RS, editor. *Metabolic Syndrome: A Comprehensive Textbook*, Springer International Publishing, Cham, pp. 479-504.
117. Qu H-Q, Li Q, Rentfro AR, Fisher-Hoch SP, McCormick JB (2011), “The definition of insulin resistance using HOMA-IR for Americans of Mexican descent using machine learning”, *PloS one*, 6(6), p.e21041.
118. Ross A, Yaktine A, Del Valle H, IOM (Institute of Medicine) (2011), *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*, The National Academies Press, Washington, DC.
119. Roth DE, Abrams SA, Aloia J, Bergeron G, Bourassa MW, Brown KH et al (2018), “Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries”, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1430 (1), pp. 44-79.
120. Ruiz-Ojeda FJ, Anguita-Ruiz A, Leis R, Aguilera CM (2018), “Genetic Factors and Molecular Mechanisms of Vitamin D and Obesity Relationship”, *Annals of Nutrition and Metabolism*, pp. 89-99.
121. Sanghera DK, Sapkota BR, Aston CE, Blackett PR (2017), “Vitamin D Status, Gender Differences and Cardiometabolic Health Disparities”, *Annals of Nutrition and Metabolism*, 70 (2), pp. 79-87.
122. Sattar N, Welsh P, Preiss D (2015), “The insulin resistance syndrome”, *International textbook of diabetes mellitus*. 4th edn. Chichester: Wiley Blackwell, pp. 339-412.
123. Scragg R, Sowers M, Bell C (2004), “Serum 25-Hydroxyvitamin D, Diabetes, and Ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey”, *Diabetes care*, 27 (12), pp. 2813-2818.

124. Schmitt EB, Nahas-Neto J, Bueloni-Dias F, Poloni PF, Orsatti CL, Petri Nahas EA (2018), “Vitamin D deficiency is associated with metabolic syndrome in postmenopausal women”, *Maturitas*, 107, pp. 97-102.
125. Sentinelli F, Bertocchini L, Barchetta I, Capoccia D, Incani M, Pani M et al (2016), “The vitamin D receptor (VDR) gene rs11568820 variant is associated with type 2 diabetes and impaired insulin secretion in Italian adult subjects, and associates with increased cardio-metabolic risk in children”, *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 26 (5), pp. 407-413.
126. Singh Y et al (2020), “Emerging prospects of vitamin D3 in metabolic syndrome: A proof of concept (POC) approach targeting inflammation”, *Excli j*, 19, pp. 1512-1516.
127. Sun X, Cao ZB, Tanisawa K, Ito T, Oshima S, Higuchi M (2016), “Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in Japanese adults: a secondary analysis of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial”, *Nutr Res*, 36 (10), pp. 1121-1129.
128. Sung K.C et al (2016), “High levels of serum vitamin D are associated with a decreased risk of metabolic diseases in both men and women, but an increased risk for coronary artery calcification in Korean men”, *Cardiovascular diabetology*, 15 (1), pp. 112.
129. Swarup S, Zeltser R (2018), “Metabolic syndrome”, *StatPearls [Internet]*, StatPearls Publishing.
130. Szymczak-Pajor I, Śliwińska A (2019), “Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance”, *Nutrients*, 11 (4), pp. 794.

131. Tabesh M, Azadbakht L, Faghihimani E, Tabesh M, Esmailzadeh A (2014), "Effects of calcium–vitamin D co-supplementation on metabolic profiles in vitamin D insufficient people with type 2 diabetes: a randomised controlled clinical trial", *Diabetologia*, 57 (10), pp. 2038-2047.
132. Tepper S, Shahar D, Geva D, Avizohar O, Nodelman M, Segal E et al (2014), "Identifying the threshold for vitamin D insufficiency in relation to cardiometabolic markers", *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 24 (5), pp. 489-494.
133. Tepper S, Shahar D, Geva D, Ish-Shalom S (2016), "Differences in homeostatic model assessment (HOMA) values and insulin levels after vitamin D supplementation in healthy men: a double-blind randomized controlled trial", *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 18 (6), pp. 633-637.
134. 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", *Clinical biochemistry*, 47 (6), pp. 432-438.
135. Van der Valk ES, Savas M, van Rossum EFC (2018), "Stress and Obesity: Are There More Susceptible Individuals?", *Current Obesity Reports*, 7 (2), pp. 193-203.
136. Vigna L, Cassinelli L, Tirelli AS, Felicetta I, Napolitano F, Tomaino L et al (2017), "25(OH)D Levels in Relation to Gender, Overweight, Insulin Resistance, and Inflammation in a Cross-Sectional Cohort of Northern Italian Workers: Evidence in Support of Preventive Health

- Care Programs”, *Journal of the American College of Nutrition*, 36 (4), pp. 253-260.
137. Wang C, Yin F, Jing S, Wang R, Jia X, Ma N et al (2016), “Vitamin D levels and insulin resistance in young Chinese obese men with normal glucose tolerance”, *International Journal of Clinical & Experimental Medicine*, 9 (6).
 138. Wang C, Wang R, Lu Q, Yang J, Chang B (2019), “Association between serum 25-hydroxyvitamin D and adiposity measurements in Chinese young men with normal glucose tolerance”, *International journal of clinical and experimental medicine*, 12 (1), pp. 873-882.
 139. Wang H, Chen W, Li D, Yin X, Zhang X, Olsen N et al (2017), “Vitamin D and Chronic Diseases”, *Aging and disease*, 8 (3), pp. 346-353.
 140. Wimalawansa SJ (2018), “Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome”, *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 175, pp. 177-189.
 141. World Health Organization. Regional Office for the Western P (2000), *The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment*, Sydney: Health Communications Australia, pp. 55.
 142. Yan X, Zhang N, Cheng S, Wang Z, Qin Y (2019), “Gender Differences in Vitamin D Status in China”, *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, pp. 7094-7099.
 143. Yao Y, Zhu L, He L, Duan Y, Liang W, Nie Z et al (2015), “A meta-analysis of the relationship between vitamin D deficiency and obesity”, *International journal of clinical and experimental medicine*, pp. 14977-14984.

144. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A (2019), "Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms", *Journal of Cellular Physiology*, 234 (6), pp. 8152-8161.
145. Yu H-J, Kwon M-J, Woo H-Y, Park H (2016), "Analysis of 25-Hydroxyvitamin D Status According to Age, Gender, and Seasonal Variation", *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 30 (6), pp. 905-911
146. Yu S, Fang H, Han J, Cheng X, Xia L, Li S et al (2015), "The high prevalence of hypovitaminosis D in China: a multicenter vitamin D status survey", *Medicine*, 94 (8), pp. e585.
147. Ziaee A, Esmailzadehha N, Oveisi S, Ghorbani A, Ghanei L (2015), "The threshold value of homeostasis model assessment for insulin resistance in Qazvin Metabolic Diseases Study (QMDS): assessment of metabolic syndrome", *JRHS Journal of Research in Health Sciences*, pp. 94-100.
148. Ziki MDA, Mani A (2016), "Metabolic syndrome: genetic insights into disease pathogenesis", *Current opinion in lipidology*, 27 (2), pp. 162.

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

1. Nguyễn Trọng Nghĩa, Nguyễn Thị Nhạn, Đào Thị Dừa, Trần Thừa Nguyên, Lê Thị Diệu Phương (2019), “Khảo sát nồng độ vitamin D và tình trạng kháng insulin trên đối tượng có hội chứng chuyển hóa”, *Tạp chí Nội tiết–Đái tháo đường–Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học–Hội nghị Nội tiết & Đái tháo đường toàn quốc lần thứ IX*, 33(2), tr. 174-182.
2. Nguyễn Trọng Nghĩa, Nguyễn Thị Nhạn, Đào Thị Dừa (2019), “Giá trị của nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương trong dự báo hội chứng chuyển hóa”, *Tạp chí Y dược học–Trường Đại học Y dược Huế*, tập 9, số 6-7, tr.76-81.

PHỤ LỤC

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC
BỘ MÔN NỘI

PHIẾU ĐIỀU TRA

*“Nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương
với tình trạng kháng insulin và hội chứng chuyển hóa”*

I. PHẦN HÀNH CHÍNH

1. Họ tên:
2. Giới: Nam ☐ Nữ ☐
3. Năm sinh:
4. Địa chỉ:
5. Nghề nghiệp:

II. Lâm sàng

6. Mắc ĐTĐ típ 2: Có ☐ Không ☐ Năm phát hiện:.....
Điều trị: Có ☐ Không ☐
7. Mắc THA: Có ☐ Không ☐ Năm phát hiện:.....
Điều trị: Có ☐ Không ☐
8. Tăng triglycerid máu: Có ☐ Không ☐ Năm phát hiện:.....
Điều trị đặc hiệu loại RLLP này: Có ☐ Không ☐
9. Giảm HDL-C máu: Có ☐ Không ☐
Năm phát hiện bệnh:.....
Điều trị đặc hiệu loại RLLP này: Có ☐ Không ☐
10. Tiêu chuẩn loại trừ khỏi nghiên cứu:
- 10.1. Đang mang thai: Có ☐ Không ☐
- 10.2. Đang sử dụng các thuốc có chứa vitamin D: Có ☐ Không ☐
- 10.3. Đang mắc các bệnh cấp tính: Có ☐ Không ☐

- 10.4. Đang mắc các bệnh lý ác tính: Có ☐ Không ☐
- 10.5. Đang mắc các bệnh lý tự miễn: Có ☐ Không ☐
- 10.6. Các đối tượng có các bệnh lý mạn tính (xơ gan, suy thận mạn, bệnh tuyến cận giáp, loãng xương, nhuyễn xương, dùng corticoid dài ngày > 1 tháng), ĐTĐ: Có ☐ Không ☐
- 10.7. Các đối tượng bị dị tật vùng bụng, cột sống lồng ngực: Có ☐ Không ☐
- 10.8. Các đối tượng không thể tự đứng được: Có ☐ Không ☐
- 10.9. Các đối tượng sa sút trí tuệ nặng: Có ☐ Không ☐
11. Chiều cao:.....m
12. Cân nặng:.....kg
13. Vòng bụng:.....cm
14. Huyết áp tâm thummHg
15. Huyết áp tâm trương..... mmHg

III. Cận lâm sàng

16. Glucose máu lúc đói:.....mmol/L
17. Insulin máu lúc đói:..... μ IU/mL
18. Triglycerid:.....mmol/L
19. HDL-C:.....mmol/L
20. 25-hydroxyvitamin D:.....ng/mL

Huế, ngày.....tháng.....năm.....

Người thực hiện

DANH SÁCH ĐỐI TƯỢNG THAM GIA NGHIÊN CỨU

STT	Họ và tên	Tuổi		Mã phiếu khám	Ngày làm bệnh án	Địa chỉ
		Nam	Nữ			
1	Phan Trương Hoài A.	29		1900037869	22/3/2019	Hòa Hương, TP Tam Kỳ
2	Hoàng Thị A.		56	1900144908	17/9/2019	Phù Hóa, Quảng Trạch, Quảng Bình
3	Lê Thị B.		56	1900021276	22/2/2019	Phước Vĩnh, TP Huế
4	Bùi Quang B.	47		1900200169	27/1/2019	Hải Tân, Hải Lăng, Quảng Trị
5	Trần Ch.	55		1900153593	2/10/2019	Trường An, TP Huế
6	Nguyễn Thị Ch.		37	1800115831	10/9/2018	Điền Hương, Phong Điền, TT Huế
7	Huỳnh Ch.	78		1800103013	15/8/2018	Phú Thuận, Phú Vang, TT Huế
8	Võ Thị D.		43	1800132371	9/10/2018	Lộc An, Phú Lộc, TT Huế
9	Bùi Văn D.	44		1800153546	16/11/2018	Hương Sơ, TP Huế
10	Cao Dương D.	42		1800128816	3/10/2018	Quảng Phương, Quảng Trạch, Quảng Bình
11	Lê Thị D.		36	1900046166	4/4/2019	Triệu Đại, Triệu Phong, Quảng Trị
12	Nguyễn Hữu D.	35		1800145508	1/11/2018	Triệu Thuận, Triệu Phong, Quảng Trị
13	Nguyễn Thị D.		59	1900025250	1/3/2019	Lăng Cô, Phú Lộc, TT Huế
14	Lương Quang D.	27		1800129066	3/10/2018	Lao Bảo, Hướng Hóa, Quảng Trị
15	Nguyễn Thị D.		33	1800132100	9/10/2018	Bố Trạch, Quảng Trạch, Quảng Bình
16	Lê Quang D.	50		1800172970	28/12/2018	Tân Thành, Hướng Hóa, Quảng Trị
17	Trần Thị Kim D.		40	1900031886	13/3/2019	Quảng Xuân, Quảng Trạch, Quảng Bình
18	Hoàng Thị D.		56	1900081378	3/6/2019	Hướng Trạch, Bố Trạch, Quảng Bình
19	Nguyễn Thị D.		56	1900116755	30/7/2019	Hải Trạch, Bố Trạch, Quảng Bình
20	Trần Thị Đ.		53	1900079718	31/5/2019	Vĩnh Ninh, Quảng Ninh, Quảng Bình
21	Nguyễn Thị Đ.		59	1800170037	21/12/2018	A Lưới, TT Huế
22	Lê Thị E.		80	1900178710	15/11/2019	Lộc Bình, Phú Lộc, TT Huế
23	Võ Thị G.		52	2000003086	8/1/2020	An Bình, Lý Sơn, Quảng Ngãi
24	Trần Thị G.		69	1900022479	25/2/2019	Phong Thu, Phong Điền, TT Huế
25	Trần Gi.	41		1700101206	19/9/2018	Lộc Trì, Phú Lộc, TT Huế
26	Mai Thị H.		55	1900102894	9/7/2019	Kiến Giang, Lệ Thủy, Quảng Bình
27	Hồ Văn H.	39		1800169832	21/12/2018	Trà Bùi, Trà My, Quảng Nam
28	Võ Thị H.		67	1900067334	10/5/2019	Dương Thủy, Lệ Thủy, Quảng Bình
29	Nguyễn Thị Minh H.		51	1800145548	1/11/2020	Sịa, Quảng Điền, TT Huế
30	Trần Thị H.		64	1800138647	19/10/2018	Đông Trạch, Bố Trạch, Quảng Bình
31	Nguyễn Thị H.		67	1800103147	15/8/2018	Lộc An, Phú Lộc, TT Huế
32	Nguyễn Thị H.		37	1900173477	5/11/2019	Phú Xuân, Phú Vang, TT Huế

33	Nguyễn Thị H.		65	1900058771	22/4/2019	Bến Quan, Vĩnh Linh, Quảng Trị
34	Trần Văn H.	40		1900030535	11/3/2019	Trường Sơn, Quảng Ninh, Quảng Bình
35	Nguyễn Thị H.		50	1900090415	18/6/2019	Nam Yang, Đăk Đoa, Gia Lai
36	Hà Thị H.		53	1800126721	28/9/2018	Bình Thành, Hương Trà, TT Huế
37	Lê Thị H.		59	2000016329	11/2/2020	Quảng Ngạn, Quảng Điền, TT Huế
38	Nguyễn Thị H.		41	1900047251	5/4/2019	Lộc Thủy, Phú Lộc, TT Huế
39	Phan Thị H.		39	1900163382	18/10/2019	Khe Sanh, Hướng Hóa, Quảng Trị
40	Nguyễn Thị H.		50	1800102912	15/8/2018	Quảng Thọ, Ba Đồn, Quảng Bình
41	Võ Thị Thu H.		52	1800128984	3/10/2018	Hương Thọ, Hương Trà, TT Huế
42	Nguyễn Thị H.		37	1900067589	10/5/2019	A Lưới, TT Huế
43	Đoàn Thị H.		53	1900200260	27/12/2019	Vinh Hưng, Phú Lộc, TT. Huế
44	Nguyễn Văn H.	46		1900022858	25/2/2019	Thanh Thủy, Lệ Thủy, Quảng Bình
45	Lê Thị H.		55	1800169945	21/10/2018	Lộc Vĩnh, Phú Lộc, TT. Huế
46	Trần Thị Mỹ H.		54	1900038145	22/3/2019	Quảng Thành, Quảng Điền, TT Huế
47	Nguyễn Thị H.		59	1900090677	18/6/2019	Vinh Giang, Phú Lộc, TT Huế
48	Nguyễn Thị Diệu H.		40	1900185679	28/11/2019	Tân Thành, Hướng Hóa, Quảng Trị
49	Phan Thị H.		46	2000020018	18/2/2020	Quảng Tân, Quảng Trạch, Quảng Bình
50	Bảo L.	39		2000003286	8/1/2020	Phường 5, Phú Nhuận, TP HC Minh
51	Phạm Thị L.		43	1800141590	25/10/2018	Đồng Hà, Quảng Trị
52	Hoàng Thị L.		55	1900144658	17/9/2019	Lộc An, Phú Lộc, TT Huế
53	Nguyễn Đức L.	57		1900080906	3/6/2019	Hải Chánh, Hải Lăng, Quảng Trị
54	Lê Thị L.		41	1800124246	24/9/2018	Bến Quan, Vĩnh Linh, Quảng Trị
55	Mai Văn L.	62		1900153561	2/10/2019	Diên Hồng, TP Pleiku
56	Trần Thị L.		49	1800169938	21/12/2018	Cửa Việt, Gio Linh, Quảng Trị.
57	Trần Văn L.	47		1900112207	23/7/2019	Trị An, TP Buôn Ma Thuột
58	Nguyễn Văn L.	52		2000016493	11/2/2020	Krông Klang, Đa Krông, Quảng Trị
59	Lê Thị L.		76	1900022697	25/2/2019	Thủy Phú, Hương Thủy, TT Huế
60	Nguyễn Thị L.		47	1900185620	28/11/2019	Vinh Hà, Phú Vang, TT Huế
61	Huỳnh Thị L.		49	1900032142	13/3/2019	Thủy Phương, Hương Thủy, TT Huế
62	Lê Ngọc M.	62		1800163158	5/12/2018	Giao Phong, Gio Linh, Quảng Trị
63	Trần Thị M.		63	1900009317	22/2/2019	Nam Hà, Hà Tĩnh
64	Võ Thị Hồng M.		70	1900032264	13/3/2019	Triệu Thuận, Triệu Phong, Quảng Trị
65	Nguyễn Thị M.		51	1800153564	16/11/2018	Vinh Hiền, Phú Lộc, TT Huế
66	Nguyễn Thị N.		60	1900081267	3/6/2019	An Ninh, Quảng Ninh, Quảng Bình
67	Đoàn Văn Ng.	49		1900022775	25/2/2019	Ba Đồn, Quảng Bình
68	Hoàng Như Ngh.	41		1800173097	28/10/2018	Phú Bình, Huế
69	Nguyễn Nh.	55		1900009391	24/1/2019	Lăng Cô, Phú Lộc, TT Huế

70	Bùi Thị Ph.		79	1900022319	25/2/2019	An Vĩnh, Lý Sơn, Quảng Ngãi
71	Trần Ph.	74		1900058862	22/4/2019	Tam Ngọc, TP Tam Kỳ
72	Trương Ngọc Ph.	51		1900033305	15/3/2019	Tây Lộc, TP Huế
73	Phan Văn Ph.	37		1800121566	19/9/2018	Hương An, Quế Sơn, Quảng Ngãi
74	Lưu Thị Ph.		43	1800126410	28/9/2018	Hải Phú, Hải Lăng, Quảng Trị
75	Nguyễn Thị Ph.		47	1900081064	3/6/2019	Hải Dương, Hương Trà, TT Huế
76	Phạm Văn Q.	54		1900200221	27/12/2019	Phường 3, TX Quảng Trị
77	Nguyễn Thị S.		67	1800132265	9/10/2018	Lộc Bồn, Phú Lộc, TT Huế
78	Phạm Thị Tuyết S.		61	1900037963	22/3/2019	Thuận Hòa, TP Huế
79	Nguyễn Thanh S.	30		1900058741	22/4/2019	Lộc Thủy, Phú Lộc, TT Huế
80	Lê Thị Thu S.		50	1900090456	18/6/2019	Phường 2, TX Quảng Trị
81	Trần Thị T.		83	1900116680	30/7/2019	TT Gio Linh, Gio Linh, Quảng Trị
82	Văn Thị T.		43	1800121470	19/9/2018	Lộc Trì, Phú Lộc, TT Huế
83	Trần Thanh T.	46		1900112057	23/7/2019	Lộc Bồn, Phú Lộc, TT Huế
84	Nguyễn Thị T.		52	1900097192	28/6/2019	Quảng Phúc, Ba Đồn, Quảng Bình
85	Đào Anh T.	42		1800106943	22/8/2018	Xuân Phú, TP Huế
86	Trần Quốc T.	47		1800124096	24/9/2018	Hương Vinh, Hương Trà, TT Huế
87	Lê T.	48		1900096789	28/6/2019	Vinh An, Phú Vang, TT Huế
88	Phạm Thị Hồng T.		43	1900032082	13/3/2019	Kiến Giang, Lệ Thủy, Quảng Bình
89	Nguyễn Văn Th.	58		1900032012	13/3/2019	Triệu Tài, Triệu Phong, Quảng Trị
90	Văn Công Th.	49		1800103258	15/8/2018	Vinh An, Phú Vang, TT Huế
91	Dương Thị Th.		78	2000016441	11/2/2020	Triệu Hòa, Triệu Phong, Quảng Trị
92	Dương Thị Th.		68	1900189984	6/12/2019	Hải Dương, Hải Lăng, Quảng Trị
93	Đoàn Thị Th.		43	1900047129	5/4/2019	Phong Hòa, Phong Điền, TT Huế
94	Văn Th.	38		1900096792	28/6/2019	Quảng Lợi, Quảng Điền, TT Huế
95	Ngô Thị Thanh Th.		71	1900022605	25/2/2019	Tân Thạnh, TP Tam Kỳ
96	Phạm Kiến Th.	39		1800117073	12/9/2018	Cánh Dương, Quảng Trạch, Quảng Bình
97	Nguyễn Thị Th.		35	1900153476	2/10/2019	Quảng Phúc, Ba Đồn, Quảng Bình
98	Nguyễn Thị Th.		56	1900097094	28/6/2019	Hải Quy, Hải Lăng, Quảng Trị
99	Trần Thị Diễm Th.		44	1900022851	25/2/2019	An Xuân, TP Tam Kỳ
100	Nguyễn Thị Th.		44	1900196928	20/12/2019	Bắc Lý, TP Đồng Hới
101	Phạm Thị Th.		49	1900003557	10/1/2019	Vinh An, Phú Vang, TT Huế
102	Lê Thị Th.		55	2000016424	11/2/2020	Hồng Thủy, Lệ Thủy, Quảng Bình
103	Nguyễn Thị Tr.		47	1900067506	10/5/2019	Hải Quế, Hải Lăng, Quảng Trị
104	Nguyễn Thị Huyền Tr.		30	1900006561	17/1/2019	Cánh Hóa, Quảng Trạch, Quảng Bình
105	Phạm Duy Tr.	42		1900112444	23/7/2019	Lộc Bồn, Phú Lộc, TT Huế
106	Trần Văn Tr.	72		1900031948	13/3/2019	Tam Hiệp, Núi Thành, Quảng Nam

107	Hoàng Thị Thanh	Tr.		58	1900006547	17/1/2019	Phường 5, TP Đông Hà
108	Nguyễn Ngọc	Tr.	36		2000016364	11/2/2020	Phú Bài, Hương Thủy, TT Huế
109	Phạm Trung	Tr.	70		1900058878	22/4/2019	Châu Ô, Bình Sơn, Quảng Ngãi
110	Mai Thị	U.		50	1800173047	28/12/2018	Vinh Thanh, Phú Vang, TT Huế
111	Nguyễn Thị Hồng	V.		38	1800117729	13/9/2018	Tây Lộc, TP Huế
112	Nguyễn Thị	V.		46	1900090413	18/6/2019	An Chấn, Tuy An, Phú Yên
113	Nguyễn Thị Thanh	V.		47	1900103029	9/7/2019	Lăng Cô, Phú Lộc, TT Huế
114	Trương	V.	64		1800138533	19/10/2018	Hải Dương, Hương Trà, TT Huế
115	Nguyễn Văn	V.	43		1800123860	24/9/2018	Hương Phước, Bù Đốp, Bình Phước
116	Lê Công	V.	59		1900006763	17/1/2019	Phường 3, TX Quảng Trị
117	Nguyễn	X.	83		1900006590	17/1/2019	Phong Bình, Phong Điền, TT Huế
118	Võ Thị	X.		60	1800126315	28/9/2018	Nghĩa An, Tư Nghĩa, Quảng Ngãi
119	Phan Thị Hải	Y.		33	1900009451	24/1/2019	Phường Phú Hội, TP Huế
120	Nguyễn Hữu	A.	41		1800080868	4/8/2018	Quảng Lộc, Ba Đồn, Quảng Bình
121	Dương Bá	A.	35		1900197059	20/12/2019	Gio Hòa, Gio Linh, Quảng Trị
122	Nguyễn	A.	45		1900185440	28/11/2019	Hải Dương, Hương Trà, TT Huế
123	Dặng Thị	A.		48	1800115535	10/9/2018	Vinh Thanh, Phú Vang, TT Huế
124	Huỳnh	A.	62		1800126504	28/9/2018	Vinh An, Phú Vang, TT Huế
125	Châu Trần Duyên	A.		39	1900032246	13/3/2019	Phú Thượng, Phú Vang, TT Huế
126	Nguyễn Ngọc	B.	34		1900032337	13/3/2019	Phong Hải, Phong Điền, TT Huế
127	Trần Văn	B.	42		1800106739	22/8/2018	Diễn Hành, Diễn Châu, Nghệ An
128	Hồ Đức Quốc	B.	39		1900067512	10/5/2019	Quảng Thái, Quảng Điền, TT Huế
129	Đặng Quốc	B.	56		1900102904	9/7/2019	Quảng Châu, Quảng Trạch, Quảng Bình
130	Nguyễn Thị	B.		67	1900022518	25/2/2019	Phú Diên, Phú Vang, TT Huế
131	Trần Thị	B.		44	1900196887	20/12/2019	Vinh Thanh, Phú Vang, TT Huế
132	Trần Thị Ngọc	B.		53	1900044682	2/4/2019	Vinh Thanh, Phú Vang, TT Huế
133	Cao Hữu	B.	39		1800121354	19/9/2018	Điền Hải, Phong Điền, TT Huế
134	Lê Phước	B.	47		1900067271	10/5/2019	Vĩnh Long, Vĩnh Linh, Quảng Trị
135	Lưu	B.	48		1900046212	4/4/2019	Phú Hải, Hải Lăng, Quảng Trị
136	Nguyễn	B.	41		1900046180	4/4/2019	Lộc Điền, Phú Lộc, TT Huế
137	Phạm Thị	B.		62	1800138663	19/10/2018	Lộc Vĩnh, Phú Lộc, TT Huế
138	Nguyễn Thị	B.		50	1900046331	4/4/2019	Hạ Trạch, Bố Trạch, Quảng Bình
139	Lê Thị	B.		38	1800123916	24/9/2018	Thuận An, Phú Vang, TT Huế
140	Lê Thị	B.		57	1900116619	30/7/2019	Dương Thủy, Lệ Thủy, Quảng Bình
141	Lê Thị	C.		50	2000007241	17/1/2020	Vinh Hiền, Phú Lộc, TT Huế
142	Phạm	C.	83		1900022317	25/2/2019	An Vĩnh, Lý Sơn, Quảng Ngãi
143	Phạm Xuân	C.		72	1900021108	22/2/2019	Quảng Xuân, Quảng Trạch, Quảng Bình
144	Cao Thị	C.		45	1900144764	17/9/2019	Lộc Hòa, Phú Lộc, TT Huế
145	Đinh Thị Kim	C.		48	1800116973	12/9/2018	Quy Đạt, Minh Hóa, Quảng Bình

146	Đào Thị	Ch.		57	1900166057	23/10/2019	Bảo Ninh, TP Đồng Hới
147	Nguyễn Thị	Ch.		58	1900032197	13/3/2019	Lộc Bồn, Phú Lộc, TT Huế
148	Phạm Văn	Ch.	64		1900141862	12/9/2019	Đồng Thanh, TP Đông Hà
149	Nguyễn Thị	Ch.		53	1900047114	5/4/2019	Lộc Thủy, Phú Lộc, TT Huế
150	Bùi Thị Kim	Ch.		62	1900103101	9/7/2019	Gio Mai, Gio Linh, Quảng Trị
151	Trần Đình	D.	46		1900058929	22/4/2019	Trung Trạch, Bồ Trạch, Quảng Bình
152	Hoàng Tiến	D.	52		1800103041	15/8/2018	Hoàn Lão, Bồ Trạch, Quảng Bình
153	Nguyễn	D.	54		1800132038	9/10/2018	Vinh An, Phú An, TT Huế
154	Trương Hải	D.	50		1900022410	25/2/2019	Mân Thái, Sơn Trà, TP Đà Nẵng
155	Nguyễn Thị Kim	D.		51	1900021048	22/2/2019	Phường 2, TP Đông Hà
156	Nguyễn Thị Phương	D.		54	1900024108	27/2/2019	3/36 Đống Đa, TP Huế
157	Nguyễn Xuân	D.	50		1800106881	22/8/2018	Thị trấn Krông Klang, Quảng Trị
158	Nguyễn Thị	D.		62	1900144567	17/9/2019	Triệu Đại, Triệu Phong, Quảng Trị
159	Lê Văn	Đ.	36		1800138701	19/10/2018	Mỹ Thủy, Lệ Thủy, Quảng Bình
160	Nguyễn Văn	Đ.	59		1800145461	1/11/2018	Quảng Phong, Quảng Trạch, Quảng Bình
161	Nguyễn Ngọc	Đ.	55		1900037818	22/3/2019	An Ninh, Quảng Ninh, Quảng Bình
162	Hoàng Văn	Đ.	45		1900059123	22/4/2019	Phù Hóa, Quảng Trạch, Quảng Bình
163	Cao	Đ.	38		1900067556	10/5/2019	Quảng Lộc, Quảng Trạch, Quảng Bình
164	Lê	Đ.	49		1900096777	28/6/2019	Vinh An, Phú Vang, TT Huế
165	Đoàn Văn	Đ.	30		1800121682	19/9/2018	Quảng Thọ, Ba Đồn, Quảng Bình
166	Đình Xuân	Đ.	47		1900090373	18/6/2019	Ba Đồn, Quảng Trạch, Quảng Bình
167	Nguyễn Xuân	Đ.	42		1900006711	17/1/2019	Cầm Thủy, Lệ Thủy, Quảng Bình
168	Cao Thị	E.		79	1900200263	27/12/2019	Vinh Hưng, Phú Lộc, TT Huế
169	Lê Thị	G.		51	1800103153	15/8/2018	Cam An, Cam Lộ, Quảng Trị
170	Hồ Tất Khánh	H.		38	1800126380	28/9/2018	Vĩnh Ninh, TP Huế
171	Nguyễn Thị	H.		54	1900046463	4/4/2019	Phường 5, TP Đông Hà
172	Nguyễn Thái	H.	39		1800153732	16/11/2018	Gia An, Gio Linh, Quảng Trị
173	Bùi Ngọc	H.	38		1900079713	31/5/2019	Hải Chánh, Hải Lăng, Quảng Trị
174	Trương Văn	H.	53		1900103274	9/7/2019	Cam Chính, Cam Lộ, Quảng Trị
175	Huỳnh Văn	H.	57		1800173078	28/12/2018	Tam Hòa, Núi Thành, Quảng Nam
176	Nguyễn Thị	H.		49	1900189840	6/12/2019	Lộc Bồn, Phú Lộc, TT Huế
177	Ngô Xuân	H.	57		1800121684	19/9/2018	Hải Thành, Hải Lăng, Quảng Trị
178	Nguyễn Văn	H.	48		1900058883	22/4/2019	Võ Ninh, Quảng Ninh, Quảng Bình
179	Dương Thị	H.		47	1900037783	22/3/2019	Quảng Lưu, Quảng Trạch, Quảng Bình
180	Lê Thị	H.		40	1800138635	19/10/2018	Tứ Hạ, Hương Trà, TT Huế
181	Hoàng Thị	H.		41	1800124050	24/9/2018	Điền Môn, Phong Điền, TT Huế
182	Ngô Thị	H.		55	1800103048	15/8/2018	Phú Thượng, Phú Vang, TT Huế
183	Trần Thị	H.		58	1900144616	17/9/2019	Bến Quan, Vĩnh Linh, Quảng Trị
184	Trần Thị Lệ	H.		58	1900032170	13/3/2019	Phú Bình, TP Huế
185	Nguyễn Phi	H.	43		1900031997	13/3/2019	Thanh Thủy, Lệ Thủy, Quảng Bình

186	Tô Bá	H.	42		1900006684	17/1/2019	Thuận Thành, TP Huế
187	Lê Đức	H.	53		1900032157	13/3/2019	Hải Xuân, Hải Lăng, Quảng Trị
188	Dương Thị Thanh	H.		42	1800169973	21/12/2018	Thị trấn Cam Lộ, Quảng Trị
189	Nguyễn Thị	H.		46	1900006800	17/1/2019	Quảng Thạch, Quảng Trạch, Quảng Bình
190	Nguyễn	K.	53		1800172945	28/12/2018	Phú Hải, Phú Vang, TT Huế
191	Văn Ngọc	Kh.	58		1800126393	28/9/2018	Hải Phú, Hải Lăng, Quảng Trị
192	Đặng Nguyên	Kh.	56		1900024107	27/2/2019	3/36 Đồng Đa, TP. Huế
193	Trần Trung	Kh.	71		1900021215	22/2/2019	Đồng Sơn, TP Đồng Hới
194	Lê Văn	Kh.	58		1800123942	24/9/2018	Thuận An, Phú Vang, TT Huế
195	Võ Hữu	Kh.	72		1800117010	12/9/2018	Vinh Giang, Phú Lộc, TT Huế
196	Huỳnh Văn	Kh.	33		1900080860	4/6/2019	Tiên Cảnh, Tiên Phước, Quảng Nam
197	Nguyễn Phi	L.	52		1800145787	1/11/2018	Thị xã Điện Bàn, Quảng Nam
198	Nguyễn Thị	L.		41	1900059125	22/4/2019	Phú Hòa, Quảng Trạch, Quảng Bình
199	Huỳnh Thị	L.		54	2000019854	18/2/2020	Thuận An, Phú Vang, TT Huế
200	Phan Thị	L.		40	1800128803	3/10/2018	Gio Việt, Gio Linh, Quảng Trị
201	Hoàng Thị	L.		58	1900081128	3/6/2019	Vĩ Dạ, TP Huế
202	Nàng	L.		42	1800163183	5/12/2018	An Thủy, Lệ Thủy, Quảng Bình
203	Nguyễn Thanh	L.	62		1800153769	16/11/2018	Thủy Dương, Hương Thủy, TT Huế
204	Lê Thị	L.		63	1800132230	9/10/2018	Vinh Mỹ, Phú Lộc, TT Huế
205	Lê	L.	56		1900185534	28/11/2019	Vinh Thanh, Phú Vang, TT Huế
206	Nguyễn Thị	L.		54	1800132050	9/10/2018	Xuân Ninh, Quảng Ninh, Quảng Bình
207	Huỳnh Thị	L.		69	1900000081	8/1/2019	Quang Trung, Đồng Đa, TP Hà Nội
208	Hoàng Thị Cẩm	L.		36	1800103015	15/8/2018	Số 8, Phường 4, TP Đà Lạt
209	Trần Thị	L.		44	1900032138	13/3/2019	Trung Trạch, Bố Trạch, Quảng Bình
210	Ngô Thị	L.		41	1900135103	29/8/2019	Bình Thành, Hương Trà, TT Huế
211	Võ Thị	L.		43	1800117005	12/9/2018	Vinh Hiền, Phú Lộc, TT Huế
212	Nguyễn Việt	L.	39		1800163352	5/12/2020	Triệu Trạch, Triệu Phong, Quảng Trị
213	Đặng Thị	L.		45	1800145604	1/11/2018	Đức Ninh Đông, TP Đồng Hới
214	Hồ	L.	60		2000016331	11/2/2020	Quảng Ngạn, Quảng Điền, TT Huế
215	Đặng Thị	L.		52	1800173120	28/12/2019	Bắc Nghĩa, TP Đồng Hới,
216	Văn	L.	52		1800123849	24/9/2018	Quảng Công, Quảng Điền, TT Huế
217	Lê Thế	L.	39		1800115598	10/9/2018	Gia Ninh, Quảng Ninh, Quảng Bình
218	Trần Văn	L.	52		1900022514	25/2/2019	An Cựu, TP Huế
219	Hoàng Thị Quỳnh	L.		51	1900067412	10/5/2019	Đức Ninh, TP Đồng Hới
220	Võ Thị	M.		26	1800132194	9/10/2018	Vinh Phú, Phú Vang, TT Huế
221	Trần Thị	M.		43	1900046367	4/4/2019	Triệu Thuận, Triệu Phong, Quảng Trị
222	Phan Thị	M.		54	1800145623	1/11/2018	Bắc Trạch, Bố Trạch, Quảng Bình
223	Trịnh Khánh	M.	35		1900009435	24/1/2019	Hải Thành, TP Đồng Hới
224	Chu Đình	M.	41		1800163262	5/12/2018	Krông Klang, Đa Krông, Quảng Trị
225	Thân Trọng	M.	70		1900058622	22/4/2019	Phong Hiền, Phong Điền, TT Huế

226	Lê Nguyễn Tỳ	M.		39	1800173095	28/12/2018	Phú Bài, Hương Thủy, TT Huế
227	Phan	N.	50		1900081062	3/6/2019	Hải Dương, Hương Trà, TT Huế
228	Cao Thị	N.		65	1900037785	22/3/2019	Quảng Tiến, Quảng Trạch, Quảng Bình
229	Đào Thị	N.		49	1900058949	22/4/2019	Vinh Hiền, Phú Lộc, TT Huế
230	Nguyễn Thị	N.		45	1800123985	24/9/2018	An Đông, TP Huế
231	Hà Thị	N.		45	1900081250	4/6/2019	Phường 11, Gò Vấp, Hồ Chí Minh
232	Phan Thanh	Ng.		37	1800121342	19/9/2018	Phường 5, TP Đông Hà
233	Huỳnh Văn	Ng.	32		1800126501	28/9/2018	Vinh An, Phú Vang, TT Huế
234	Nguyễn Văn	Ng.	39		1900067309	10/5/2019	Quán Hàu, Quảng Ninh, Quảng Bình
235	Trần Thị	Ng.		39	1800145658	1/11/2018	Vĩnh Ninh, TP Huế
236	Phạm Thị	Ng.		55	1900009436	24/1/2019	Vinh Xuân, Phú Vang, TT Huế
237	Lê Thanh	Ngh.	42		2000016332	11/2/2020	Phong Điền, TT Huế
238	Lê Hữu	Nh.	30		1800145658	31/7/2019	Quảng Phú, Quảng Điền, TT Huế
239	Trần Tiến	Nh.	37		1900079050	30/5/2019	Quảng Vinh, Quảng Điền, TT Huế
240	Nguyễn Văn	Nh.	52		1900141857	12/9/2019	Trà Dương, Bắc Trà My, Quảng Nam
241	Nguyễn Thị	Nh.		53	1900173545	5/11/2019	Duy Ninh, Quảng Ninh, Quảng Bình
242	Nguyễn Thị	O.		31	1900058962	22/4/2019	Quảng Tân, Ba Đồn, Quảng Bình
243	Hoàng Minh	Ph.	44		1900022391	25/2/2019	Cam Thành, Cam Lộ, Quảng Trị
244	Nguyễn Trường	Ph.	39		1900067255	10/5/2019	Bảo Ninh, TP Đồng Hới
245	Đào Duy	Ph.	37		1800102959	28/9/2018	An Đông, TP Huế
246	Phan Thị Hồng	Ph.		39	2000003171	8/1/2020	Đức Ninh, TP Đồng Hới,
247	Võ	Ph.	55		1800163219	5/12/2018	Hướng Phùng, Hướng Hóa, Quảng Trị
248	Trần Thị Thanh	Ph.		46	1800102959	15/8/2018	Đồng Mỹ, TP Đồng Hới
249	Phan Thị Kim	Q.		39	1900046443	4/4/2019	Lộc Bồn, Phú Lộc, TT Huế
250	Nguyễn Thị	Q.		43	1800117047	12/9/2018	A Lưới, TT Huế
251	Phạm Thị	Q.		47	1900022808	25/2/2019	Thị trấn Cam Lộ, Quảng Trị
252	Hồ Thị	R.		69	1800138619	19/10/2018	Nhân Trạch, Bố Trạch, Quảng Bình
253	Nguyễn Thị	R.		47	1900047096	5/4/2019	Nghĩa Hiệp, Tư Nghĩa, Quảng Ngãi
254	Trần Ngọc	R.	46		1900112286	23/7/2019	Ninh Cường, Trục Ninh, Nam Định
255	Trần Văn	S.	53		1900079310	30/5/2019	Phú Thủy, Lệ Thủy, Quảng Bình
256	Phùng Thị	S.		63	1900067264	10/5/2019	Liên Chiêu, TP Đà Nẵng
257	Trần Thị	S.		42	1900022574	25/2/2019	Vinh Hiền, Phú Lộc, TT Huế
258	Võ Văn	S.	34		1800163136	5/12/2018	An Ninh, Quảng Ninh, Quảng Bình
259	Trần Văn	S.	39		2000016485	11/2/2020	Võ Ninh, Quảng Ninh, Quảng Bình
260	Phan Thị	S.		45	1900102931	9/7/2019	Vinh An, Phú Vang, TT Huế
261	Võ Đình	S.	39		1800121236	19/9/2018	Hải Vĩnh, Hải Lăng, Quảng Trị
262	Nguyễn Văn	S.	44		1800153562	16/11/2018	468 Nguyễn Thị Minh Khai, HCM
263	Trương Công	T.	38		1800172935	28/12/2018	Bình Dương, Thăng Bình, Quảng Nam
264	Nguyễn Quốc	T.	45		1800132154	9/10/2018	Hương Văn, Hương Trà, TT Huế
265	Nguyễn Thị	T.		52	1900047066	5/4/2019	Hoa Thủy, Lệ Thủy, Quảng Bình

266	Nguyễn Công	T.	45		1900067265	10/5/2019	Hương Chũr, Hương Trà, TT Huế
267	Nguyễn Văn	T.	57		1900189863	6/12/2019	Ea T'Ling, Cư Jút, Đắk Nông
268	Lê Văn	T.	40		1800009175	22/4/2019	Gio Việt, Gio Linh, Quảng Trị
269	Đỗ Sĩ	T.	44		1900021308	22/2/2019	Kiến Giang, Lệ Thủy, Quảng Bình
270	Hoàng Thị	T.		64	1800128821	3/10/2018	Hồ Xá, Vĩnh Linh, Quảng Trị
271	Nguyễn Đăng	T.	44		1900038093	22/3/2019	Hưng Thủy, Lệ Thủy, Quảng Bình
272	Dương Công	T.	58		1900046390	4/4/2019	Tân Thủy, Lệ Thủy, Quảng Bình
273	La Thị	T.		58	1900166258	23/10/2019	Vinh Hà, Phú Vang, TT Huế
274	Lê Văn	Th.	39		1800126317	28/9/2018	Nghĩa An, Tư Nghĩa, Quảng Ngãi
275	Mai Văn	Th.	28		1900020980	22/2/2019	Vinh Mỹ, Phú Lộc, TT Huế
276	Đoàn Minh	Th.	41		1900046370	4/4/2019	Triệu Thuận, Triệu Phong, Quảng Trị
277	Nguyễn Minh	Th.	44		1900032251	13/3/2019	Vạn Ninh, Quảng Ninh, Quảng Bình
278	Lê Ngọc	Th.	52		1900021137	22/2/2019	Triệu Vân, Triệu Phong, Quảng Trị
279	Trần Thị	Th.		37	1900046274	4/4/2019	Sơn Trạch, Bố Trạch, Quảng Bình
280	Văn Việt	Th.	50		1900038129	22/3/2019	Vinh Hà, Phú Vang, TT Huế
281	Nguyễn Chí	Th.	52		1800172936	28/12/2018	Bình Dương, Thăng Bình, Quảng Nam
282	Nguyễn Văn	Th.	54		1900038212	22/3/2019	Xuân Trạch, Bố Trạch, Quảng Bình
283	Nguyễn Hồng	Th.	62		1900103073	9/7/2019	Vĩnh Cháp, Vĩnh Linh, Quảng Trị
284	Huỳnh Tấn	Th.	63		1900135092	29/8/2019	Phong Hải, Phong Điền, TT Huế
285	Đào Thị	Th.		50	1900046439	4/4/2019	Nghĩa Ninh, TP Đồng Hới
286	Hoàng Kim	Th.	46		1800163235	5/12/2018	Hải Lâm, Hải Lăng, Quảng Trị
287	Trịnh Thị	Th.		50	1900153598	2/10/2019	Trường An, TP Huế
288	Trương Việt	Th.	49		2000007128	17/1/2020	Phú Thuận, Phú Vang, TT Huế
289	Phan Thị	Th.		56	1900117488	31/7/2019	Triệu Phước, Triệu Phong, Quảng Trị
290	Lê Việt	Th.	51		1900144753	17/9/2018	Vinh Hiền, Phú Lộc, TT Huế
291	Trần Thị	Th.		56	1900006730	17/1/2019	Hiền Ninh, Quảng Ninh, Quảng Bình
292	Lê Văn	Th.	61		1900022652	25/2/2019	An Thủy, Lệ Thủy, Quảng Bình
293	Lương Văn	Th.	63		1900006562	17/1/2019	Phú Bài, Hương Thủy, TT Huế
294	Hoàng Đình	Th.	27		1900020913	22/2/2019	Kỳ Phương, Kỳ Anh, Hà Tĩnh
295	Trần Thiên	Th.	31		1900031908	13/3/2019	Phú Thượng, Phú Vang, TT Huế
296	Bùi Thị Vế	Th.		59	1900058849	22/4/2019	Dương Thủy, Lệ Thủy, Quảng Bình
297	Trương Đức	Th.	42		1800128878	3/10/2018	Hải Dương, Hương Trà, TT Huế
298	Hoàng	Th.	75		2000003319	8/1/2020	Vinh Xuân, Phú Vang, TT Huế
299	Lê Mộng	Th.		34	1900067425	10/5/2019	Phú Hải, Phú Vang, TT Huế
300	Trương Thị	Th.		38	1900047169	5/4/2019	Phú Thượng, Phú Vang, TT Huế
301	Nguyễn Thị Hồng	Th.		53	1900037824	22/3/2019	An Ninh, Quảng Ninh, Quảng Bình
302	Nguyễn Văn	Th.	60		1800170052	21/12/2018	Quảng Ninh, Ba Đồn, Quảng Bình
303	Hồ Văn	Th.	37		1900021017	22/2/2019	Vinh Thạch, Vĩnh Linh, Quảng Trị
304	Hồ Thị	Th.		44	1900144544	17/9/2019	Ba Lòng, Đakrông, Quảng Trị
305	Phan Thị	Th.		48	1900024058	27/2/2019	Phú Vang, TT Huế

306	Lê Thị	Th.		42	1900046309	4/4/2019	Tây Lộc, TP Huế
307	Nguyễn Thị	Th.		44	1900149639	25/9/2019	Hoa Thủy, Lệ Thủy, Quảng Bình
308	Lê Thị	Th.		45	2000003118	8/1/2020	Thuận Hòa, TP Huế
309	Phan Thị	Th.		61	1900116520	30/7/2019	Hoa Thủy, Lệ Thủy, Quảng Bình
310	Hồ Thị	Th.		57	1900044921	2/4/2019	Phước Vĩnh, TP Huế
311	Trần Thị Thanh	Tr.		42	1900021054	22/2/2019	Phường 2, TP Đông Hà
312	Lê Thị Thảo	Tr.		49	1800117264	12/9/2018	Thủy Châu, Hương Thủy, TT Huế
313	Lê Thị Thùy	Tr.		51	1800128998	3/10/2018	Lộc Bồn, Phú Lộc, TT Huế
314	Dương Xuân	Tr.	46		1900079234	30/5/2019	Hòa Trạch, Bố Trạch, Quảng Bình
315	Trần Nguyên	Tr.	66		1900149585	25/9/2019	Trung Hải, Gio Linh, Quảng Trị
316	Hoàng Văn	Tr.	46		1900020951	22/2/2019	Bắc Trạch, Bố Trạch, Quảng Bình
317	Nguyễn Thị	U.		68	1900200254	27/12/2019	Cam Thành, Cam Lộ, Quảng Trị
318	Nguyễn Thị	V.		82	2000019833	18/2/2020	Gio Việt, Gio Linh, Quảng Trị
319	Nguyễn Văn	V.	66		1900079245	30/5/2019	Quảng Minh, Ba Đồn, Quảng Bình
320	Hồ Văn	V.	30		1900046347	4/4/2019	Sơn Thủy, Lệ Thủy, Quảng Bình
321	Nguyễn Văn	V.	52		1900058860	22/4/2019	Lộc Bồn, Phú Lộc, Huế
322	Lê Văn	V.	41		1800138684	19/10/2018	Thạch Liên, Thạch Hà, Hà Tĩnh
323	Nguyễn Công	V.	48		1800145470	1/11/2018	Triệu Độ, Triệu Phong, Quảng Trị
324	Lê Minh	V.	48		1900046306	4/4/2019	Tây Lộc, TP Huế
325	Phan Thị	X.		71	2000003317	8/1/2020	Vinh Xuân, Phú Vang, TT Huế
326	Lê Thị Lệ	X.		29	1900021391	22/2/2019	Phường 3, TP Đông Hà,
327	Nguyễn Thị	X.		43	1800138515	19/10/2018	Quảng Đông, Quảng Trạch, Quảng Bình
328	Hà Thị	X.		56	1900166176	23/10/2019	Thuận Hóa, Tuyên Hóa, Quảng Bình
329	Nguyễn Thị	X.		58	1800126465	28/9/2018	Gia Ninh, Quảng Ninh, Quảng Bình
330	Trần Thị	X.		54	1900009476	24/1/2019	Quảng Phú, Quảng Điền, TT Huế

Xác nhận của Khoa Sinh Hóa

BỆNH VIỆN TW HUẾ
KHOA
HÓA - SINH
BS. CKII. Trần Hữu An

Xác nhận của Khoa Khám bệnh

Trung tâm điều trị theo yêu cầu và quốc tế

TT ĐTTTC & QUỐC TẾ
KHOA KHÁM BỆNH
ThS. BS. Trần Thị Cẩm Tú

Xác nhận của phòng Kế Hoạch Tổng Hợp

Bệnh viện Trung Ương Huế

BỆNH VIỆN
TRUNG ƯƠNG
HUẾ
BS. CKII. Phạm Như Vinh Tuyên